



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA' DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
NEUROLOGICHE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 79
21 dicembre 2007
Anno VII

Buone
Buone



Feste!
Feste!

IN QUESTO NUMERO:

1. **CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI PREGABALIN (LYRICA®) in PAZIENTI con EPILESSIA: EFFETTO della DOSE, dell'ETA' e delle COTERAPIE**
2. **DUBBI sull'UTILIZZO dei FARMACI ANTICOLINESTERASICI nel TRATTAMENTO della DEMENZA in PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON**
3. **NUOVA LIMITAZIONE PER LA PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE delle SPECIALITÀ MEDICINALI a BASE di ISOTRETINOINA**
4. **NUOVI DOSAGGI della SPECIALITÀ MEDICINALE a BASE di LEVODOPA/CARBIDOPA/ ENTACAPONE (STALEVO®)**

1. CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI PREGABALIN (LYRICA®) in PAZIENTI con EPILESSIA: EFFETTO della DOSE, dell'ETÀ e delle COTERAPIE

Sono stati pubblicati in questo mese (*Ther Drug Monit* 2007;29:789-94) i primi dati post-commercializzazione relativi agli effetti esercitati da una serie di variabili clinico-terapeutiche, quali l'età, la dose e le coterapie sulle concentrazioni plasmatiche del **pregabalin** (PGB, Lyrica®), **antiepilettico** (FAE) di nuova generazione indicato come terapia aggiuntiva negli adulti con epilessia parziale con o senza secondaria generalizzazione e per il trattamento del dolore neuropatico periferico negli adulti (vedi n° 44 di *neuro... Pillole*). In totale sono stati esaminati in questo studio 198 campioni plasmatici di 167 pazienti di età compresa fra i 17 e i 73 anni (56% di sesso maschile), in terapia stabile con pregabalin ad una dose media di 450 mg/die (range 50-1000 mg/die), in due somministrazioni. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco, misurate al mattino, prima della somministrazione della dose, sono risultate correlate linearmente alla dose ($p < 0,001$), mostrando comunque una considerevole variabilità interpaziente, con valori compresi fra 0,2 e 8,1 µg/ml. Le concentrazioni di pregabalin sono risultate età-dipendenti (più alte all'aumentare dell'età) e più basse (di circa il 20-30% in media, $p < 0,02$) nei pazienti in coterapia con FAE "induttori" del metabolismo epatico (fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina) in confronto ai pazienti in coterapia con FAE "non induttori" (lamotrigina, levetiracetam, acido valproico,

topiramato). Si tratta quest'ultimo di un dato inatteso, in quanto il PGB è escreto in forma prevalentemente immodificata nelle urine, ed in contrasto con i risultati degli studi clinici precedentemente pubblicati che non avevano evidenziato interazioni farmacocinetiche statisticamente significative con le coterapie antiepilettiche (vedi n° 55 di *neuro... Pillole*). Emerge ancora una volta come gli studi clinici, condotti in pazienti selezionati e per periodi di tempo limitati, non sempre siano predittivi della situazione di reale utilizzo del farmaco. L'effetto delle coterapie con FAE induttori sulle concentrazioni plasmatiche di PGB è comunque modesto e probabilmente di minor importanza clinica ma può render conto in parte della considerevole variabilità inter soggetto osservata nella biodisponibilità del farmaco.

2. DUBBI sull'UTILIZZO dei FARMACI ANTICOLINESTERASICI nel TRATTAMENTO della DEMENZA in PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON

I farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi (**donepezil**, Aricept®, Memac®; **galantamina**, Reminyl®; **rivastigmina**, Exelon®, Prometax®) vengono utilizzati nel trattamento della demenza nella malattia di Alzheimer, nella forma lieve-moderata. La rivastigmina è l'unico di questa categoria di farmaci che trova espressa indicazione anche nel trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson. Si tratta di farmaci la cui efficacia e rapporto

rischio/beneficio e costo/beneficio sono stati già messi in discussione nella malattia di Alzheimer ([Lancet 2004;363;2105-15](#)). Di recente la rivista *Prescrire International* ha pubblicato alcuni editoriali nel quale l'uso degli anticolinesterasici è messo marcatamente in discussione, specie nei pazienti parkinsoniani con demenza. Viene in particolare evidenziata la limitata efficacia clinica emersa dal trial clinico denominato EXPRESS ([Prescrire Int 2007;16:66](#)), incentrato sull'utilizzo della rivastigmina nel trattamento sintomatico della demenza in pazienti con malattia di Parkinson: un miglioramento delle funzioni cognitive da moderato a marcato è stato riscontrato nel 19,8% dei pazienti trattati con rivastigmina ma anche nel 14,5% di quelli trattati con placebo. A fronte della limitata efficacia il 17% dei pazienti trattati con rivastigmina è uscito dalla sperimentazione contro l'8% dei pazienti con placebo: fra gli effetti indesiderati, nausea, vomito e recrudescenza dei sintomi parkinsoniani, specie del tremore. Un peggioramento dei sintomi parkinsoniani (disturbi della marcia, cadute, tremore) è un possibile effetto indesiderato associato all'uso di tutti i farmaci anticolinesterasici in pazienti parkinsoniani con disturbi cognitivi ([Prescrire Int 2007;16:197-8](#)), reversibile alla sospensione del farmaco. Per saperne di più: www.farmacovigilanza.org.

3. NUOVA LIMITAZIONE sulla PRESCRIZIONE e DISPENSAZIONE delle SPECIALITÀ MEDICINALI a BASE di ISOTRETINOINA

Dal sito dell' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) www.agenziafarmaco.it riprendiamo la segnalazione dell' obbligo di ricetta medica limitativa, da rinnovare volta per volta, riservata soltanto ai dermatologi (GU n. 280/07), per le specialità medicinali a base di **isotretinoina**. Si tratta di un derivato della vitamina A (retinoide), utilizzato nel trattamento dell'acne nodulo-cistica resistente a precedenti terapie, di cui ci eravamo già occupati per i possibili effetti collaterali psichiatrici (vedi n° 7 di **neuro...Pillole**). Il farmaco è altamente teratogeno e la sua assunzione in gravidanza può causare l'insorgenza di anomalie congenite. Il rischio permane anche nel caso in cui la gravidanza abbia inizio entro un mese dalla sospensione del retinoide. L'isotretinoina è un medicinale soggetto al Programma di prevenzione del rischio teratogeno approvato dall'AIFA nel 2005 (GU n.261/05). La prescrizione dell'isotretinoina può essere effettuata solo dal dermatologo che, dopo attenta valutazione di ogni singolo paziente, deve:

- informare la paziente del rischio teratogeno correlato all'uso dell'isotretinoina;
- verificare se la paziente abbia adottato una contraccezione efficace, senza interruzione, almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata e per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento;
- acquisire il consenso informato del paziente;
- fornire al paziente la guida alla terapia, la guida alla contraccezione, un diario dove registrare le proprie

condizioni fisiche e psichiche durante il trattamento ed eventuali effetti indesiderati;

- prescrivere una quantità di farmaco per un massimo di 30 giorni;
- effettuare visite di controllo ad intervalli di 28 giorni.

4. NUOVI DOSAGGI della SPECIALITÀ MEDICINALE a BASE di LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE (STALEVO®)

Il Ministero della Salute ha approvato nel mese scorso (Determinazione del 26 ottobre, Gazzetta Ufficiale n° 271 del 21 novembre 2007) due nuovi dosaggi, a carico del Servizio Sanitario Nazionale (fascia A), della specialità medicinale **Stalevo®**, associazione di **levodopa/ carbidopa/ entacapone**, utilizzata nel trattamento dei pazienti con Malattia di Parkinson che presentano fluttuazioni delle prestazioni motorie (vedi n° 32 e 59 di **neuro...Pillole**). Saranno disponibili sul mercato le formulazioni **Stalevo® 50** (levodopa 50 mg/ carbidopa 12,5 mg/ entacapone 200 mg) e **Stalevo® 150** (150 mg levodopa/ 37,5 mg carbidopa/ 200 mg entacapone), che vanno ad aggiungersi allo **Stalevo® 100** (100 mg levodopa/ 25 mg carbidopa/ 200 mg entacapone), attualmente disponibile sul mercato. La commercializzazione delle nuove formulazioni è prevista per il mese di gennaio 2008.

II SITO WEB

Archivio europeo <http://www.europarchive.org/>

Con base ad Amsterdam e Parigi, l'*European Archive* è una fondazione no-profit che attraverso accordi con biblioteche, musei, e altre collezioni di prodotti culturali vuole creare e rendere accessibile a tutti tramite Internet una biblioteca digitale di artefatti culturali in forma digitale che rappresentino il patrimonio culturale europeo. L'accesso è gratuito per ricercatori, storici, studenti e pubblico generale.

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Neurologiche, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Neurologiche, Alma Mater Studiorum

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Roberto Riva
c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica,
Clinica Neurologica, Via Foscolo 7- 40123 Bologna

Tel: 0512092750 ; Fax: 0512092751;

E-mail: farmaco@neuro.unibo.it

Segreteria di redazione Nadia Dall'Aglio

<http://www.neuro.unibo.it/pill/pillole.htm>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 del 06/06/06

