



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

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

Numero 145
18 dicembre 2013
Anno XIII

Buone Feste

Buone Feste



IN QUESTO NUMERO:

1. Un **AGGIORNAMENTO** sulle **INTERAZIONI FARMACOCINETICHE** e **FARMACODINAMICHE** dei **"NUOVI" FARMACI ANTIEPILETTICI**
2. **RESTRIZIONI d'USO** per i **MEDICINALI** a base di **TIOCOLCHICOSIDE**
3. La **"BANCA DATI FARMACI"** dell'**AGENZIA ITALIANA** del **FARMACO**
4. **L'USO** dei **FARMACI** in **ITALIA** - **RAPPORTO OSMED 2012**

1. Un **AGGIORNAMENTO** sulle **INTERAZIONI FARMACOCINETICHE** e **FARMACODINAMICHE** dei **NUOVI FARMACI ANTIEPILETTICI**

Segnaliamo questo mese a tutti coloro che si occupano della farmacologia clinica dei farmaci antiepilettici (FAE) una rassegna esauriente, curata da Philip Patsalos (*Clin Pharmacokinet* 2013;52:927-66), sulle possibili mutue interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche che vedono coinvolti i FAE cosiddetti di "nuova generazione" (vedi n° 89 di *neuro...Pillole*). Dal 1989 ad oggi c'è stata un'introduzione esponenziale di nuovi FAE nella pratica clinica, 16 in totale (Tabella 1). Il problema delle interazioni fra FAE è di particolare rilievo, specie per i "nuovi" FAE, autorizzati inizialmente come terapia aggiuntiva nel trattamento delle epilessie, e spesso prescritti nell'ambito di politerapie anche complesse. Dal punto di vista farmacocinetico, le interazioni clinicamente più importanti sono quelle che coinvolgono il **metabolismo epatico**, con induzione o inibizione del metabolismo dei FAE (*Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:281-92); occasionalmente si possono verificare interazioni a livello dell'assorbimento gastrointestinale, del legame del farmaco alle proteine plasmatiche, specie all'albumina, e dell'escrezione renale.

Nel complesso i "nuovi" FAE presentano un potenziale d'interazione minore rispetto ai "vecchi" FAE (quali fenobarbitale-PB, fenitoina-PHT, carbamazepina-CBZ e acido valproico-VPA), sia per la mancanza di una spiccata attività d'induzione o inibizione metabolica, sia perché in alcuni casi non sono soggetti a metabolismo epatico e vengono escreti come tali per via renale. Da segnalare lo **stiripentolo**, farmaco orfano indicato nella terapia aggiuntiva delle crisi tonico-cloniche in pazienti con epilessia mioclonica severa dell'infanzia (sindrome di Dravet), potente inibitore di molti isoenzimi (CYP) del citocromo P450 e per il quale sono da attendersi, e sono state documentate, interazioni metaboliche clinicamente significative.

TABELLA 1. CARATTERISTICHE METABOLICHE E POTENZIALE D'INTERAZIONE FARMACOCINETICO DEI "NUOVI" FAE

FAE	METABOLISMO (EPATICO)	POTENZIALE D'INTERAZIONE	
		VERSO ALTRI FAE	DA PARTE DI ALTRI FAE
Eslicarbazepina	+++ Idrolisi/ glucuronazione	minimo	minimo
Felbamato	++ CYP3A4, 2E1	minimo	minimo
Gabapentin	no	no	no
Lacosamide	++ CYP2C19	no	minimo
Lamotrigina	+++ Glucuronazione	minimo	moderato*
Levetiracetam	+ Idrolisi (non epatica ?)	no	minimo
Oxcarbazepina (mono idrossi derivato)	+++ CYP (vari)/ glucuronazione	minimo	minimo
Perampanel	+++ CYP3A4	minimo	moderato
Pregabalin	no	no	no
Retigabina	++ Idrolisi/N-acetilazione/ glucuronazione	minimo	minimo
Rufinamide	+++ Idrolisi	minimo	minimo
Stiripentolo	++ CYP1A2, 2C19, 3A4	alto	alto
Tiagabina	+++ CYP3A4	minimo	minimo
Topiramato	++ CYP (vari)	minimo	minimo
Vigabatrin	no	no	no
Zonisamide	++ N-acetilazione/ CYP3A4	minimo	minimo

+++ , sostanziale, > 80%; ++, moderato, 50-80%; +, minimo, ~ 30%;

* , alto da parte di VPA (inibizione), PB, PHT, CBZ (induzione).

Tabella riadattata: da Patsalos PN. Clin Pharmacokinet 2013; 52:927-66.

A cura di **Manuela Contin**

2. RESTRIZIONI d'USO per i MEDICINALI a base di TIOLCOLCHICOSIDE

Con un comunicato del 22 novembre scorso (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Tiocolchicoside_PR_22%20novembre_rev%202013.pdf) il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali ha raccomandato restrizioni in merito all'uso di medicinali a base di **tiocolchicoside per uso orale o iniettabile** in tutta l'Unione europea (fra le specialità medicinali, vedi Muscoril®). Il tiocolchicoside è un derivato semisintetico solforato del colchicoside, glicoside naturale del colchico; viene utilizzato come rilassante muscolare per il trattamento di condizioni patologiche muscolari associate a dolore. Alla molecola è stata attribuita un'attività selettiva di tipo agonista sui recettori GABA-ergici e glicinerfici presenti a vari livelli del sistema nervoso, coinvolti nella regolazione della funzione muscolare. La procedura di revisione di sicurezza del tiocolchicoside è stata avviata dopo richiesta dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sulla base di alcune recenti evidenze sperimentali che suggeriscono che il metabolismo di questo farmaco dia origine ad un metabolita chiamato M2 o SL59.0955, che potrebbe causare aneuploidia cellulare, determinando un numero o una disposizione di cromosomi anormali nelle cellule. L'aneuploidia è un fattore di rischio riconosciuto per teratogenicità, embriotossicità o aborto spontaneo e alterata fertilità maschile e, in teoria, l'esposizione a lungo termine alla sostanza potrebbe aumentare il rischio di cancro, anche se non esistono prove certe al riguardo. Dopo revisione dei dati disponibili provenienti da studi pre-clinici e clinici, dalla letteratura pubblicata, dall'esperienza post-marketing e dalla consultazione di un gruppo di lavoro di esperti in sicurezza dei medicinali, il bilancio benefico/rischio del medicinale è rimasto positivo, ma sono necessarie restrizioni che ne riducano i rischi. Pertanto il CHMP ne raccomanda l'uso solo:

- come trattamento addizionale nelle contratture muscolari dolorose della colonna vertebrale in adulti e adolescenti di età superiore a 16 anni;
- con una dose orale massima di 8 mg ogni 12 ore per un massimo di 7 giorni consecutivi e per via intramuscolare con una dose massima di 4 mg ogni 12 ore, per un massimo di 5 giorni consecutivi;
- nessuna restrizione è invece prevista per le preparazioni topiche a base di tiocolchicoside. Copyright © AIFA

A cura di Giovanna Lopane

3. La "BANCA DATI FARMACI" dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO

Dal 13 novembre scorso è disponibile sul portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la [Banca Dati ufficiale dei Farmaci](#) in Italia, strumento validato dall'AIFA e dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), da cui è possibile ottenere informazioni e documenti aggiornati relativi a tutti i medicinali autorizzati nel nostro Paese. Come specificato nel documento di presentazione dell'iniziativa, "la Banca Dati Farmaci" contiene al momento oltre 16.000 documenti (Fogli Illustrativi e Riassunti delle Caratteristiche

del Prodotto) e informazioni su oltre 66.400 confezioni autorizzate". La ricerca nella Banca Dati può avvenire per **nome commerciale** della specialità medicinale, **principio attivo** e per **azienda**. Una volta selezionato il farmaco, il sistema consente di visualizzare e stampare: informazioni generali relative al farmaco (numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio - AIC, Azienda Titolare AIC, principio attivo); l'elenco delle confezioni per quel farmaco con il relativo "stato amministrativo" (autorizzato, revocato e sospeso); tutti i testi del Foglio Illustrativo e del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci autorizzati da AIFA in formato pdf. E' previsto anche lo sviluppo di una applicazione che permetterà di accedere alla Banca Dati da qualsiasi dispositivo mobile (ad es., smartphone, tablet).

Per saperne di più: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.

Copyright © AIFA

A cura di Manuela Contin

4. L'USO dei FARMACI in ITALIA - RAPPORTO OSMED 2012

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato nello scorso settembre "L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2012". Il documento, disponibile all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2012>, vuole contribuire "all'analisi di appropriatezza prescrittiva ed economica nell'impiego dei farmaci in Italia, con l'obiettivo di rispondere alle esigenze di trasparenza e informazione sul mondo del farmaco, a beneficio dei cittadini e degli operatori sanitari, e di fornire uno strumento prezioso di supporto alle strategie e alle decisioni in materia di politica sanitaria." Il Rapporto contiene anche sezioni sulla regolamentazione dell'assistenza farmaceutica in Italia, sugli strumenti di governo dell'appropriatezza prescrittiva, su analisi in merito all'appropriatezza d'uso e alle evidenze epidemiologiche e sui dati delle reazioni avverse ai farmaci pervenute e registrate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

A cura di Fiorenzo Albani

neuro...Pillole

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

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva; **Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 3- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<http://www.dibinem.unibo.it>

Stampa in proprio

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