



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 89
25 novembre 2008
Anno VIII

IN QUESTO NUMERO:

1. **NUOVI FARMACI** per il TRATTAMENTO delle EPILESSIE: SVILUPPI più RECENTI e PROSPETTIVE FUTURE
2. **RISCHI LEGATI** all'UTILIZZO delle APPARECCHIATURE ELETTROMEDICALI: RACCOMANDAZIONI MINISTERIALI
3. **SEGNALAZIONI** di IPONATRIEMIA, SANGUINAMENTI e RITENZIONE URINARIA con DULOXETINA
4. **VIETATA** la VENDITA di ACOMPLIA® (RIMONABANT)

1. NUOVI FARMACI per il TRATTAMENTO delle EPILESSIE: SVILUPPI più RECENTI e PROSPETTIVE FUTURE

Negli ultimi 15 anni 9 farmaci antiepilettici (FAE) cosiddetti di "seconda generazione" sono stati introdotti sul mercato, ampliando in maniera considerevole l'armamentario terapeutico a disposizione del clinico (vedi n° 67 di *neuro...Pillole*). Lo sviluppo di nuovi FAE continua, alla ricerca di composti potenzialmente sempre più efficaci, più sicuri, ben tollerati e dal profilo farmacocinetico ottimale (*Expert Opin Invest Drugs 2006;15:637-47*). Un nuovo FAE è stato approvato l'anno scorso in Europa (**rufinamide**, Inovelon®, non ancora in commercio in Italia), (vedi n° 84 di *neuro...Pillole*) ed altri sei sono in uno stato avanzato di sviluppo (dalla fase III in avanti) (Tabella).

TABELLA: FARMACI ANTIEPILETTICI DI RECENTE APPROVAZIONE O IN FASE AVANZATA DI SVILUPPO

FAE	CARATTERISTICHE POTENZIALI
BRIVARACETAM	Derivato del levetiracetam, aumentata selettività per il sito di legame alla proteina vescicolare sinaptica SV2A
CARISBAMATO	Derivato del felbamato, migliorata tollerabilità
ESLICARBAZEPINA ACETATO	Derivato della carbamazepina, maggior tollerabilità, minor potenziale d'interazione
LACOSAMIDE	Nuovo FAE, meccanismo d'azione in corso di definizione
RETIGABINA	Nuovo FAE, attivazione dei canali del potassio (KCNQ2/3, KCNQ3/5)
RUFINAMIDE	Nuovo FAE, attività modulatoria a livello dei canali del sodio
STIRIPENTOLO	FAE in fase di sviluppo da molti anni; potente inibitore del citocromo P450

Tabella riadattata da: C. Johannessen Landmark, Svein I. Johannessen. Pharmacological management of epilepsy. Recent advances and future prospects. *Drugs 2008; 68:1925-39*.

Rufinamide, brivaracetam e stiripentolo hanno ottenuto lo status di "farmaci orfani" (vedi n° 76 di *neuro...Pillole*): la **rufinamide** nella terapia della sindrome di Lennox-Gastaut; il **brivaracetam** per lo sviluppo nel trattamento delle crisi miocloniche progressive e sintomatiche; lo **stiripentolo** (studiato in Francia e Canada da più di 10 anni ma ritardato nello sviluppo a causa del suo alto potenziale d'interazione) nel trattamento dei bambini con sindrome di Dravet. **Carisbamato**, **eslicarbazepina**, **lacosamide** e **retigabina** hanno mostrato efficacia come terapia aggiuntiva nelle crisi parziali. Lacosamide, retigabina, rufinamide e stiripentolo sono nuove molecole, non relate ai FAE già commercializzati. Oltre che nel campo delle epilessie alcuni di questi composti sono studiati anche per altre indicazioni: l'eslicarbazepina è in fase II di sperimentazione clinica per il trattamento dei disturbi bipolari; brivaracetam e lacosamide sono in corso di valutazione come monoterapia nel dolore neuropatico (*Expert Opin Invest Drugs 2008;17361-9*).

Per saperne di più: Bialer M, et al. Progress report on new antiepileptic drugs. A summary of the eight Eilat conference. *Epilepsy Res 2007;73:1-52*.

2. RISCHI LEGATI all'UTILIZZO delle APPARECCHIATURE ELETTROMEDICALI: RACCOMANDAZIONI MINISTERIALI

Segnaliamo questo mese la **Raccomandazione n° 9 - Settembre 2008**, a cura del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali, per la "**Prevenzione degli eventi avversi conseguenti al malfunzionamento dei dispositivi medici/apparecchi elettromedicali**". Nella **Premessa** il documento evidenzia il considerevole livello di obsolescenza media delle tecnologie installate nelle strutture di ricovero e cura pubbliche e private accreditate in Italia ed individua la **manutenzione inadeguata** tra le cause specifiche di errore nell'utilizzo degli apparecchi elettromedicali. Come di seguito spiegato "l'attività di manutenzione delle tecnologie biomediche sta evolvendo da una concezione di pura operatività (ripristino apparecchiature non funzionanti) verso una funzione manageriale volta alla

riduzione dei rischi connessi all'uso dei dispositivi medici, alla diminuzione dei tempi di utilizzo, alla prevenzione dei guasti e alla garanzia delle prestazioni erogate". L'ambito di **Applicazione** della Raccomandazione riguarda "qualsiasi struttura sanitaria in cui vengono utilizzati dispositivi medici/apparecchi elettromedicali". Vengono quindi suggerite una serie di **Azioni** da intraprendere, finalizzate alla riduzione degli incidenti e mancati incidenti associati all'uso dei dispositivi medici, fra le quali:

- istituzionalizzazione di una funzione aziendale specificamente preposta al governo del patrimonio tecnologico biomedico (cfr. Art. 71 del D.Lgs.81/08);
- centralizzazione di tutte le richieste di intervento tecnico;
- svolgimento dell'attività di manutenzione preventiva programmata e delle verifiche periodiche di sicurezza, con inclusione dei software associati ai dispositivi medici;
- programmi aziendali di formazione e addestramento del personale coinvolto nelle manutenzioni.

La raccomandazione è consultabile sul sito:

www.ministerosalute.it/qualita/qualita.jsp.

3. SEGNALAZIONI di IPONATRIEMIA, SANGUINAMENTI e RITENZIONE URINARIA con DULOXETINA

Ci siamo già occupati della **duloxetina** (Cymbalta®, Xeristar®), antidepressivo inibitore combinato della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI) indicato nel trattamento di episodi depressivi maggiori e del dolore neuropatico diabetico periferico degli adulti, a proposito del rischio di **epatotossicità** (vedi n° 60 di **neuro...Pillole**). Nel settembre scorso la Food and Drug Administration statunitense, in seguito alle segnalazioni post marketing di **iponatriemia, sanguinamenti e ritenzione e/o esitazione urinaria** con l'impiego della duloxetina, ha emesso una serie di raccomandazioni recepite nel foglietto illustrativo del medicinale:

- **iponatriemia**: l'iponatriemia è già un evento avverso riportato nella scheda tecnica del prodotto. Fra le manifestazioni cliniche dell'iponatriemia: cefalea, difficoltà di concentrazione, alterazione della memoria, confusione, debolezza;
- **sanguinamento**: la serotonina svolge un importante ruolo nel processo di coagulazione ed il sanguinamento anormale è un effetto atteso dei farmaci che interferiscono con la sua ricaptazione. L'uso concomitante di duloxetina con farmaci antinfiammatori e warfarina può potenziare il rischio di sanguinamento;
- **esitazione/ritenzione urinaria**: nella scheda tecnica era già stato riportato il possibile verificarsi di esitazione urinaria; la duloxetina può causare anche ritenzione urinaria ad esito grave (cateterizzazione e/o ospedalizzazione).

Per saperne di più: www.xagena.it/news/e-salute_net_news
www.fda.gov/cder/dsn/2008_winter/nme.htm

4. VIETATA la VENDITA di ACOMPLIA® (RIMONABANT)

Con un comunicato del 23 ottobre scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha disposto il divieto di vendita del medicinale **Acomplia®** (rimonabant, Sanofi Aventis), su tutto il territorio

nazionale a seguito della raccomandazione dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio in tutti i Paesi europei. Il Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) in seguito alla valutazione delle informazioni disponibili sui benefici e sui rischi di **Acomplia®** ha confermato che il rischio di disturbi psichiatrici nei pazienti in trattamento con questo farmaco è doppio rispetto a coloro che assumono placebo e che tali eventi avversi non possano essere tenuti sotto controllo con ulteriori misure di minimizzazione del rischio. **Acomplia®**, in commercio in Europa dal 2006 e in Italia da 5 mesi, è utilizzato come terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico per il **trattamento di pazienti obesi, o in sovrappeso**, in presenza di fattori di rischio. E' considerato il capostipite di una classe di farmaci in grado di **bloccare i recettori CB1 dei cannabinoidi**, presenti nel cervello e negli adipociti. Avvertenze sugli eventi avversi di tipo psichiatrico, in particolare depressione, erano già incluse nel foglietto illustrativo al momento dell'autorizzazione al commercio e aggiornate e potenziate nel 2007 e 2008. Il CHMP ha ritenuto che i casi di gravi disturbi psichiatrici emersi dall'esperienza post marketing fossero superiori a quelli riscontrati negli studi clinici autorizzativi e ha evidenziato che l'efficacia del farmaco nella pratica clinica è più limitata di quanto atteso dagli studi clinici. L'AIFA raccomanda ai pazienti in trattamento con il farmaco di rivolgersi al proprio medico per la prescrizione di una nuova terapia. Non è necessario che i pazienti interrompano immediatamente il trattamento con **Acomplia®** ma coloro che lo desiderano possono comunque farlo in qualsiasi momento. Sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it), possono essere consultate le FAQ (domande e risposte) specificatamente dedicate ad **Acomplia®**.

IL SITO WEB

research^{eu}:

http://ec.europa.eu/research/research-eu/index_en.html

Sul n° 73 di **neuro...Pillole** avevamo segnalato "RTDinfo", rivista trimestrale della Commissione Europea dedicata a divulgare i risultati delle ricerche europee ed al dibattito sui temi scientifici di attualità. La rivista ha ora un nuovo nome, una cadenza circa mensile e più pagine, che permettono di affrontare alcuni argomenti con maggiore profondità. Segnaliamo sul numero di luglio 2008 un "rapporto speciale" sull'**Autismo**.

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: dipsneur.farmaco@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