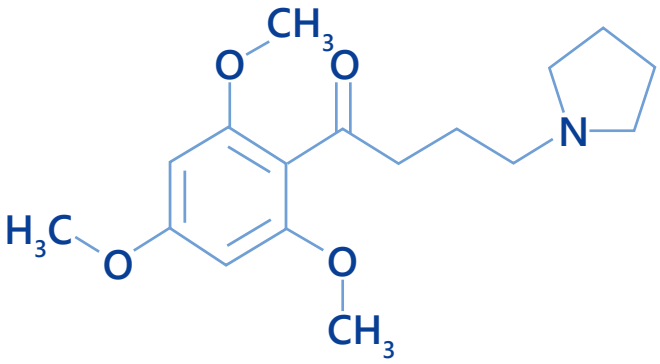
Buflomedil

Nome
Buflomedil

Struttura molecolare



Formula di struttura
$C_{17}H_{25}NO_4$

Numero CAS
55837-25-7

Nome IUPAC
4-(pyrrolidin-1-yl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)butan-1-one

Altri nomi
2',4',6'-Trimethoxy-4-(1-pyrrolidinyl)butyrophenone; 4-(1-Pyrrolidinyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1-butanone; Buflomedilum

Specialità medicinali contenenti buflomedil: Loftyl®, Buflocit®, Buflomedil EG®, Irrodan®.

Peso molecolare
307.385 g/mol

Aspetto
Riscontrato in compresse azzurre, in compresse bianche e in compresse rosa

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul Buflomedil:

Farmacologia e Tossicologia

È un agente ad azione cardiovascolare e vasodilatatore.
ToxNet, Buflomedil.

Buflomedil, sostanza ad elettiva azione vasodilatatrice, agisce in particolare sugli spasmi degli sfinteri precapillari migliorando il flusso ematico a livello della microcircolazione cerebrale e degli arti superiori ed inferiori. Buflomedil agisce direttamente a livello delle cellule muscolari lisce delle pareti vasali interferendo verosimilmente con i meccanismi di trasporto dello ione calcio. Studi in vitro ed in vivo hanno dimostrato che buflomedil: (a) inibisce l'aggregazione piastrinica indotta da collagene, ADP, adrenalina; (b) migliora il flusso ematico a livello del microcircolo; (c) migliora la deformabilità della membrana eritrocitaria. Buflomedil, somministrato nell´animale per via endoarteriosa, endovenosa, orale e intraduodenale, determina un notevole aumento del flusso femorale senza apprezzabili variazioni dei parametri emodinamici e senza interferire con il metabolismo glicidico, lipidico e protidico. Nell´uomo, alla capillaroscopia effettuata sia dopo iniezione endovenosa sia dopo somministrazione orale, si evidenzia un aumento della pervietà e del numero dei capillari ed una azione antispastica sugli sfinteri precapillari.
Dal Foglietto informativo del farmaco Irrodan, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

L'8 marzo 2010 è stata emanata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) una Nota Informativa Importante su Buflomedil, relativa alla sicurezza delle specialità medicinali contenenti tale principio attivo.
Una rivalutazione completa dei dati di sicurezza del principio attivo buflomedil, condotta dall'AIFA e dalle altre Agenzie Regolatorie Europee, pur confermando un profilo beneficio/rischio favorevole, ha portato ad alcune importanti modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, al Foglio Illustrativo ed alle condizioni d'uso dei medicinali contenenti tale principio attivo. Le nuove informazioni di sicurezza riguardano: restrizione delle indicazioni, nuova controindicazione, rischio di sovradosaggio, modifica delle confezioni, modifica del regime di fornitura.
http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-buflomedil-08032010; http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota_Informativa_Importante_su_buflomedil.pdf (ultimo accesso 30 agosto 2013).

Di seguito si riportano alcuni punti ripresi dalla Nota di cui sopra:

- E' stato modificato il regime di fornitura di tutte le formulazioni che è passato da ricetta ripetibile a ricetta da rinnovare di volta in volta.
- Le modifiche descritte si sono rese necessarie in quanto la rivalutazione del profilo beneficio/rischio ha evidenziato che il sovradosaggio intenzionale e non intenzionale, a causa del ristretto margine terapeutico, caratteristico del principio attivo, può provocare gravi disturbi neurologici e tossicità cardiaca che possono mettere a rischio la vita del paziente. Ciò è particolarmente importante nei pazienti con insufficienza renale.

Effetti

Di seguito si riportano altri punti ripresi dalla Nota di cui sopra:

Indicazioni terapeutiche
"Buflomedil è indicato per il trattamento sintomatico della malattia vascolare periferica cronica (stadio 2), claudicatio intermittens, in aggiunta ad altro trattamento medico adeguato, compresa la terapia antiaggregante piastrinica".
Pertanto i medicinali contenenti buflomedil non sono più autorizzati per il trattamento di vertigini, tinnito, deterioramento mentale, alterazioni della personalità, labilità di memoria e della capacità di concentrazione, disorientamento, disturbi della pelle o trofici associati con malattia vascolare periferica ad esempio fenomeno di Raynaud, acrocianosi.

• Il buflomedil può potenziare l'effetto ipotensivo di vasodilatatori, calcio antagonisti (ad es. amlodipina, diltiazem e verapamil), agenti antipertensivi ed alcool.

Effetti indesiderati

Nella maggior parte dei casi gli eventi avversi sono stati relativamente minori. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati da pazienti trattati con il buflomedil negli studi clinici sono stati, in ordine decrescente di frequenza: vertigini, mal di testa, disturbi gastrointestinali, nausea, vasodilatazione e capogiri.
Dalla sorveglianza post-marketing sono stati descritti i seguenti effetti indesiderati:
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash, psoriasi
Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche (ad es. rash, tachicardia, ipotensione/shock)
Patologie cardiache: fibrillazione atriale
Patologie renali e urinarie: poliuria
Patologie vascolari: ipertensione
Patologie del sistema nervoso: sonnolenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: epistassi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: menorragia
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo: aumento della creatininemia

Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio intenzionale o accidentale possono comparire rapidamente (entro 15-90 minuti) effetti neurologici (convulsioni, status epilettico) seguiti da reazioni cardiovascolari (tachicardia sinusale, ipotensione, aritmie ventricolari gravi e disturbi della conduzione che colpiscono principalmente i ventricoli).
Nel paziente può rapidamente presentarsi coma e/o un arresto cardiaco.
Il quadro clinico è molto simile a quello derivante da un sovradosaggio con un antidepressivo di tipo imipraminico.
L'ingestione intenzionale o accidentale di una dose eccessiva di buflomedil può essere fatale.
Trattamento
Il paziente deve essere immediatamente portato in ospedale per un continuo monitoraggio neurologico ed elettrocardiografico e per assistenza respiratoria.
Se il paziente risulta in stato di agitazione o in presenza di convulsioni, può essere somministrata una benzodiazepina (ad es. diazepam).
Il trattamento deve essere iniziato non appena compaiono i primi segni o sintomi.

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota_Informativa_Importante_su_buflomedil.pdf

Il 20 maggio 2011 l'AIFA ha pubblicato un comunicato stampa dell'EMA sui medicinali contenenti buflomedil il quale iniziava con il seguente messaggio: "l'Agenzia Europea dei Medicinali raccomanda la sospensione delle formulazioni orali dei medicinali contenenti buflomedil. Le formulazioni orali dell'agente vasoattivo buflomedil non devono essere più prescritte nell'Unione Europea; è ancora in corso la rivalutazione delle formulazioni iniettabili del buflomedil".

http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicato-stampa-dell%E2%80%99ema-sui-medicinali-contenenti-buflomedil-20052011; http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/press_release_buflomedil.pdf; ultimo accesso, 30 agosto 2013).

Casi di tossicità dovuti a sovradosaggio

Viene riportato un caso di suicidio associate all'assunzione di Loftyl Plus (nome commerciale in Italia di buflomedil HCl). Le analisi in GC/MS di un campione di sangue dell'uomo, raccolto durante l'esame autoptico, ha rivelato la presenza di buflomedil HCl in concentrazioni circa 20 volte superiori a quelle attese per una assunzione terapeutica del farmaco.

Neri C, Barbareschi M, Turrina S, De Leo D. Suicide by buflomedil HCl: a case report. J Clin Forensic Med. 2004 Feb;11(1):15-6.

Lo studio riporta il caso di una ragazza di 15 anni giunta presso l'Unità di Terapia Intensiva, Ospedale Dolo, Venezia, in stato comatoso, con midriasi, areflessia, ipossia e convulsioni. È stata immediatamente intubata e ventilata.

Le convulsioni hanno risposto al trattamento con diazepam per via endovenosa. La scansione CT è risultata negativa. L'EEG mostrava attività veloce diffusa e picchi delle onde teta nelle regioni anteriore e temporale, bilateralmente. La lavanda gastrica ha portato ad ipotizzare un'ingestione di farmaci. La paziente si è ripresa completamente dopo 6 ore di ventilazione e terapia supportava. La midriasi era ancora presente dopo risoluzione dei sintomi neurologici. La ragazza ha riferito di aver ingerito, a scopo di suicidio, 10 compresse di Loftyl (buflomedil). Le concentrazioni di buflomedil a 2-3 ore dall'ingestione sono risultate pari a 24.8 mg/l nel sangue, 324.4 mg/l nelle urine e 6.9 mg/l nel contenuto gastrico. Nelle urine è stato identificato anche il metabolita p-desmetil. Gli autori dell'articolo riportano come da alcuni report in Europa emerga il rischio di intossicazione acuta con questo farmaco e che dosi relativamente basse (50-60 mg/kg) sono state associate a importante tossicità neurologica e alta mortalità. Gli autori concludono ipotizzando un'azione di tipo neurolettico del buflomedil.

Alberti A, Valenti S, Gallo F, Petolillo M, Del Monte D. Acute buflomedil intoxication: a life-threatening condition. Intensive Care Med. 1994;20(3):219-21.

Un altro caso clinico di intossicazione da Buflomedil viene segnalato dal Servizio di Anestesia e Rianimazione - Ospedale Buccheri La Ferla di Palermo - e i cui dettagli sono riportati nel sito di seguito indicato.
Amedeo Pignataro. Crisi convulsive da intossicazione acuta da Buflomedil.

http://anestit.unipa.it/esiait/1199_02.htm

Viene riportato un caso di intossicazione fatale da buflomedil (Fonzylane®). Le concentrazioni postmortem della sostanza nel sangue, urine e nel contenuto gastrico è stata effettuata per HPLC/DAD. La concentrazione nel sangue risultava pari a 275 µg/ml, circa 70 volte superiore rispetto alle normali concentrazioni da dosi terapeutiche.

Tracqui A et al. A fatal case of buflomedil self-poisoning: toxicological data and literature review. Forensic Science International. Volume 71, Issue 1, 21 January 1995, Pages 43-49. doi:10.1016/0379-0738(94)01632-F.

Metabolismo

Il buflomedil ha emivita pari a circa 2-3 ore, viene assorbito rapidamente nel tratto gastrointestinale. Il para-desmetilderivato è stato identificato quale metabolita urinario.

Dubourg A, Scamuffa RF. An experimental overview of a new vasoactive drug: buflomedil HCl. Angiology. 1981 Oct;32(10):663-75.

Caratterizzazione analitica

Lo studio riporta l'analisi di campioni biologici, effettuata con tecnica in gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa, relativa a due casi di intossicazione acuta da buflomedil (sale cloridrato)

De Giovanni N, Fucci N. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis of buflomedil hydrochloride in biological samples after acute intoxication. Forensic Sci Int. 1991 Oct;51(1):125-9.

Lo studio riporta l'analisi di campioni di sangue intero e plasma per l'identificazione qualitativa e quantitativa del buflomedil.

Pok Phak Rop, M. Bresson, J. Antoine, J. Spinazzola, M. Fornaris, and A. Viala. Quantitation and Ultraviolet Spectrum Identification of Buflomedil in Whole Blood and Plasma by HPLC. The Journal of Analytical Toxicology.1990. Volume Number: 14. Issue Number: 1. Page Numbers: 18–21.

L'articolo riporta un metodo in HPLC per la determinazione quantitative del buflomedil nel plasma umano usando metoclopramide come standard interno.

Forfar-Bares I, Pehourcq F, Jarry C. Rapid HPLC measurement of buflomedil in plasma in poisoning cases. Biomed Chromatogr. 2002 Oct;16(7):482-5.

Lo studio riporta la determinazione del buflomedil in formulazioni farmaceutiche e nel siero umano.

Hanaa S. El-Desoky, Mohamed M. Ghoneim and Mohamed M. Abdel-Galeil. Quantification of the Vasoactive Agent Buflomedil HCl in Pharmaceutical Formulation and Human Serum by Stripping Voltammetry and Liquid Chromatography. Acta Chim. Slov. 2010, 57, 332–340.

Uno studio francese evidenzia la diffusione di pasticche circolanti sul mercato delle droghe vendute come ecstasy e riconosciute dai consumatori per la presenza di uno specifico logo (es. motorola, leone, mitsubishi) ma che in realtà contengono sostanze medicinali quali ad esempio antidepressivi, diuretici, analgesici. Tra i principi attivi citati, anche il buflomedil.

A Daveluy, G Miremont-Salamé et al. Medicine or ecstasy? The importance of the logoFundamental & Clinical Pharmacology. 24 (2010) 233-237.

Informazioni da Internet

Su diversi siti di informazione online vengono discussi effetti e sicurezza del principio attivo buflomedil (http://www.farmacologiaoculare.com/2011/11/20/buflomedil-ritirato-da-commercio-una-brutta-storia/; http://www.prescrire.org/fr/3/31/46708/0/NewsDetails.aspx; http://domanderisposte.tuttogratis.it/farmaci/16506/effetti-collaterali-buflomedil-cloridrato/1734899/; ultimo accesso 29 luglio 2013).

Stato legale

In Italia la molecola Buflomedil non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola

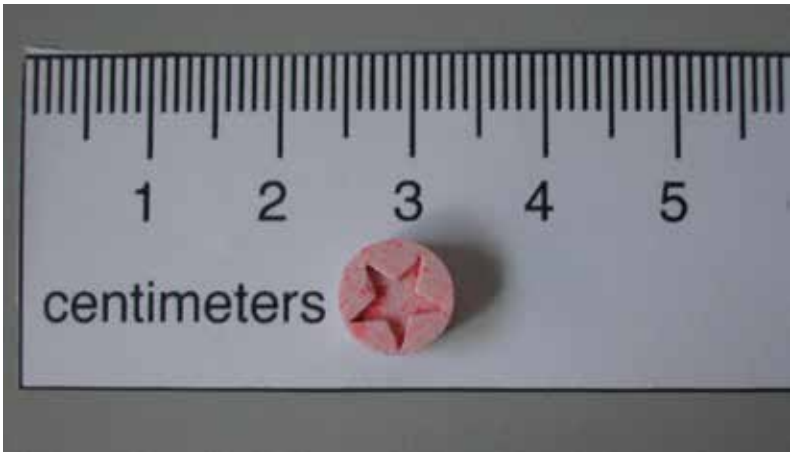


Figura 1 – Compressa sequestrata nell'area di Lucca risultata contenere buflomedil (Fonte: 1. L'Unità Operativa Biochimica Clinica e Tossicologia del Presidio Ospedaliero di Lucca) (Prot. EWS 178/11 del 19/08/2011).

Fonti e database consultati

- *PubMed*
- *ToxNet*
- *Foglietto informativo del farmaco Irrodan, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*
- *AIFA. http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-buflomedil-08032010; http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota_Informativa_Importante_su_buflomedil.pdf (ultimo accesso 30 agosto 2013).*
- *http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicato-stampa-dell%E2%80%99ema-sui-medicinali-contenenti-buflomedil-20052011; http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/press_release_buflomedil.pdf; ultimo accesso, 30 agosto 2013).Neri C, Barbareschi M, Turrina S, De Leo D. Suicide by buflomedil HCl: a case report. J Clin Forensic Med. 2004 Feb;11(1):15-6.*
- *Alberti A, Valenti S, Gallo F, Petolillo M, Del Monte D. Acute buflomedil intoxication: a life-threatening condition. Intensive Care Med. 1994;20(3):219-21.*
- *Amedeo Pignataro. Crisi convulsive da intossicazione acuta da Buflomedil. http://anestit.unipa.it/esiait/1199_02.htm*
- *Tracqui A et al. A fatal case of buflomedil self-poisoning: toxicological data and literature review. Forensic Science International. Volume 71, Issue 1, 21 January 1995, Pages 43-49. doi:10.1016/0379-0738(94)01632-F.*

- *Dubourg A, Scamuffa RF. An experimental overview of a new vasoactive drug: buflomedil HCl. Angiology. 1981 Oct;32(10):663-75.De Giovanni N, Fucci N. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis of buflomedil hydrochloride in biological samples after acute intoxication. Forensic Sci Int. 1991 Oct;51(1):125-9.*
- *Pok Phak Rop, M. Bresson, J. Antoine, J. Spinazzola, M. Fornaris, and A. Viala. Quantitation and Ultraviolet Spectrum Identification of Buflomedil in Whole Blood and Plasma by HPLC. The Journal of Analytical Toxicology.1990. Volume Number: 14. Issue Number: 1. Page Numbers: 18–21.*
- *Forfar-Bares I, Pehourcq F, Jarry C. Rapid HPLC measurement of buflomedil in plasma in poisoning cases. Biomed Chromatogr. 2002 Oct;16(7):482-5.*
- *Hanaa S. El-Desoky, Mohamed M. Ghoneim and Mohamed M. Abdel-Galeil. Quantification of the Vasoactive Agent Buflomedil HCl in Pharmaceutical Formulation and Human Serum by Stripping Voltammetry and Liquid Chromatography. Acta Chim. Slov. 2010, 57, 332–340.*
- *A Daveluy, G Miremont-Salamé et al. Medicine or ecstasy? The importance of the logoFundamental & Clinical Pharmacology. 24 (2010) 233-237.*