



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

**Corso residenziale di aggiornamento
a carattere nazionale**

**CORSO SUPERIORE SIFO IN FARMACIA CLINICA
ED. 2017-2018 – I ANNO**

Terapia farmacologica degli oppioidi



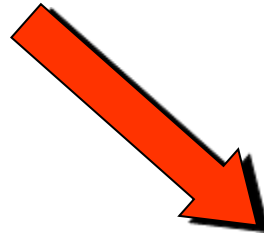
Catania
17 Ottobre 2017

Sergio Mameli
U.O. MEDICINA DEL DOLORE
OSPEDALE ONCOLOGICO - CAGLIARI

ALGOLOGO

COMPITO PRIMARIO

DIAGNOSI PATOGENETICA



SCELTA TERAPEUTICA



ALGOLOGO

**Usando tecniche derivate da altre specialità
conduce una visita originale**



**identificazione dei meccanismi
che producono il dolore**



La Medicina del Dolore deve seguire una rigida sequenza metodologica

- **DIAGNOSI ALGOLOGICA**
- **DECISIONE TERAPEUTICA**
- **ESECUZIONE DELLA TERAPIA**



ITER DIAGNOSI ALGOLOGICA

PATOGENESI

**Tissutale
Neuropatico
Psicogeno**

CARATTERISTICHE

**Incident
Non incident**

DISTRIBUZIONE

**Focale
Plurifocale**

ITER DIAGNOSI ALGOLOGICA

PATOGENESI

Tissutale
Neuropatico
Psicogeno

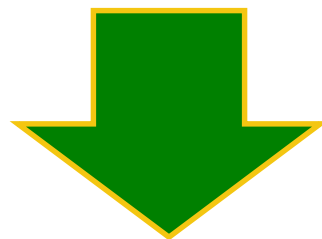
CARATTERISTICHE

Incident
Non incident

DISTRIBUZIONE

Focale
Plurifocale

ASPETTATIVA DI VITA
FASE DELLA MALATTIA



SCELTA TERAPEUTICA

DECISIONE TERAPEUTICA

Processo complesso che parte da una preliminare considerazione di base:

**Il dolore non è una unica entità
la cui variabile è rappresentata
solamente dalla intensità**



DOLORE

Dal punto di vista patogenetico possiamo classificare il dolore in:

- **Tessutale**
- **Neuropatico**
- **Psicogeno**



DECISIONE TERAPEUTICA

dolore acuto



**i farmaci
antinocicettivi
scelti in base
alla loro **rapidità**
ed **intensità di azione****

dolore persistente

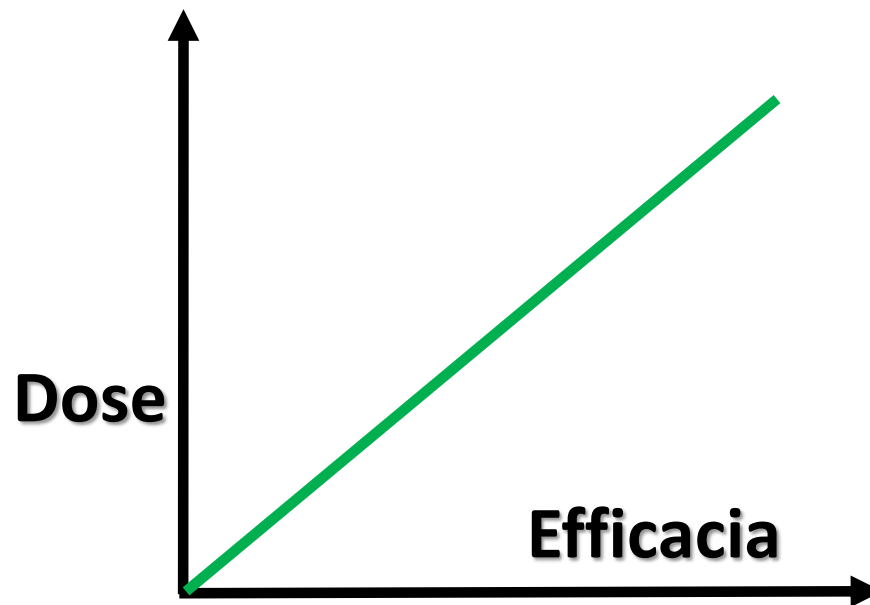


**i farmaci
antinocicettivi
scelti in base alla
durata di azione**



Caratteristiche di un farmaco analgesico ideale

- efficace
- di facile somministrazione
- maneggevole e con ridotti effetti collaterali
- buon rapporto costo/beneficio



DECISIONE TERAPEUTICA

Dolore Nocicettivo → farmaci antinocicettivi

Ad azione prevalentemente

periferica



NSAID,s

Ad azione centrale



OPPIOIDI

Dolore Neuropatico → farmaci specifici o assimilati

Agenti sul sistema inibitorio → ANTIDEPRESSIVI

Protettori di membrana → ANTIEPILETTICI

OPPIOIDI?



DECISIONE TERAPEUTICA



In base alla diagnosi patogenetica di secondo livello

Meccanismi molecolari elementari



Finalmente anche in Italia maggiore scelta non solo di sostanze.....ma anche di preparazioni

Morfina pronta e a lento rilascio

Fentanil transdermico

Metadone

Ossicodone a lento rilascio

Ossicodone + Paracetamolo

Idromorfone

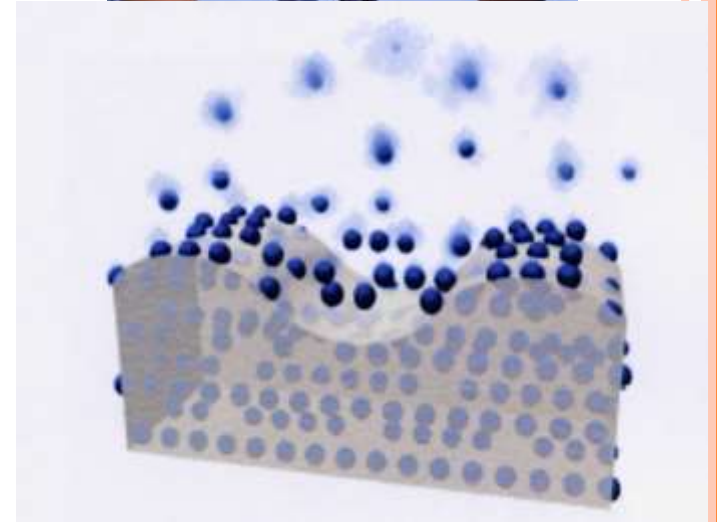
Buprenorfina transdermica

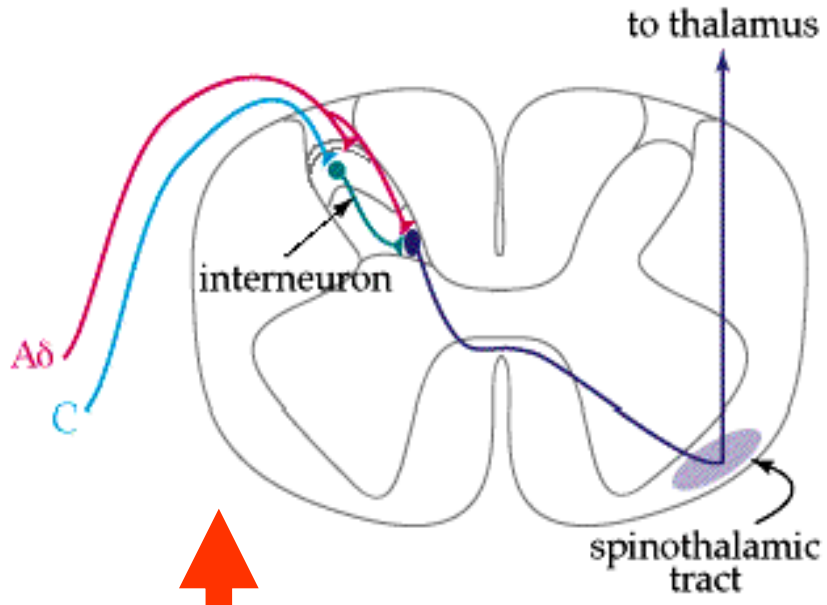
Tramadolo pronto e SR

Tramadolo ER monosomministrazione

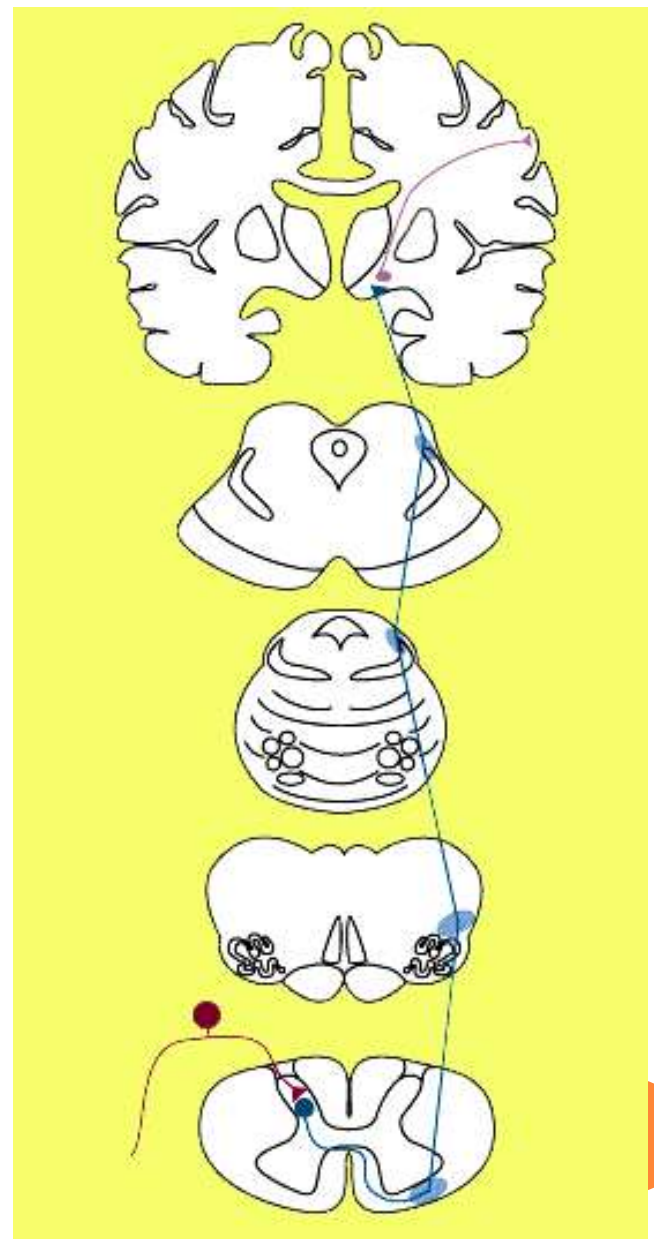
Tramadolo orodispersibile

Tapentadolo



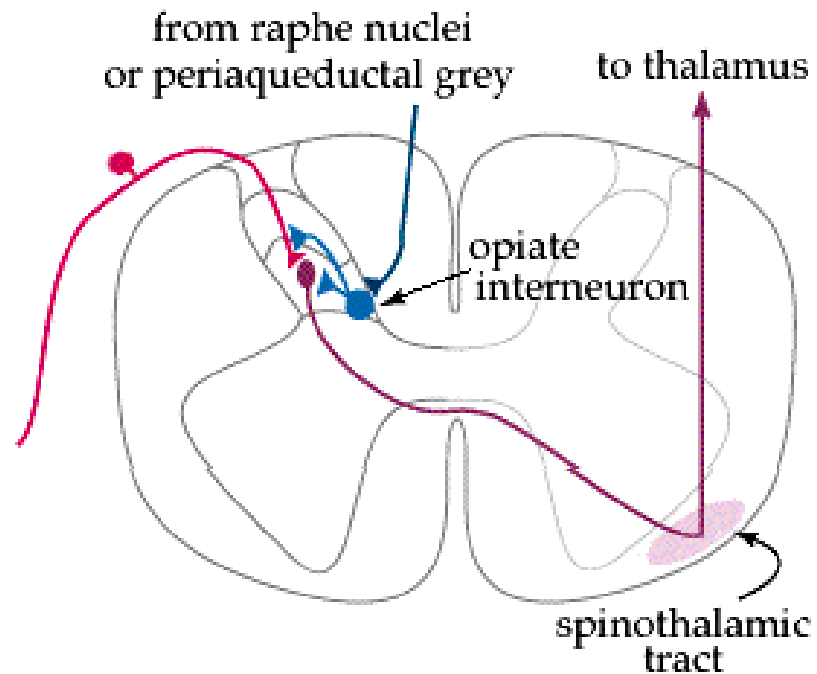


Stimolo algogeno



Azione degli oppiacei

- 1. Riduzione del rilascio di neurotrasmettitore dal primo neurone**
- 2. Inibizione del neurone di secondo ordine**



Localizzazione e meccanismi di trasduzione dei recettori oppioidi

Tronco e bulbo encefalo: respirazione (centro CO₂), nausea, vomito, pressione sanguigna, diametro pupilla, secrezione stomaco

Talamo mediale: componente affettiva

Midollo spinale, trigemino, PAG: stimoli dolorifici sensoriali

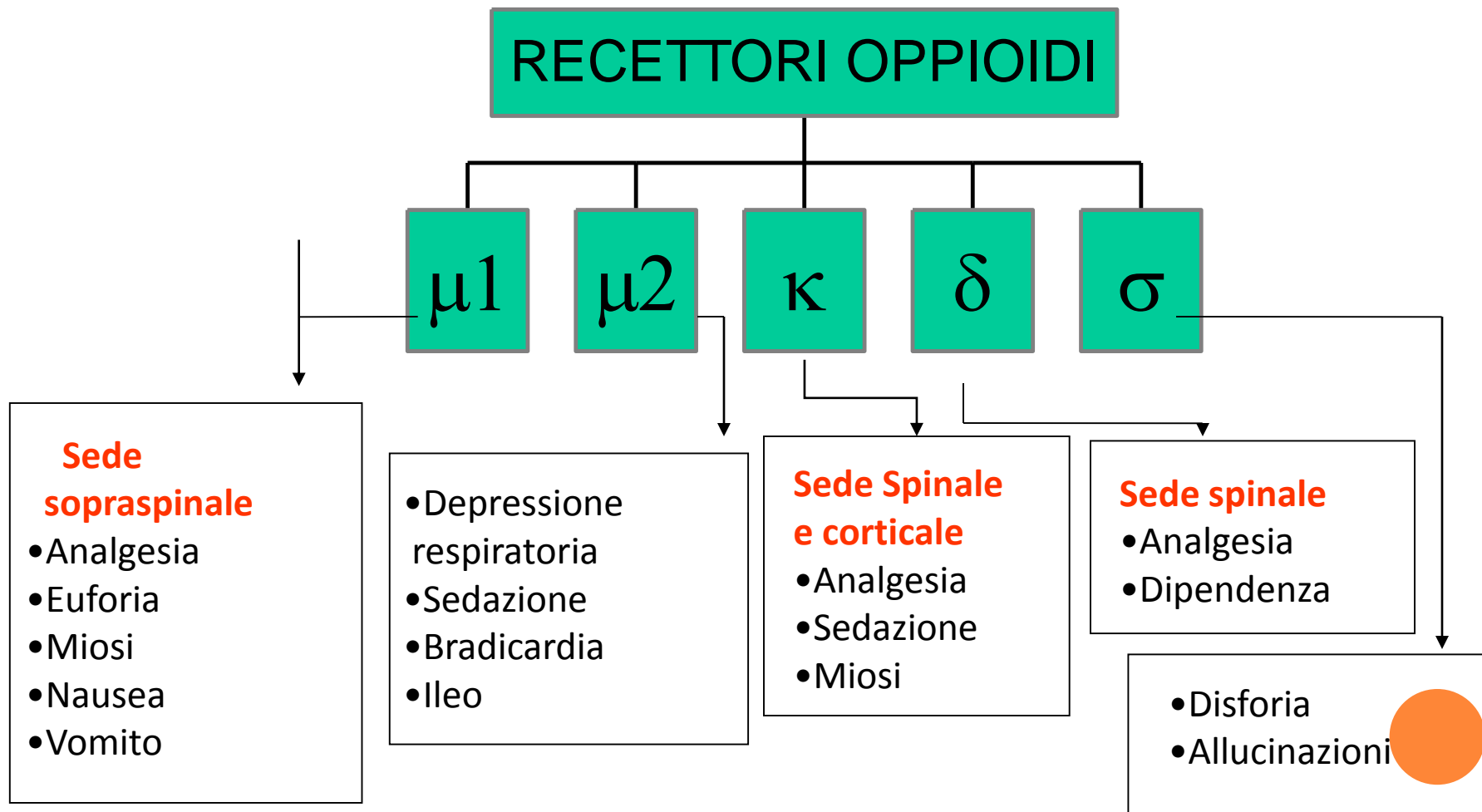
Ipotalamo: secrezione neuroendocrina (↓GHRH, CRH, LH, FSH, ACTH.
↑ prolattina)

Sistema limbico (Ippo., Amig., Ctx, Nucleo accumbens) : componente emozionale, gratificazione (↑dopamina)

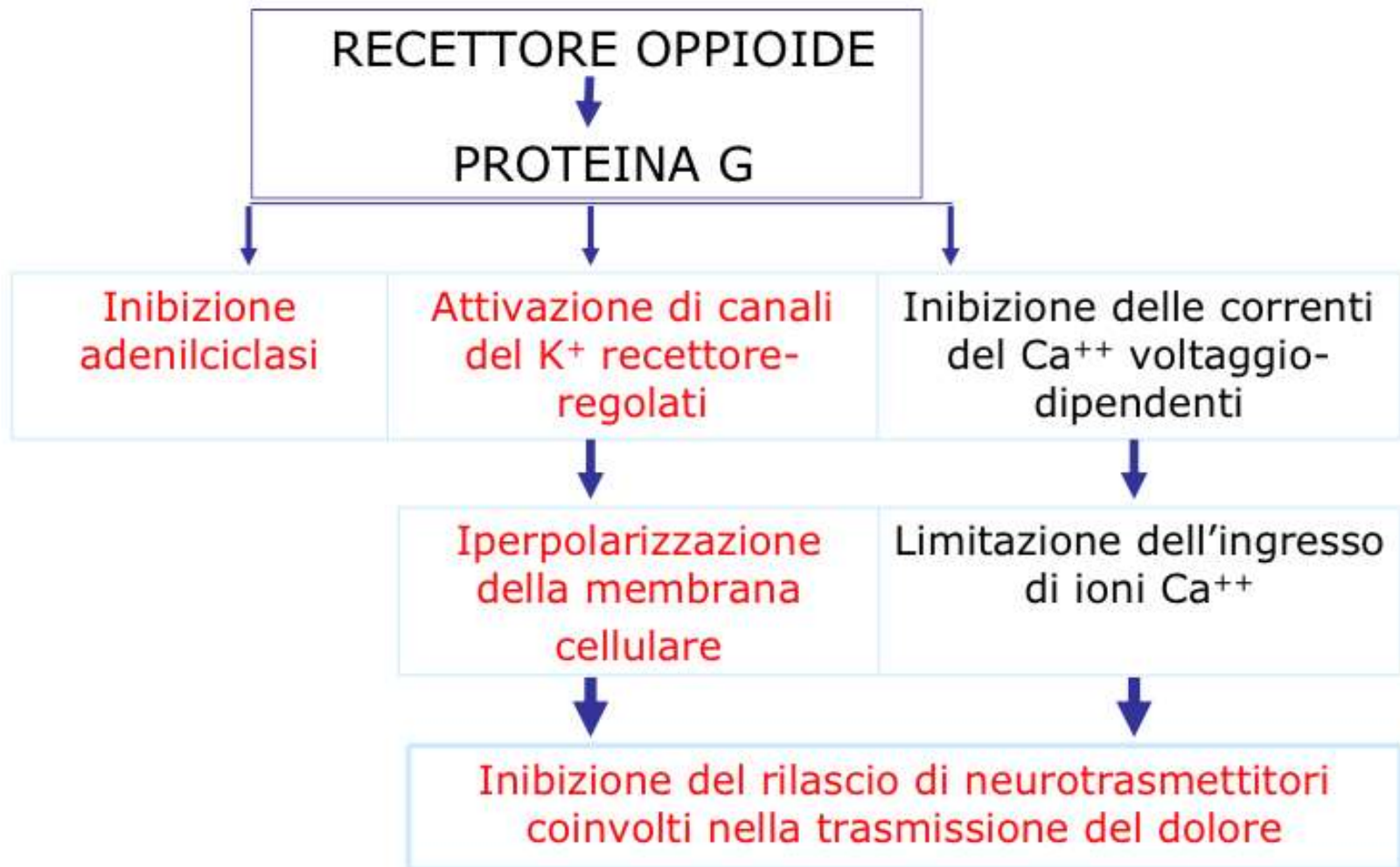
Periferia: terminazioni nervose sensoriali

Cellule immunitarie: ruolo indeterminato

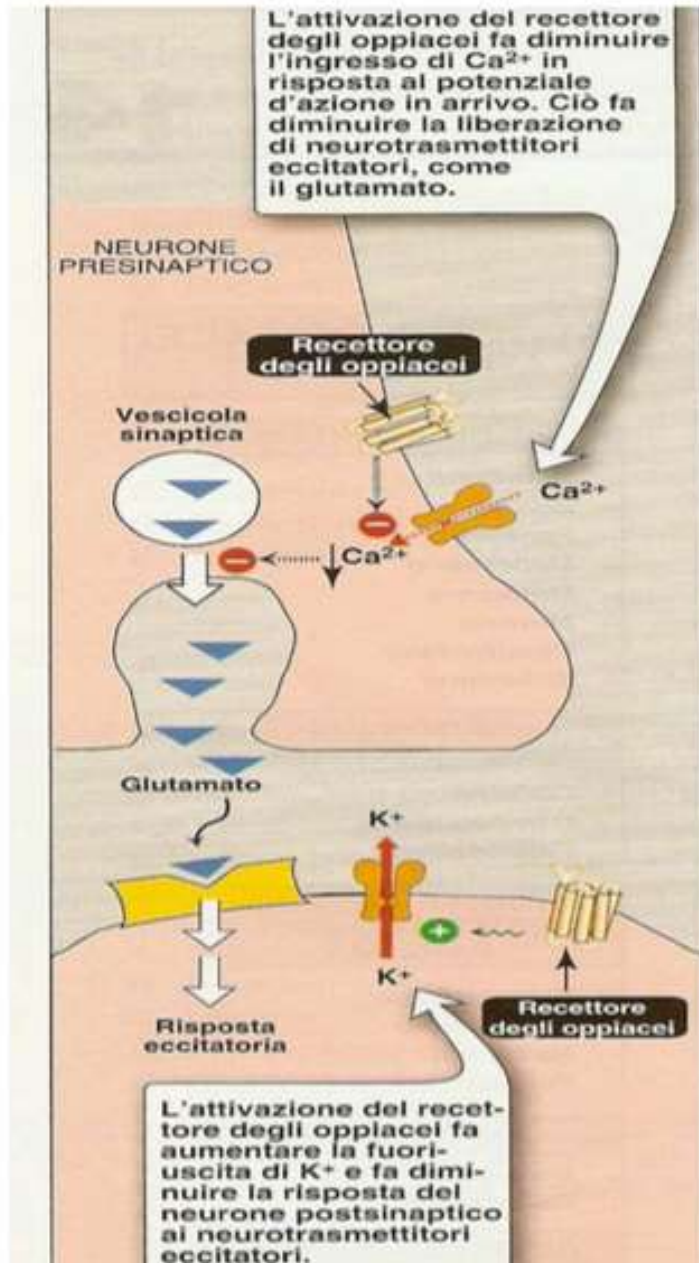
OPPIOIDI: RECETTORI



MECCANISMI EFFETTORI RECETTORIALI



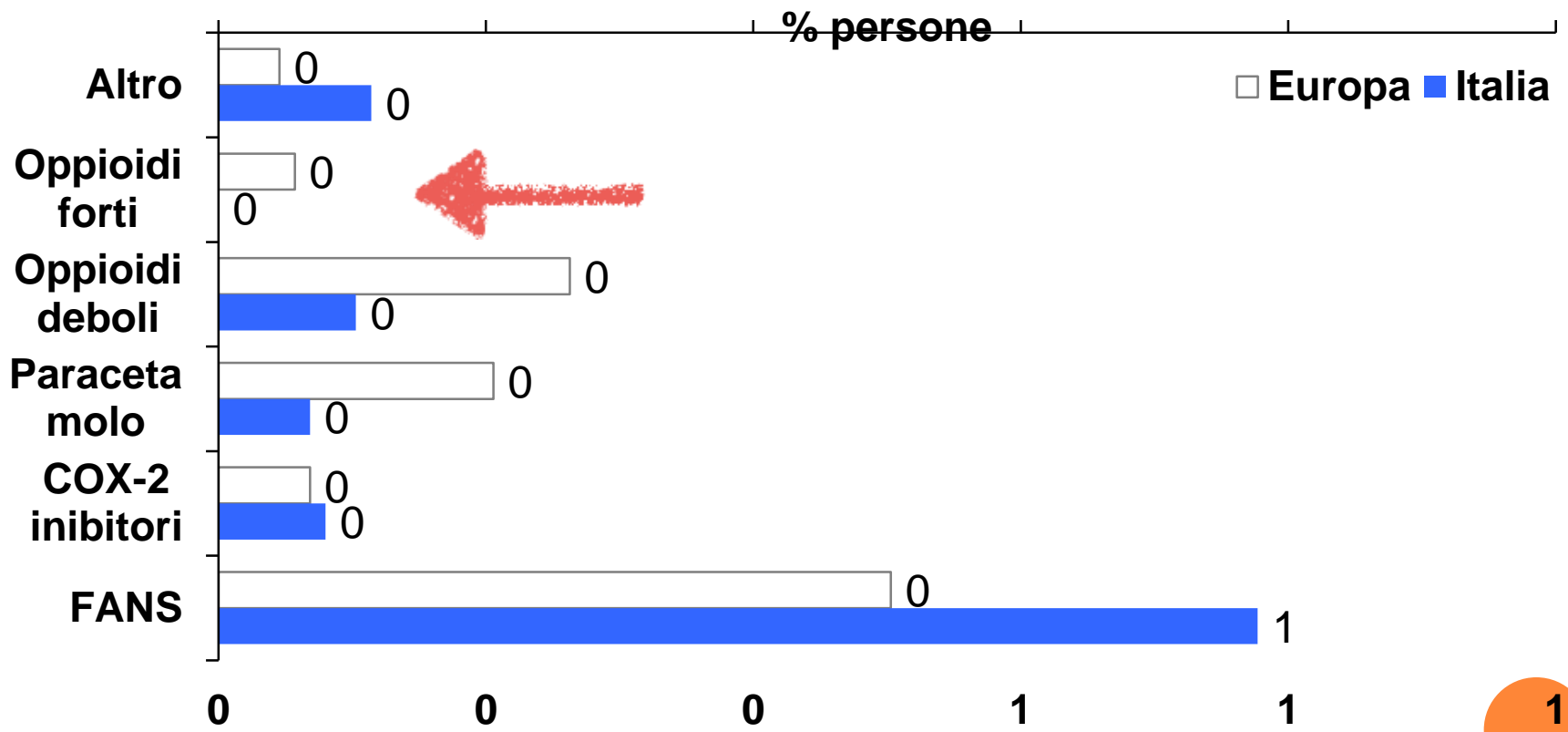
Meccanismo d'azione degli agonisti dei recettori μ



L'attivazione dei recettori μ , κ e δ sui terminali presinaptici delle fibre afferenti nocicettive riduce il rilascio di trasmettitori eccitatori coinvolti nel dolore (glutammato, sostanza P, etc.).

L'attivazione dei recettori μ in sede postsinaptica aumenta la conduttanza al K⁺ determinando l'insorgenza di potenziali postsinaptici inibitori (IPSP) e riduzione conseguente della scarica dei neuroni diretti ai centri superiori.

Utilizzo di analgesici



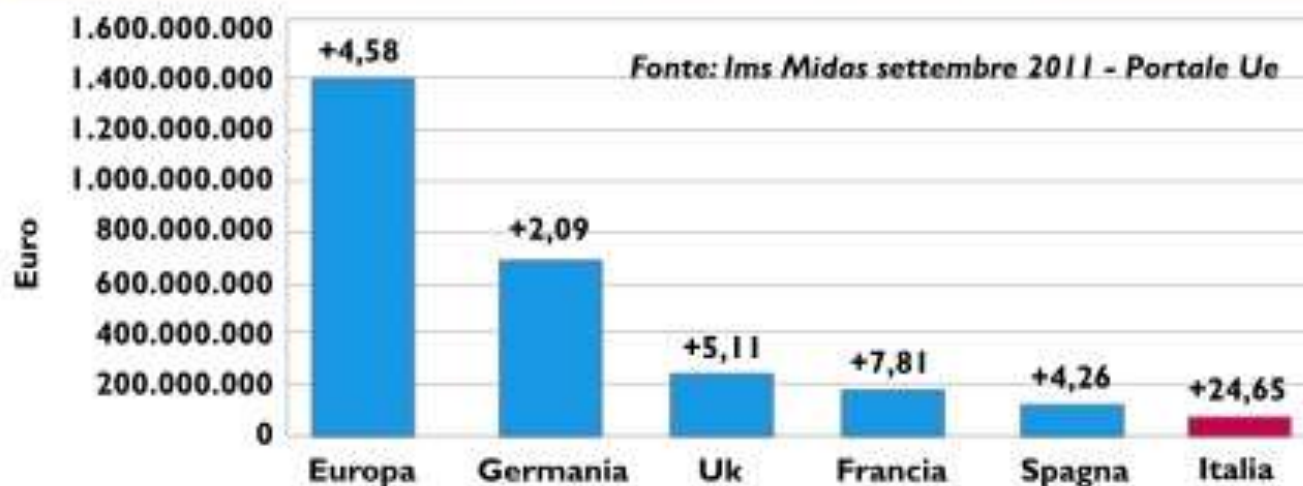
Confezioni di medicinali vendute in Italia nei semestri 2008-2011

2008	2008	2009	2009	2010	2010	2011
I semestre	II semestre	I semestre	II semestre	I semestre	II semestre	I semestre
2.444.243 ⁺	2.454.143 ⁺	2.616.931 ⁺	2.717.334 ⁺	3.671.962 ⁺	4.181.364 ⁺	4.740.368 ⁺
				3.995.648 ^{**}	3.990.565 ^{**}	4.348.477 ^{**}

* Oppiacei, con esclusione della codeina

** Codeina - Associazioni

Crescita mercato oppioidi forti in Europa



Consumo pro capite oppioidi in euro

2012

2010

O

ne



A chi prescrivere l'oppiaceo ?

Quando intraprendere la terapia?

Quale oppiaceo prescrivere e a quale dosaggio?

Quando aumentare la posologia?

Cambiare l'oppiaceo o associarlo ad altro?

Come eseguire una equianalgesia tra oppiacei?

Come "ruotare" gli oppiacei?

Come limitare gli effetti collaterali della terapia?

Quando sospendere la terapia?

Stratificazione del rischio

Fattori psicosociali
Storia familiare
(abuso di alcool o stupefacenti)
Condizioni psichiatriche
Deficit cognitivi

Utilizzo non adeguato
Abuso
Dipendenza

Informazione

Obbiettivi della terapia
Aspettative del paziente
Possibili effetti collaterali
Aspetti medico legali



Trial terapeutico

- * somministrazione a orari fissi, alla quale va associata una previsione di necessità di somministrazione al bisogno
- * per via orale preferenzialmente
- * individualizzata, mirando alla dose minima efficace sulla base delle caratteristiche del paziente
- * dettagliando orari, dosi ed effetti collaterali con eventuale trattamento



Quale oppiaceo prescrivere e a quale dosaggio?

Guida alla scelta dell'opioide

Caratteristiche farmacocinetiche dell'opioide

Caratteristiche del dolore

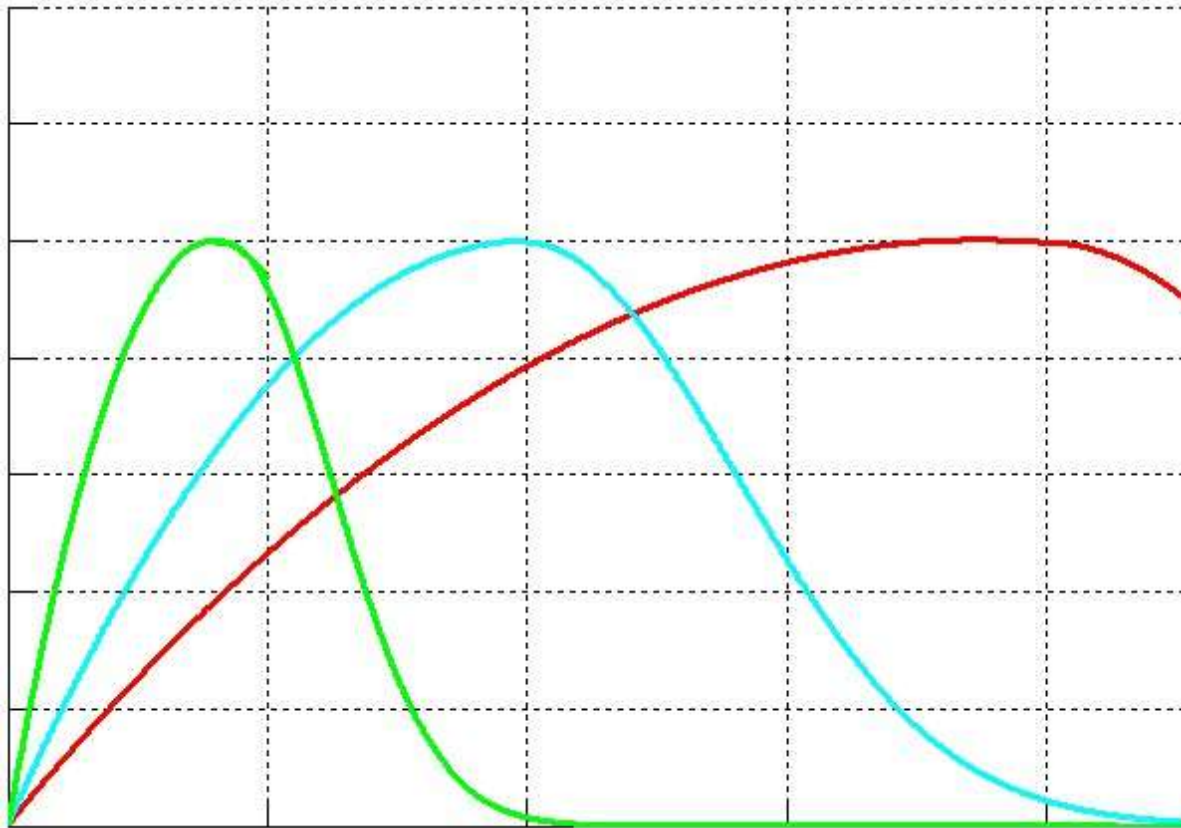
Caratteristiche del paziente



ShapeCollage.com



Caratteristiche farmacocinetiche dell'oppiaceo





Caratteristiche correlate al paziente

Età
Genere
Compliance
Autonomia
Deficit cognitivi
Deficit fisici
Insufficienze d'organo

Caratteristiche correlate al paziente

Età
Genere
Compliance
Autonomia
Deficit cognitivi
Deficit fisici
Insufficienze d'organo
(epatica-renale)

Paziente anziano



Il paziente anziano

UK 50% >65 aa 75 aa >60%
Meno responsivi al dolore moderato
Più responsivi al dolore severo

Oppiacei forti



Pharmacological management of persistent pain
in older persons: Focus on opioids and non opioids.
The Journal of Pain 2011; 12 (3): 14-20

Il paziente anziano: raccomandazioni

- Somministrare un farmaco alla volta
- Eseguire lenta titolazione
- Ridurre la posologia iniziale
- Aumentare l'intervallo di somministrazione
- Monitoraggio frequente
- Oppiacei a rilascio prolungato



Pharmacological management of persistent pain
in older persons: Focus on opioids and non opioids.
The Journal of Pain 2011; 12 (3): 14-20

OPPIOIDI

Si possono classificare:

In base all'affinità recettoriale:

- Agonisti e Antagonisti

In base alla loro liposolubilità:

- Liposolubili e Idrosolubili



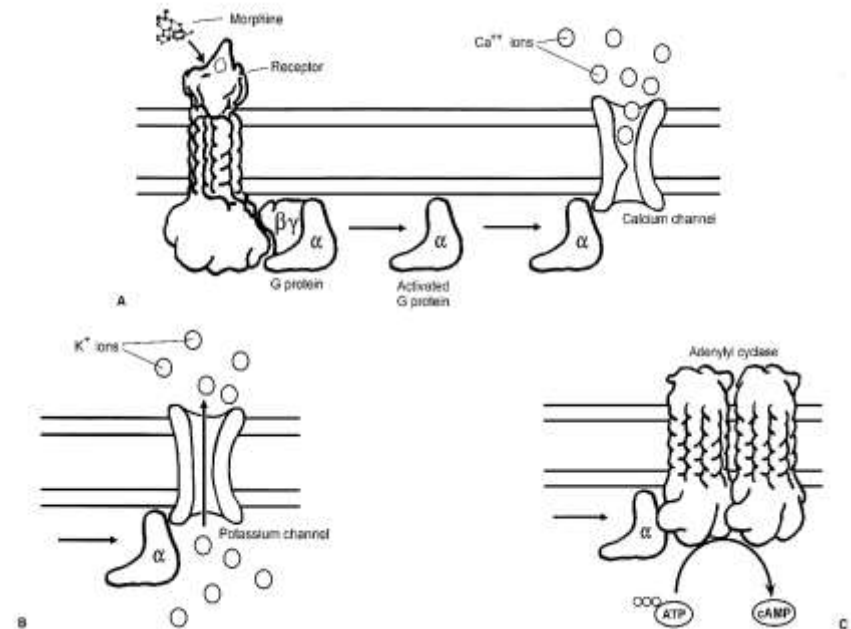
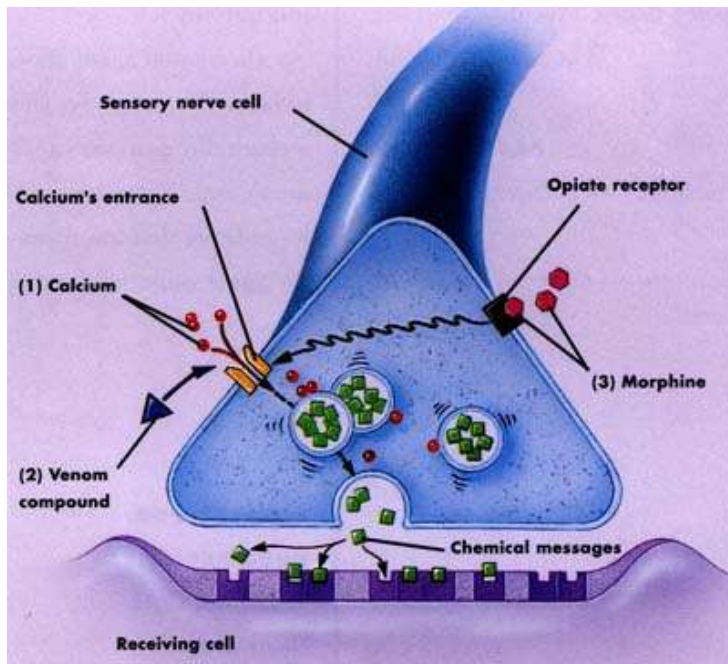


OPPIOIDI

- Azione mediata dai recettori μ (analgesia, depressione respiratoria, miosi, euforia, riduzione della motilità gastro-intestinale), κ (analgesia, disforia, effetti psicotomimetici, miosi, depressione respiratoria) e δ (analgesia), dell'encefalo (sostanza grigia periacqueduttale) e del midollo spinale
- Recentemente dimostrato anche un effetto antinocicettivo periferico
- Potenza farmacologica (=affinità recettoriale) ed efficacia clinica (=attività intrinseca sul recettore) non sempre coincidono



Meccanismo d' azione della morfina



Il legame tra morfina e recettore determina un mutamento strutturale di quest' ultimo che, a sua volta, produce un'attivazione della proteina G verso il lato interno della membrana. Le due subunità (α e $\beta\gamma$) a questo punto si dissociano e vanno ad interagire con altri targets. La proteina G attivata determina una chiusura dell' ingresso del calcio ed un'apertura dei canali del potassio producendo così un'iperpolarizzazione. Da ultimo sviluppa la trasformazione dell' AMP C agendo sull' adenilciclastasi.

ATTIVITA' OPPIOIDI SULLE SINAPSI

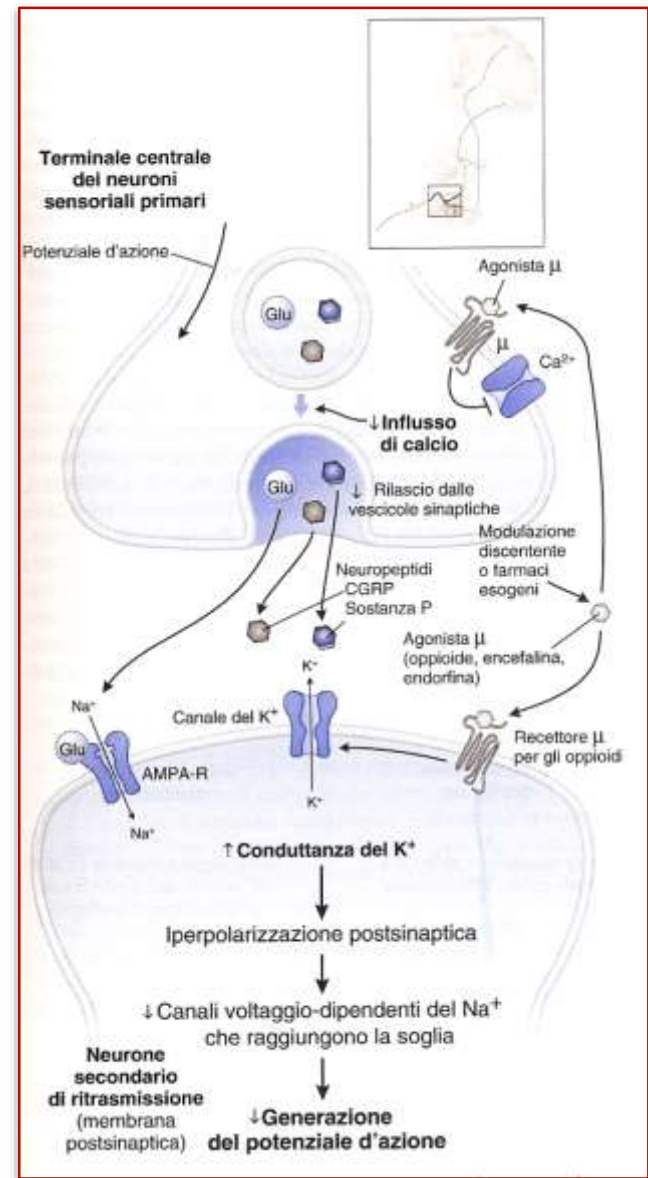
A livello presinaptico:

Inibizione entrata ioni Calcio

Inibizione sintesi neurotrasmettitori eccitatori

A livello postsinaptico:

Aumento conduttanza ioni Potassio





Controllo discendente inibitorio

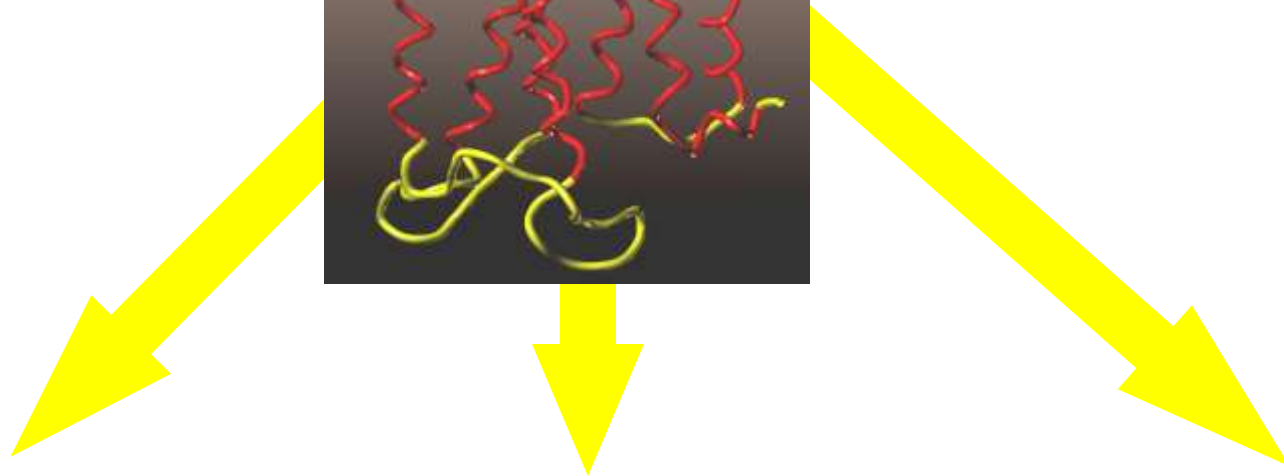
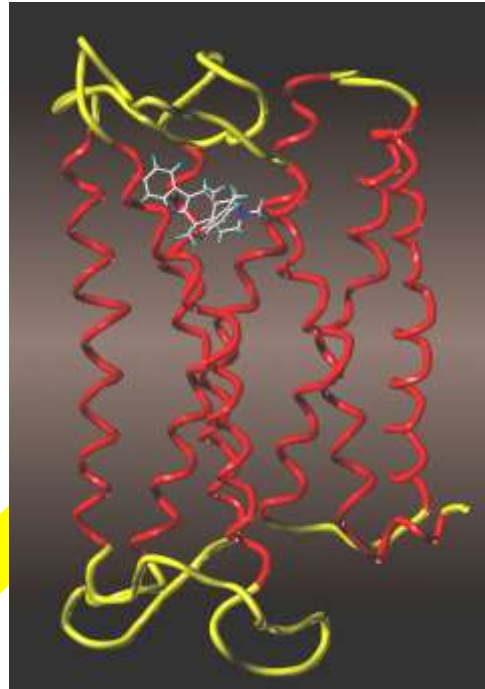
Gli oppioidi endogeni (endorfina, enkefalina, dinorfina) esplicano un'azione selettiva sulla neurotrasmissione centrale a livello pre-sinaptico e post-sinaptico. L'inibizione pre-sinaptica blocca il rilascio di sostanza P nelle lamine delle corna posteriori, mentre a livello post-sinaptico viene innalzata la soglia di stimolazione mediante iperpolarizzazione.

DETERMINANTI NELL'EFFETTO DEGLI OPIOIDI

- ◆ Biodisponibilità (correlata alla via di somministrazione)
Passaggio della BEE
- ◆ Affinità per il recettore
Tipo d'azione sul recettore
- ◆ Potenza intrinseca del farmaco
- ◆
- ◆



INTERAZIONE OPPIOIDE-RECETTORE

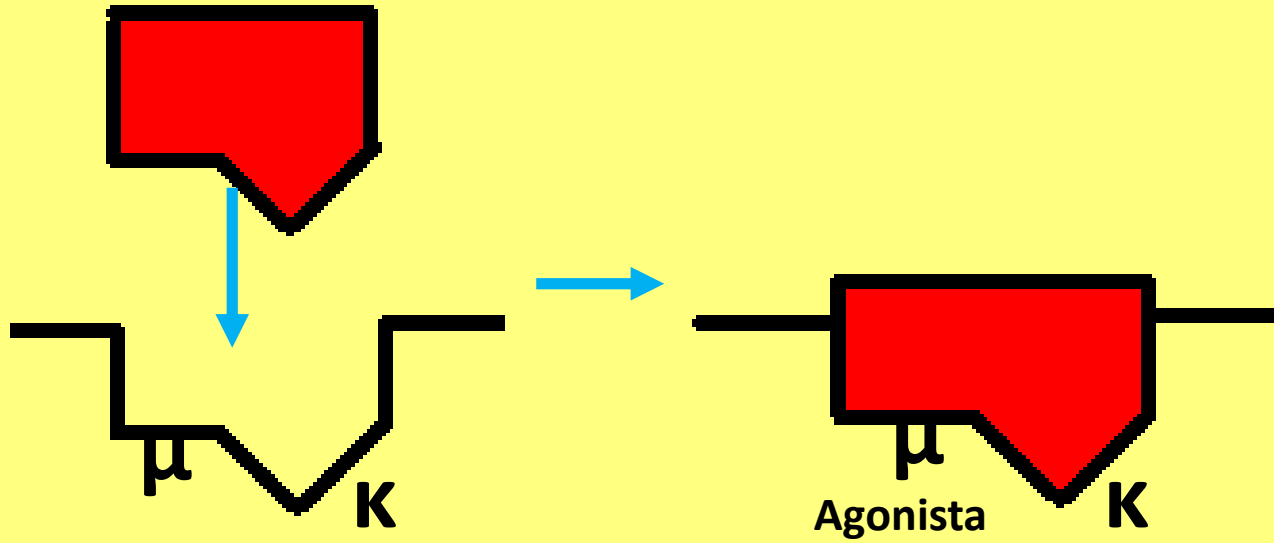


*Agonisti puri
(morfinomimetici)*

*Agonisti
parziali*

*Agonisti-
Antagonisti*

**Agonista oppioide
(morfina)**

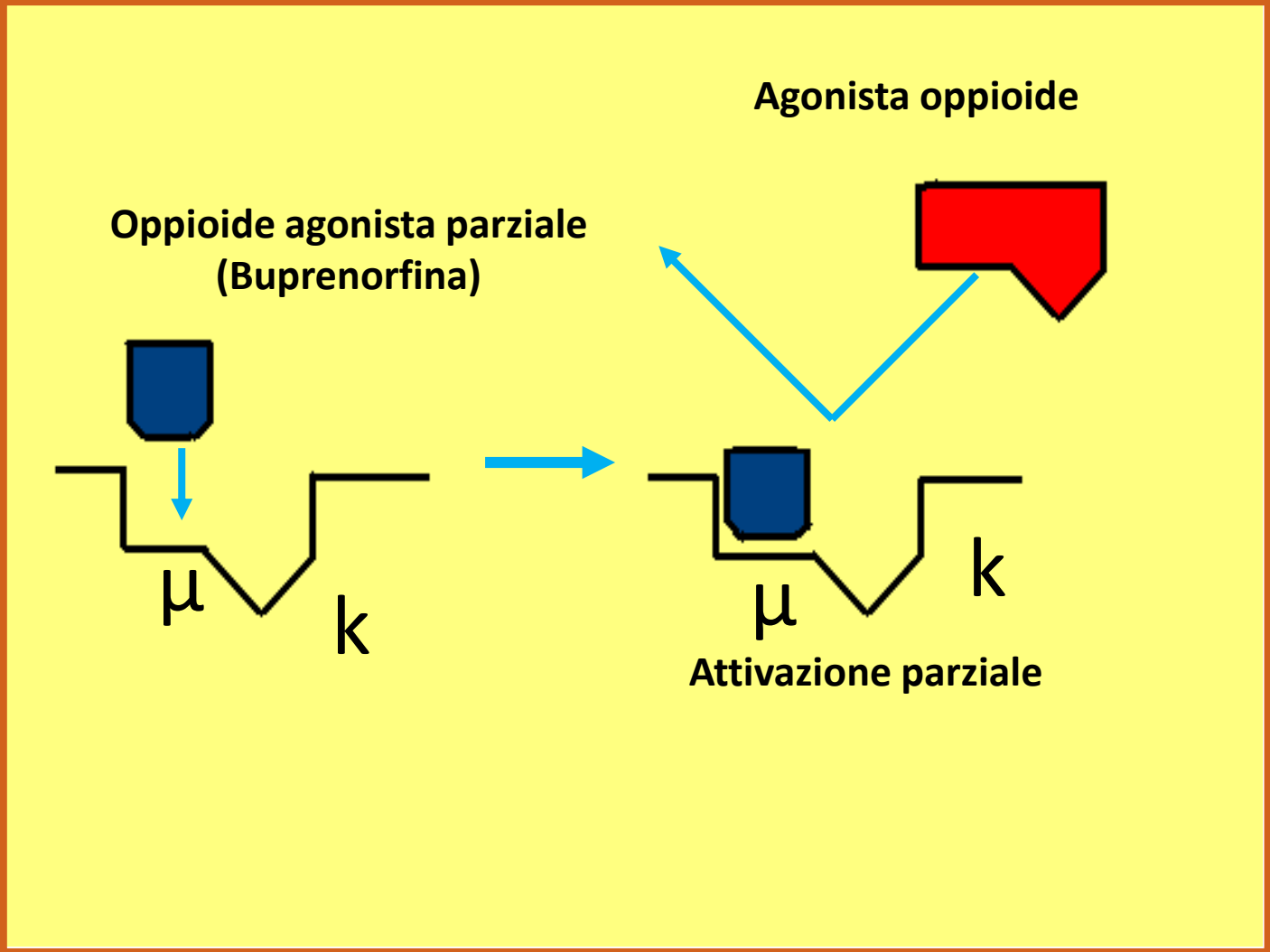
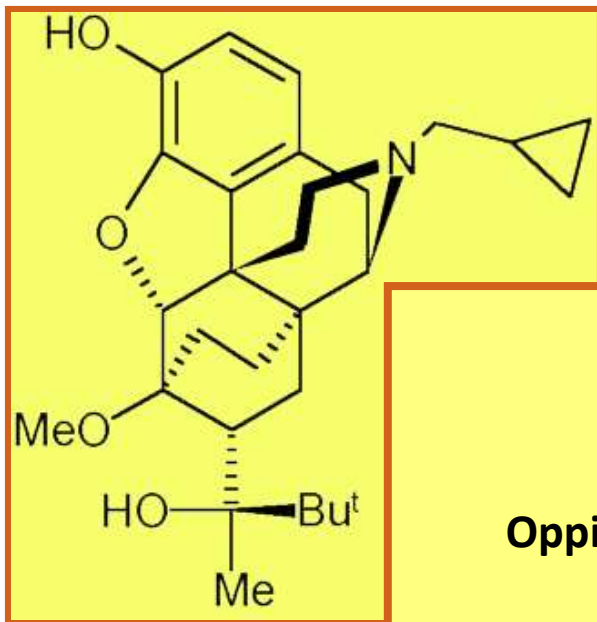


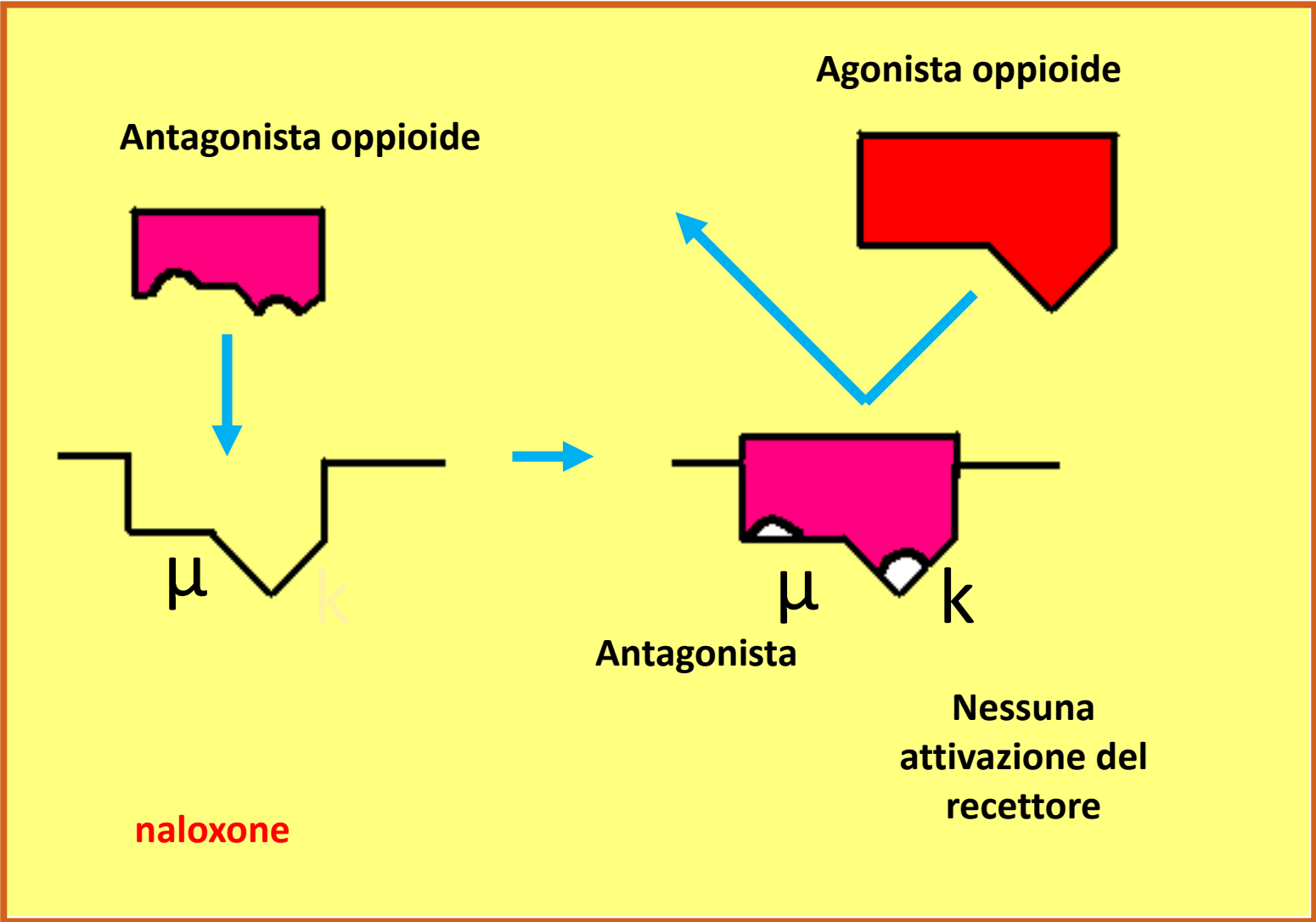
Entrambi i recettori attivati



azioni oppioidi







AFFINITA' RECETTORIALE

> Affinita' recettoriale



< Dosaggio farmaco



ANALGESICI OPPIOIDI

Agonisti

- Morfina
- Codeina
- Metadone
- Tramadolo
- Fentanyl
- Ossicodone
- Idromorfone



Agonisti parziali:

- Buprenorfina

Agonisti-antagonisti:

- Pentazocina

Antagonisti: Naloxone-Naltrexone



OPPIACEI DISPONIBILI

In base alla potenza:


- Codeina
- Tramadolo
- Buprenorfina
- Morfina
- Ossicodone
- Idromorfone
- Fentanyl
- Metadone

Deboli

Forti



OPPIOIDI DEBOLI – 1: CODEINA

- È un profarmaco della morfina
 - Bassa affinità per i recettori μ
 - Buona disponibilità per os
 - Metabolismo epatico: il 10% viene demetilata a metil-morfina
 - Dosi abituali di somministrazione di 30-60 mg per os ogni 4-6 ore. Effetto tetto per dosi complessive di 180mg
- 

OPPIOIDI DEBOLI – 2: CODEINA

- Circa il 10% viene demetilato a formare morfina dal CYP2D6
- L'effetto antalgico è legato alla sua metabolizzazione, poiché la codeina in quanto tale, ha bassissima affinità per i recettori oppioidi
- Esistono metabolizzatori ultrarapidi in percentuali diverse a seconda delle popolazioni
- Il 5 –10% della popolazione manca del CYP2D6 per cui non metabolizzano la codeina



OPPIOIDI DEBOLI – 3: TRAMADOLO

- Affinità per i recettori μ inibisce la captazione di NA e 5HT,
- Efficace nel dolore neuropatico

- Metabolizzazione epatica da parte del CYP2D6.
(attenzione ai metabolizzatori deboli)
- Escrezione renale 90%

Dosaggio medio: 200 mg-400 mg/die

Oltre 75 anni dosaggio massimo : 300 mg

- TRAMADOLO/MORFINA= Per via parenterale 10: 1 Per OS 5:1



OPPIOIDI DEBOLI – 4: TRAMADOLO

- Minore incidenza di stipsi e di depressione respiratoria rispetto ad altri oppioidi.
- Interazione con la carbamazepina che ne aumenta il metabolismo, con necessità di aumentare le dosi
- Aumenta la soglia epilettica
- Non associare a inibitori MAO, Triciclici o SSRI(rischio sindrome serotoninergica)
- Ondansetron riduce effetto tramadolo
- EFFETTI INDESIDERATI: Ipotensione ortostatica, Allucinazioni, Vertigini, Convulsioni, Confusione, Nausea-Vomito, Dipendenza



OPPIOIDI DEBOLI

- Effetto tetto: Codeina 180 mg
Tramadolo 400 mg
- Possibilità di rotazione
- Stipsi (prevenibile)



OPPIOIDI FORTI-1

- Morfina
- Metadone
- Fentanyl transdermico e orodispersibile
- Buprenorfina transdermica
- Ossicodone
- Idromorfone



OPPIOIDI FORTI- 2

Esistono diverse formulazioni:

- Soluzione orale a rilascio immediato
 - (in gtt. o in sciroppo)
- Compresse a rilascio controllato
- Fiale per via s.c. i.m. o e.v.
- Cerotti transdermici
- Cpr orodispersibili
- Sciroppo



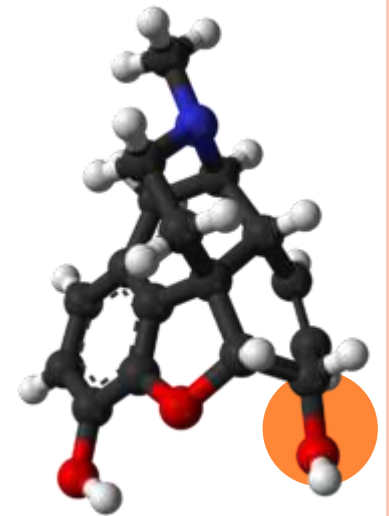
OPPIOIDI FORTI -3

- Nei trattamenti a lungo termine, è necessario uno schema posologico semplice, che limiti il numero di somministrazioni
- Ciò è ottenibile con farmaci che possiedono due caratteristiche essenziali: lunga durata d'azione e/o formulazioni a lento rilascio
- Rispondono a tali requisiti la morfina, l'idromorfone, l'ossicodone, la buprenorfina e il fentanile



OPPIOIDI FORTI -4

Nei pazienti in trattamento prolungato, le vie di somministrazione da privilegiare sono quelle meno invasive e più semplici per il paziente, in particolare l'orale e la transdermica

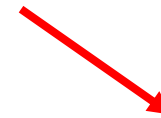


MORFINA -1

Metabolizzazione epatica



Morfina 3 glicuronide



Morfina 6 glicuronide

- Eliminazione renale
- Somministrazione orale, rettale, IM, SC, EV, epidurale, spinale

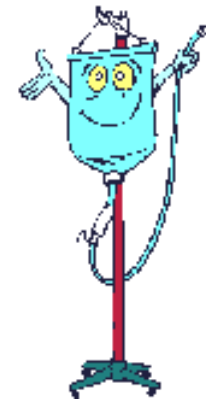


TAVOLA CONVERSIONE MORFINA

- 300 mg. x os
- 100 mg EV (1/3)
- 10 mg peridurale (1/30)
- 1 mg intratecale (1/300)



SWITCHING MORFINA -FENTANYL TTS

Equipotenza 100:1

25 mcg/h = 0.6 mg/die = 60 mg morfina

50 mcg/h = 1.2 mg/die = 120 mg morfina

75 mcg/h = 1.8 mg/die = 180 mg morfina

100 mcg/h = 2.4 mg /die = 240 mg morfina

(Ahmedzai, 1997, Donner,1996, Payne 1998)



MORFINA -2

- Iniziare il trattamento con morfina orale ad immediato rilascio (titration della dose) con incrementi di dose del 25-50%, valutando continuamente efficacia ed effetti collaterali
- Formulazioni “continuous release”: cpr, cps
- Durata di azione: 8-12 ore



Non “effetto-tetto”



MORFINA-3 : Dosaggio

NON ESISTE NESSUNA CORRELAZIONE SIGNIFICATIVA TRA DOSAGGIO DELL'OPPIOIDE E PESO DEL PAZIENTE.

TALE CORRELAZIONE ESISTE CON L'ETÀ *perché*:

- 1. Alterazione della distribuzione del farmaco nei tessuti**
- 2. Alterazione del metabolismo e dell'escrezione**
- 3. Riduzione del numero dei recettori e dell'affinità con il recettore**



OPPIOIDI: dosaggio

Fabbisogno di
morfina nelle
prime 24 ore
(in mg) per
pazienti di età >
20 anni

100 – (età in anni)

Onset time e.v.= 15 – 20 minuti



MORFINA: TITOLAZIONE

Dose carico:

si diluiscono 10 mg

in S.F 10 ml da somministrare a boli

refratti di 1-3 mg per volta fino a

raggiungere l'effetto desiderato



MORFINA: dosaggio

- Forme pronte si somministrano **ogni 4 ore**
- Per eliminare la somministrazione notturna si può **raddoppiare** l'ultima dose serale, se i dosaggi sono bassi; oppure, se i dosaggi sono alti, aumentarla del 50%
- Rescue Dose: In un paziente in terapia con morfina si somministra $1/6$ della dose giornaliera



MORFINA: dosaggio

La MORFINA SR va data ogni 12 ore =
2 volte/die



MORFINA ORALE

L'effetto della morfina pronta compare dopo 30' , se assunta a stomaco vuoto, mentre è più tardivo se assunto a stomaco pieno.

L'azione delle forme retard non è influenzata dal cibo.

INSUFF. RENALE con creatinina > 200 mml/dl : metà dose (si ha accumulo del metabolita M6G e conseguente tossicità)

INSUFF. EPATICA : non modificare il dosaggio

STEADY STATE : 10 -16 ORE



MORFINA SOTTOCUTANEA

- Evita l'ampia variabilità interindividuale
- Evita il metabolismo epatico di primo passaggio
- Evita picchi dei 2 principali metaboliti per la gradualità del raggiungimento dello steady state
- Aumenta la biodisponibilità del farmaco ad oltre il 90%
- Minore tossicità acuta
- Alternativa per i pazienti intolleranti
- Rapporto conversione OS/SC= 3/1*
- Nel passaggio dalla via orale alla sottocutanea si consiglia di iniziare con un bolo SC di 1/10 della dose giornaliera programmata



*Ashby M. Plasma morphine and glucuronide concentrations in hospice inpatients JPSM 1997;14:157



REGOLE GENERALI

La somministrazione dei farmaci dovrebbe avvenire ad orari fissi e non al bisogno cercando di privilegiare la via orale



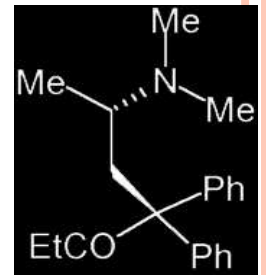
Dovrebbe essere sempre prevista la possibilità di dosi “salvataggio” di analgesici, per garantire il sollievo del dolore in tutte le fasi e momenti della quotidianità del paziente



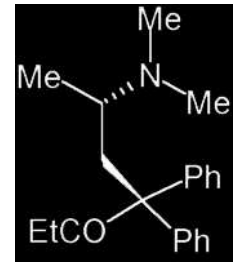


METADONE-1

- Oppioide di sintesi, (isomero destrogiro) lipofilo, agonista recettori μ e antagonista dei rec. NMDA
→ l'oppioide piú adatto in pz. con dolore neuropatico che non beneficiano della terapia con morfina o altri agonisti
- Alta biodisponibilita' orale: 90%
- No metaboliti attivi: non alterata clearance in pz. con insuff. renale o epatica



METADONE-2



- Eliminato in modo poliesponenziale:
fase rapida di distribuzione (2-3 ore)—fase lenta di eliminazione (15-75ore)→possibile accumulo quando le dosi sono troppo alte o l'intervallo tra le dosi è troppo ravvicinato
- Lunga emivita plasmatica: circa 24 ore
- Durata media dell'analgesia dopo somm. orale: 4-8 ore
- Tolleranza crociata incompleta rispetto ad altri agonisti

Possibilita' di controllare dolori non responsivi ad altri agonisti, ma il paziente deve essere costantemente monitorato!

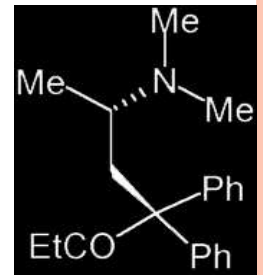
Presente in commercio come:

- Metadone cloridrato o Eptadone
- In soluzione orale (flaconi da 1mg/ml) o in fl iniettabili da 10 mg



METADONE -3

- Vie di somministrazione: os, im, ev, epidurale
- Per via orale, la dose iniziale è di 5 mg ogni 8 ore e mantenimento di circa 20-30 mg nelle 24 ore (soggetti naive agli oppioidi)
- Tolleranza bassa, inferiore a quella della morfina
- La dose può essere aumentata senza limite, salvo la comparsa di gravi effetti collaterali
- Non “effetto-tetto”



METADONE vs MORFINA

- Maggior potenza
- Maggiore biodisponibilità
- Assenza di metaboliti attivi



FENTANYL-1

- E' un agonista puro dei recettori μ degli oppioidi
- Ha un'azione analgesica 75-100 volte maggiore della morfina
- Elevata rapidità d'azione (30 sec dopo ev) e limitata durata d'azione nelle forme iniettabili (30-60 min dopo ev)



FENTANYL-2

- Il metabolismo è interamente epatico e non dà luogo a metaboliti attivi
- L'elevata lipofilia garantisce la cessione del farmaco attraverso la cute da parte di un sistema esterno

Vie di somministrazione:

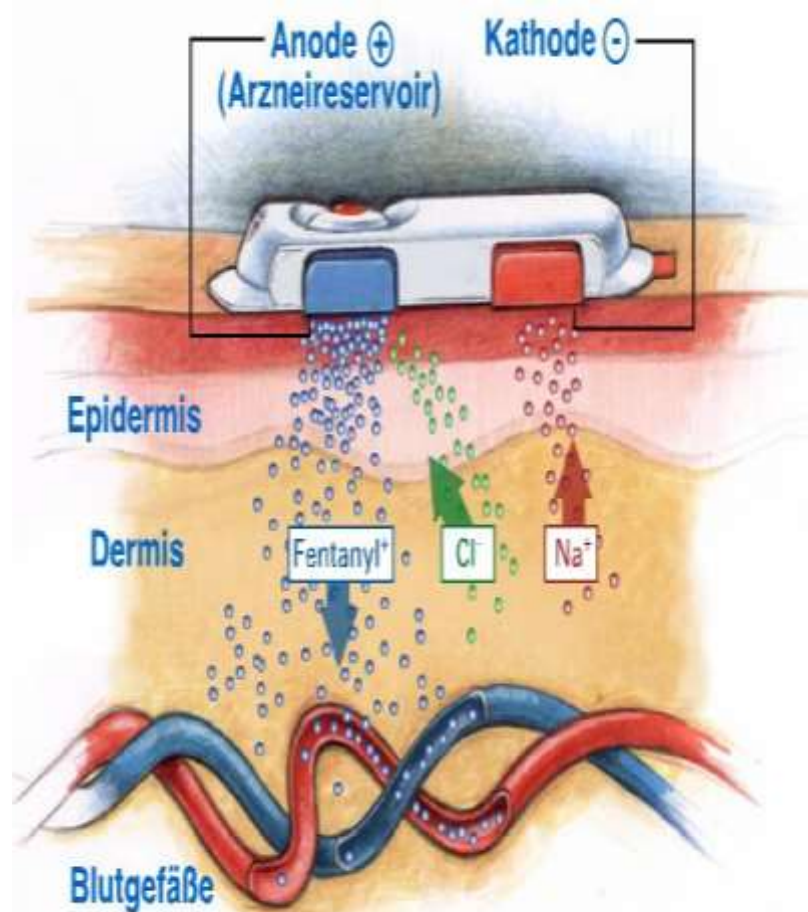
- im, epidurale, spinale, transdermica e transmucosale

Cerotti da 25 a 100 mcg/ora

Pastiglie orosolubili da 200 a 800mcg



FENTANYL TRANSDERMICO



Sistema transdermico iontoforetico
a rilascio attivo di Fentanyl

- Se era già in atto un trattamento con oppioidi può accadere una fase di “scopertura analgesica” con una possibile fase di astinenza;
- Utile ridurre l’oppioide di partenza fino al raggiungimento dello steady state dell’oppioide transdermico.



INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO

Sono necessarie, in media, 17 ore per la
riduzione sierica del 50% di Fentanyl



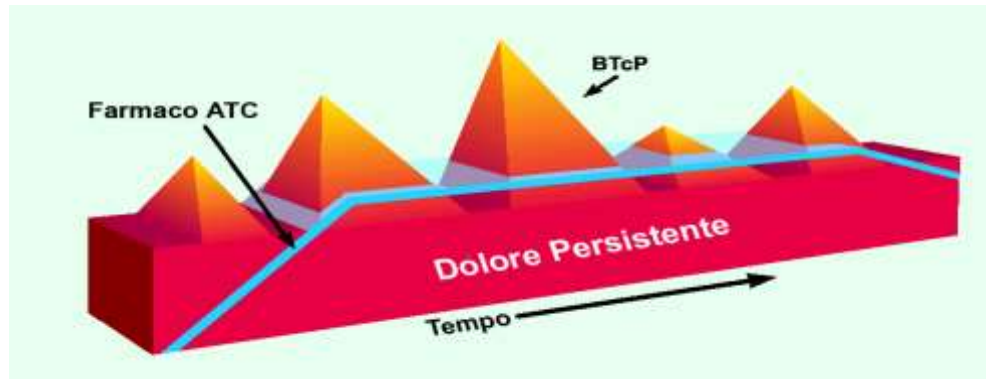
sostituzione con altri oppioidi
graduale



CHE COSA È IL BTP?

Per dolore episodico intenso (BTP, *BreakThrough Pain*) si intende una esacerbazione transitoria del dolore avvertita dal paziente, il cui dolore di base è relativamente stabile e adeguatamente controllato”

R.K. Portenoy, 1990



Il trattamento del BTcP deve essere un oppiaceo altamente efficace, con rapido inizio di azione, durata dell'effetto relativamente breve, tollerabilità accettabile, effetti avversi gestibili, e metodo di somministrazione non invasivo



FENTANYL TRANSMUCOSALE

Oppiaceo forte con indicazione in caso di:

- Breakthrough Pain
- Dolore Epsodico Intenso



FENTANIL CITRATO ORALE TRANSMUCOSALE

- 200 mcg
- 400 mcg
- 600 mcg
- 800 mcg
- 1200 mcg



FISIOLOGIA MUCOSA ORALE

- Grande superficie
 - Temperatura uniforme
 - Alta permeabilità
 - Molto vascolarizzata
 - Assorbimento elevato e rapido
-
- **Via pratica**
 - Il farmaco è parzialmente assorbito attraverso la **mucosa orale o sublinguale**
 - Può permettere al farmaco di raggiungere **in più breve tempo** la sede di azione
 - **Evita il metabolismo di primo passaggio**



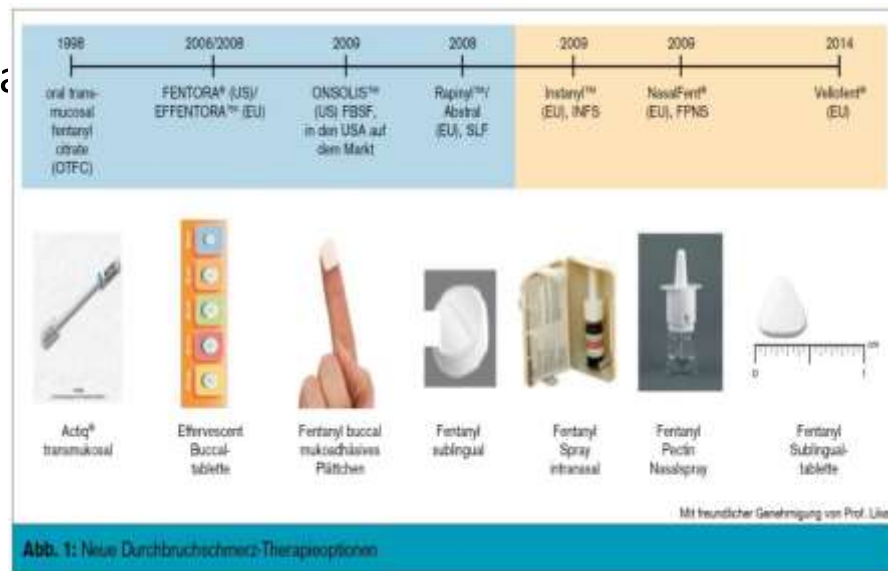
RAPID ONSET OPIOIDS – ROO

Formulazioni di fentanyl citrato
a somministrazione transmucosale

○ Mucosa oro-nasale:

- Altamente permeabile e vascolarizzata
- Temperatura uniforme
- Superficie relativamente ampia

**Il fentanyl è un
oppioide di sintesi,
agonista dei recettori μ**



I ROO sono attualmente indicati nel trattamento del dolore episodico intenso del paziente con dolore da cancro che assumono almeno morfina o equivalenti pari a 60 mg/die.



ROO – FORMULAZIONI DISPONIBILI



• OTFC

- Applicatore da strofinare sulla guancia
- Deve essere applicato per 15 minuti
- Matrice a base di sacarosio



• FBT

- Compresse tra gengiva e guancia o sublinguali
- Effervescenza
- Strofinare dall'esterno per favorirne l'assorbimento



• INFS

- Puff intranasale
- FPNS, *fentanyl pectin*
- *nasal spray*, formulazione più recente



• SLF

- Compresse
- Si sciolgono rapidamente sotto la lingua



ROO – FARMACOCINETICA

Rapidità d'azione: onset time 5-15 min

- Altamente lipofilo, attraversa rapidamente le barriere.
- Fentanyl metabolizzato a livello epatico.

Breve durata d'azione: 60-120 min

- Metaboliti inattivi, escrezione urinaria

Eventi avversi limitati

- Stabilità cardiovascolare, nausea e vomito molto rari

ROO – FARMACOCINETICA

Somministrazione per OS

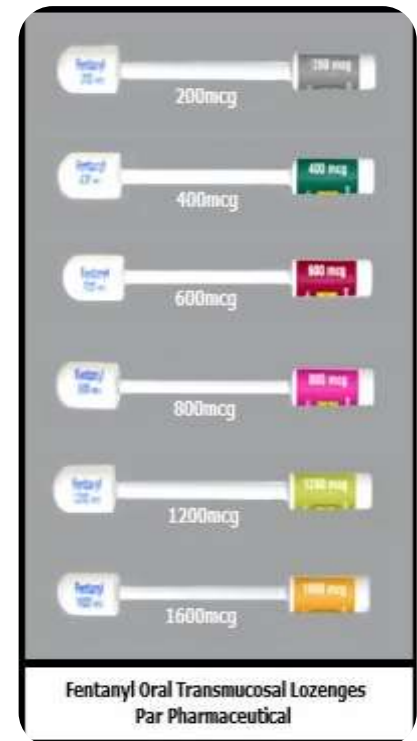
- Non necessita di accesso venoso né somministrazione IM o SC
- In caso di mucosite o xerostomia utile spray nasale

Assenza di effetto tetto

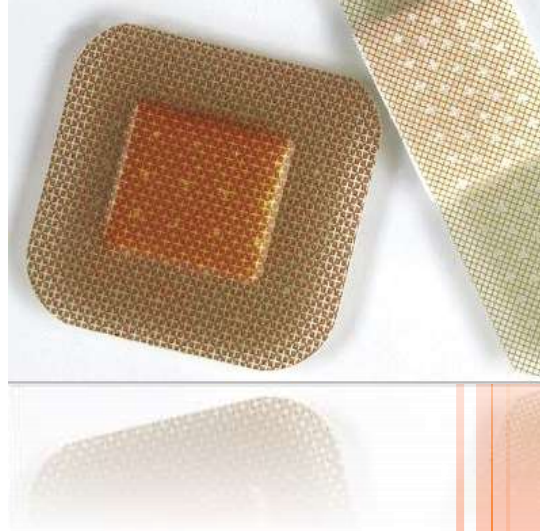
Antagonista disponibile

ROO E DOLORE PROCEDURALE – PAZIENTE NON IN TERAPIA CONTINUATIVA CON OPIOIDI

- Gli studi a disposizione propongono la **titolazione del farmaco**:
 - Si inizia col dosaggio più basso e si sale progressivamente sino a trovare il minimo dosaggio efficace durante le procedure successive
 - Dosaggi di fentanyl citrato, da 50 mcg sino a 1600 mcg.



FORMULAZIONI TRAN



devono essere riservate ai paz in
trattamento con dosi stabili di oppioidi

possono essere un trattamento di scelta nei
paz con difficoltà di deglutizione e per pazienti
con una ridotta compliance

BUPRENORFINA-1

- E' un oppioide agonista parziale con elevata affinità per i recettori μ e κ : è 25-50 volte più potente della morfina, ma meno efficace
- A dosaggi terapeutici non è evidente l'effetto-tetto: tale effetto sembra comparire a dosaggi > 4 mg/die
- Ulteriori aumenti di dosi provocano un aumento degli effetti collaterali, parzialmente reversibili con naloxone



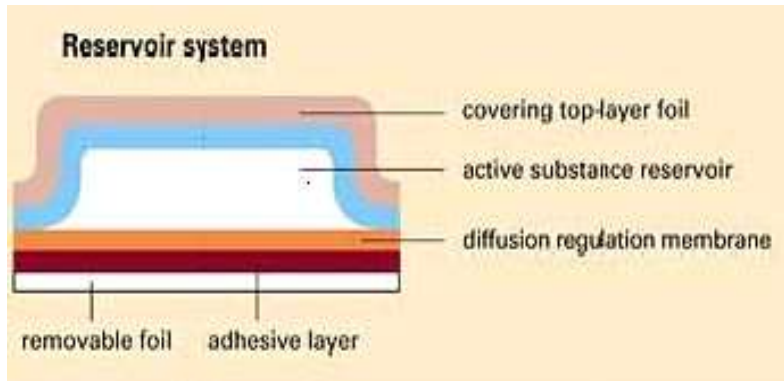
BUPRENORFINA-2

Disponibile in:

- Fiale da 0,3 mg (effetto tetto compreso tra 0,8 e 2,4 mg)
- Cerotto a matrice di Buprenorfina a cessione lenta transcutanea (35, 52.5, 70 mcg/h pari rispettivamente a 0.8 mg, 1.2 mg, 1.6 mg nelle 24 ore)

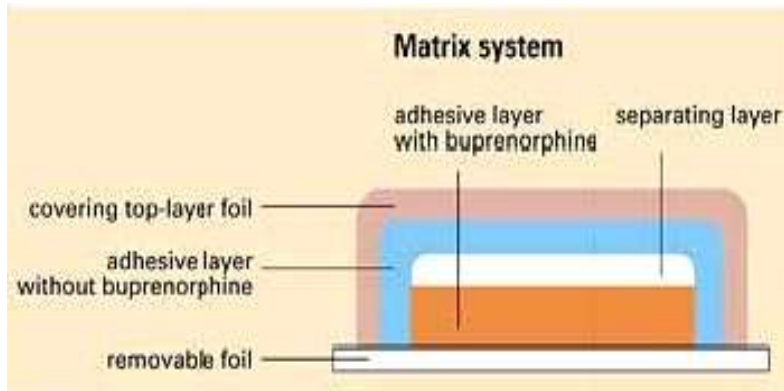


BUPRENORFINA TDS: IL SISTEMA A MATRICE



Cerotto di prima generazione a serbatoio

rilascio del farmaco è regolato da apposita membrana



Cerotto di ultima generazione a matrice

Il rilascio del farmaco avviene per diffusione osmotica

Può essere usato nei pz con insufficienza renale in quanto la principale via di eliminazione è quella biliare

OSSICODONE-1

Ha un'azione agonista sui recettori μ e κ

- Derivato sintetico della tebaina, ha una potenza maggiore a quella della morfina
- Non ha “effetto-tetto”



OSSICODONE -2

- Rapporto dose ossicodone/morfina = 1:2
- Via di somministrazione: per os
- Formulazione in cpr SR e IR in associazione con paracetamolo



OSSICODONE-3: formulazioni disponibili

- Depalgos (Ossicodone + Paracetamolo)
- Oxicontyn (Ossicodone) SR



OSSICODONE - 4

Ha un'analgesia sovrapponibile a morfina SR, nel rapporto 1- 1,5-2 con < nausea, prurito e allucinazioni

Prodotto efficace e maneggevole anche:

- pz anziani,
- pz politrattati,
- pz con dolore misto
- pz che necessitano di switch terapeutico (pz che presentano allucinazioni, mioclono, deficit cognitivi)

- Rapporto consigliato: 2:1 in switch morfina->ossicodone
1:1 in switch ossicodone-> morfina



OxyContin[®] tablets

- Biphasic prolonged release formulation
- 12-hourly administration
- Indicated for moderate to severe cancer pain and postoperative pain



5 mg

10 mg

20 mg

40 mg

80 mg

Not actual size

OSSICODONE-5: FARMACOCINETICA

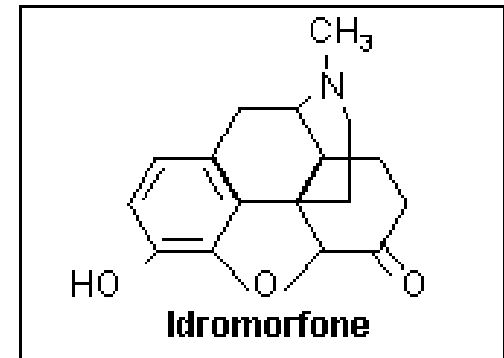
Le compresse di ossicodone (OxyContin) hanno un profilo di assorbimento ad **andamento bifasico**:

- Una fase rapida, del **38%** della dose disponibile,
- Una fase lenta, del **62%** della dose disponibile,



IDROMORFONE-1

- Agonista oppiaceo semisintetico
- Differisce strutturalmente da morfina per la sostituzione di un ossigeno al posto del gruppo ossidrilico in posizione 6 e per l'idrogenazione del doppio legame
- Agonista puro sui recettori μ
- Azione β -endorfino simile

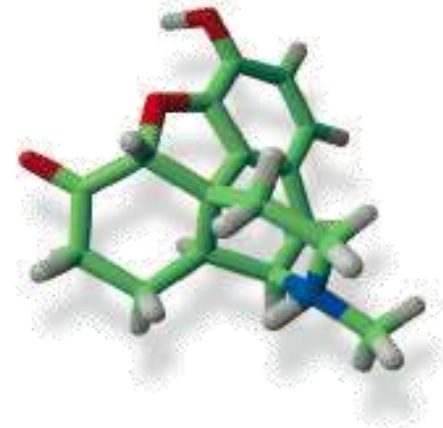


- *Circa 10 volte più liposolubile della morfina.*



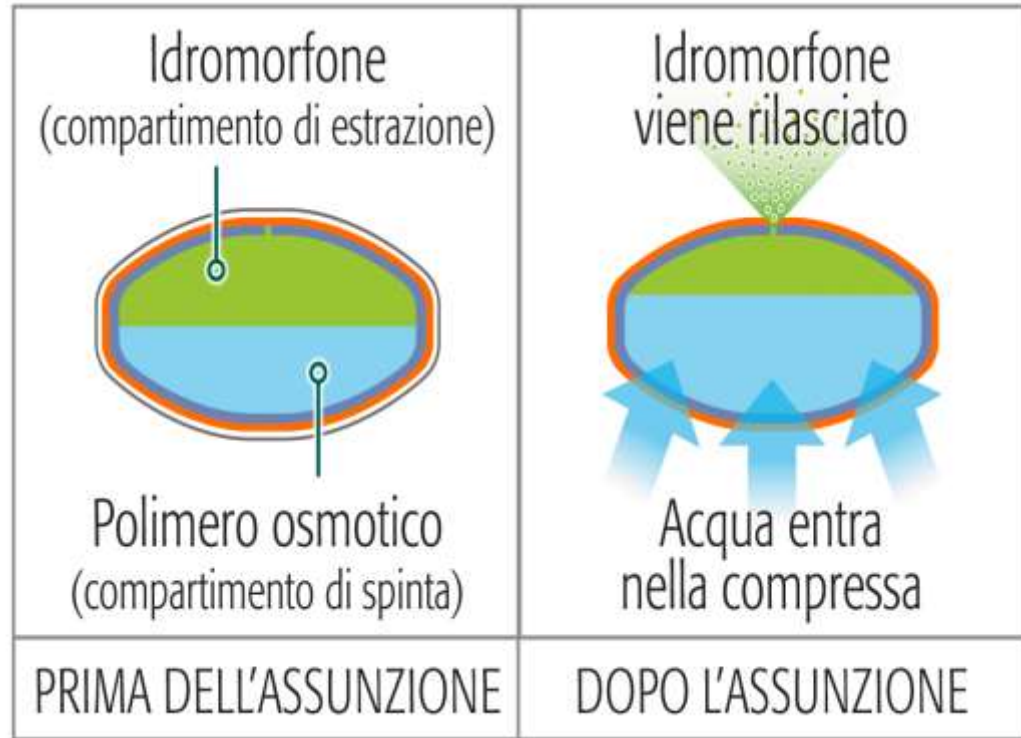
IDROMORFONE-2

- L'idromorfone è ampiamente metabolizzato mediante glicuronidazione a livello epatico.
- >95% è metabolizzato a idromorfone-3-glicuronide (H3G), con quantità marginali di metaboliti 6-idrossi.
- Il principale metabolita, idromorfone-3-glicuronide, **non ha attività analgesica.**
- Idromorfone, a differenza di morfina **non** ha come metabolita il 6-glicuronide (M6G), che invece ha attività analgesica e depressiva sul SNC.



IDROMORFONE-3

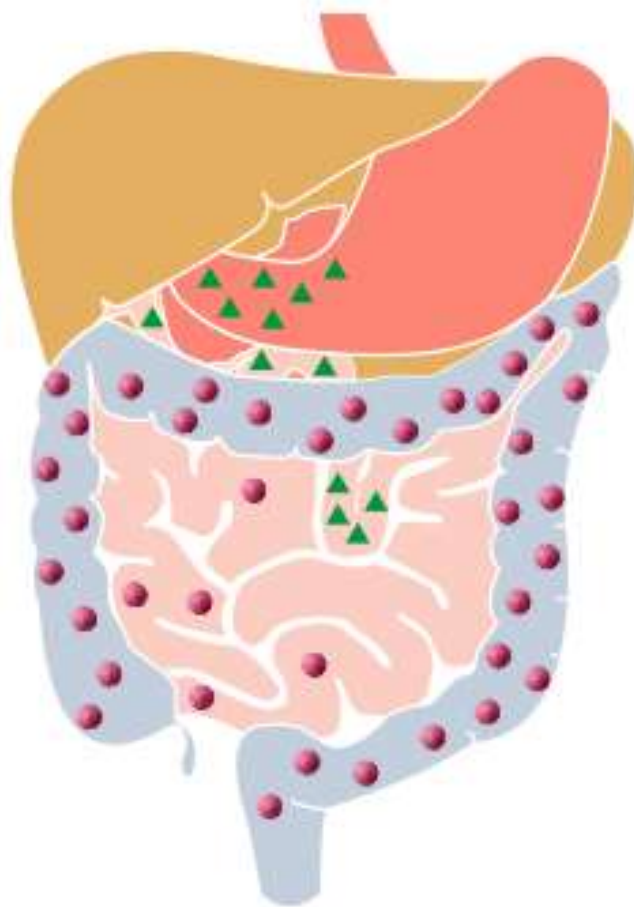
- Il nucleo del sistema è avvolto da uno speciale rivestimento rigido semipermeabile al vertice del compartimento di estrazione è presente un micro-foro, inciso con tecnologia laser.



- Quando la compressa raggiunge il tratto gastrointestinale, il polimero osmotico spinge il compartimento del farmaco e fa rilasciare l'idromorfone con la stessa costanza con cui l'acqua entra nel nucleo della compressa.



VANTAGGI DELLA TECNOLOGIA OROS PUSH-PULL



La formulazione garantisce un rilascio del farmaco principalmente nel colon



VANTAGGI DELLA TECNOLOGIA

- Monosomministrazione giornaliera
- Sistema di rilascio controllato dell'idromorfone nelle 24ore
- Livelli di analgesia costanti nelle 24 ore

- Maggiore biodisponibilità rispetto alla formulazione a rilascio immediato
- Ridotto first-pass epatico
- Assenza di interazione con il cibo



DOSI EQUIANALGESICHE DI OPPIACEI PER OS E TRANSDERMICI

Idromorfone mg/die	20	8mg	16mg	24mg	32mg	40mg	48mg	56mg	64mg									
Morfina Orale mg/die	20	30	40	50	60	75	80	90	100	120	160	180	200	210	240	280	300	320
Ossicodone mg/die	21	20	40	60	80	100	120	140	160									
Fentanyl mg/die	22	25	50	75	100	125												
Buprenorfina mg/die	22	35	52,5	70	105	122,5	140											
Tramadol Orale SR mg/die	23	200	300	400														
Codeina (+Paracetamolo) mg/die	22	180																

Nel passare da oppiacei minori a oppiacei maggiori, è consigliato iniziare la terapia con il nuovo oppiaceo seguendo il dosaggio raccomandato per i pazienti naïve. Le dosi di tramadol NON dovrebbero essere considerate equianalgesiche alle dosi di agonisti puri.



DOSI EQUIANALGESICHE

- Morfina/Ossicodone: 2/1
- Ossicodone/Morfina: 1/1
- Morfina (<100mg)/Metadone: 1/5
- Morfina (>300mg)/Metadone: 1/8
- Morfina (<600mg)/Metadone: 1/12
- Buprenorfina/Morfina: 1/ 50-60
- Fentanyl/Morfina: 1/100.....



EFFETTI COLLATERALI DEGLI OPPIOIDI

- Stipsi
- Secchezza delle fauci
- Ritenzione urinaria
- Edema polmonare
- Effetti neurotossici
- Sedazione
- Allucinazioni
- Iperalgesia, allodinia
- Mioclono
- Alterazioni cognitive
- Disforia
- Depressione respiratoria
- Miosi



MISURE TERAPEUTICHE GENERALI PER IL CONTROLLO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DA OPPIACEI

- **Ridurre la dose** o sospendere temporaneamente dell'oppiaceo.
- **Idratare** il paziente.
- Ridurre le **associazioni** con farmaci interagenti ad es. BDZ, antidepressivi, antiepilettici.
- Somministrare **farmaci sintomatici** ad es. lassativi, antiemetici.
- Cambiare via di somministrazione dell'oppiaceo, cambiare oppiaceo, cambiare entrambi (**SWITCH = rotazione**).



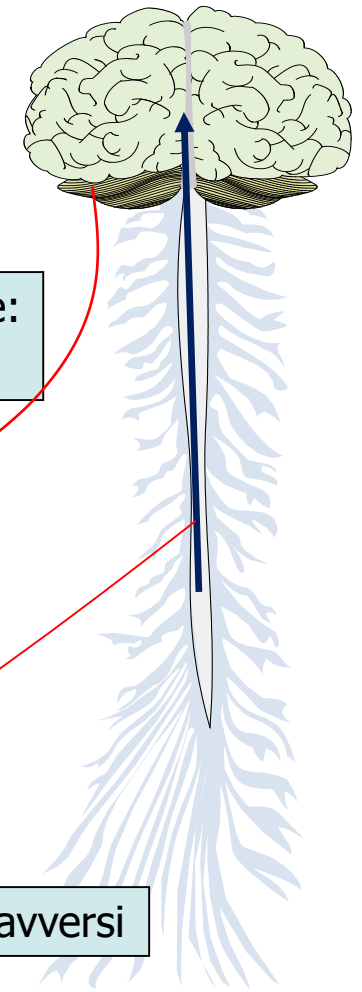
LA DEPRESSIONE RESPIRATORIA

E' la complicanza più temibile degli oppioidi, ma è molto rara

- Non si manifesta se gli oppioidi sono adattati correttamente
- C'è un antidoto: il naloxone (Narcan)



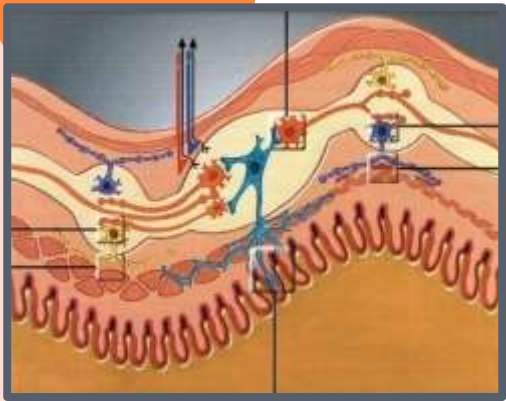
EFFETTI DEGLI OPIOIDI SUL SNC E SNE



Vie discendenti analgesiche:
controllo del dolore



Legame degli oppioidi a livello GI: effetti avversi



La stipsi oppioidi-indotta è il più comune e problematico effetto collaterale a livello GI¹

La stipsi può ridurre l'analgesia del 30%²

Causata dal legame degli oppioidi con specifici recettori μ neuroni mioenterici e sub-mucosali:

Riduzione della peristalsi intestinale
Aumento tono sfinteriale
Aumento riassorbimento dei fluidi intestinali
Riduzione secrezioni intestinali



1. Panchal, J. J. et al. (2010).
2. Kurz, T. et al. (2004).



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction (Review)

McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB

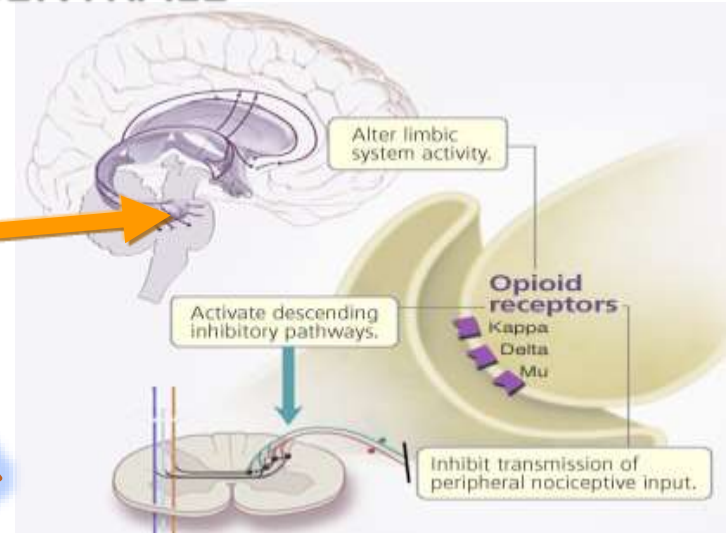
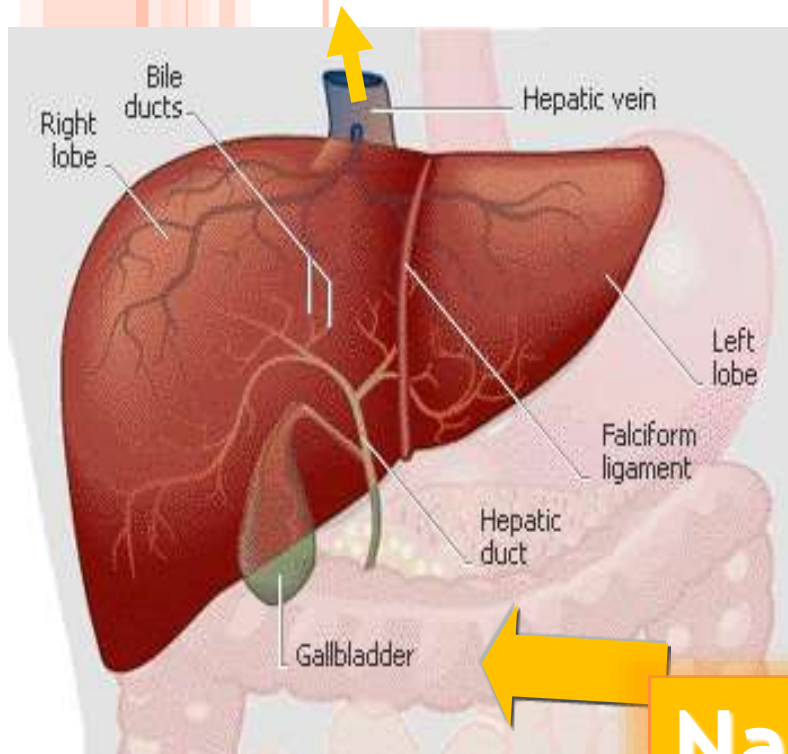
Combining Opioid Agonists and Antagonists as a Solution for Opioid-induced Constipation

a report by
Gerd Mikus

EUROPEAN GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY REVIEW

NALOXONE ORALE: NESSUN EFFETTO CENTRALE

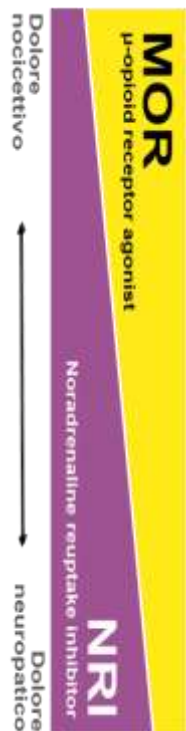
Naloxolo
Naloxone-Glucoronida
Naloxolo-Glucoronida



Oxycodone

Naloxone

Tapentadolo PR: risultati certi, coerenti e costanti nel dolore cronico severo



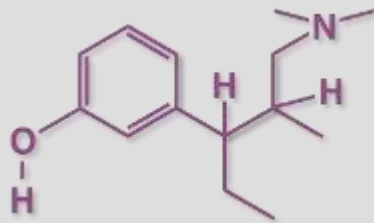
	Dolore intensità media basale (NRS)	Dolore intensità media finale (NRS)	Dose media basale (mg/die)	Dose media finale (mg/die)	Durata (settimane)
OA					
- Afilalo	7.3	4.3	100	299.3	15
- Steigerwald	7.5	4.1	100	256.9	12
LBP					
- Buynak	7.5	4.6	100	313.2	15
- Steigerwald	7.4	3.3	100	311.2	12
CA					
- KF15	6.28	3.14	200	300 (media modale)	6
- Mercadante	5.88	1.71	100	190	4
- NIT	7.12	3,29	140.6	223.1	12
NDP					
- Schwartz	7.3	3.3	100	Non riportato	15
- Vinik	7.4	4.01	100	Non riportato	15

Oltre 10.000 i pazienti studiati

Nessuna variabilità inter-individuale

Non è un profarmaco

Nessun metabolita analgesicamente attivo



Tollerabilità

Nessun rischio di accumulo di metaboliti attivi



Basso potenziale di interazione

Basso legame alle proteine sieriche

Nessuna influenza sul sistema del CYP



TAPENTADOLO PR: SICUREZZA NEI PAZIENTI CHE ASSUMONO ANTIDEPRESSIVI

Dall'analisi post hoc di 11 studi clinici di Fase III controllati non emergono eventi avversi clinicamente rilevanti associati all'interazione tra tapentadolo PR e gli antidepressivi delle classi SSRI, SNRI o TCA

Post Hoc Analysis of Pooled Safety Data From Eleven Phase 3 Clinical Trials to Identify Potential Pharmacodynamic Drug Interactions Between Tapentadol and SSRIs/SNRIs

Vincent Webb, MD, PharmD¹; Christopher Sikes, PharmD; Jin-Kyung, PhD; Charles Oh, MD; David Strand, MD
Alkermes Pharmaceuticals, LLC, Boston, MA, USA

ABSTRACT

INTRODUCTION

PURPOSE

METHODS

RESULTS

CONCLUSIONS

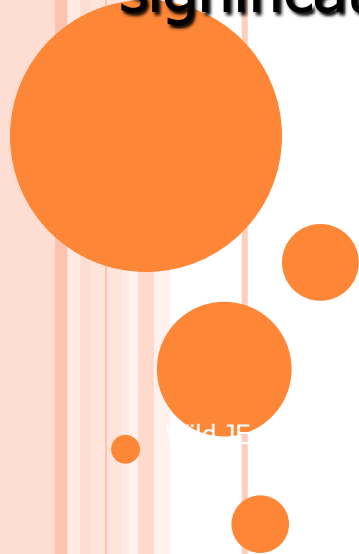
Drug Class	Drug Name	N	Tapentadol PR	SSRI/SNRI/TCA	Safety Events		Adverse Events	
					Incidence (%)	Rate (per 100 patient-years)	Incidence (%)	Rate (per 100 patient-years)
SSRI	Citalopram	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
	Escitalopram	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
	Fluoxetine	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
SNRI	Duloxetine	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
	Desvenlafaxine	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
	Venlafaxine	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
TCA	Amitriptyline	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
	Nortriptyline	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
	Trimipramine	1000	1000	1000	1000	1000	1000	

POSTER PRESENTED AT THE COLLEGE OF PSYCHIATRIC & NEUROLOGIC PHARMACISTS (CPNP) ANNUAL MEETING, APRIL 20-MAY 2, 2012, TAMPA, FLORIDA.

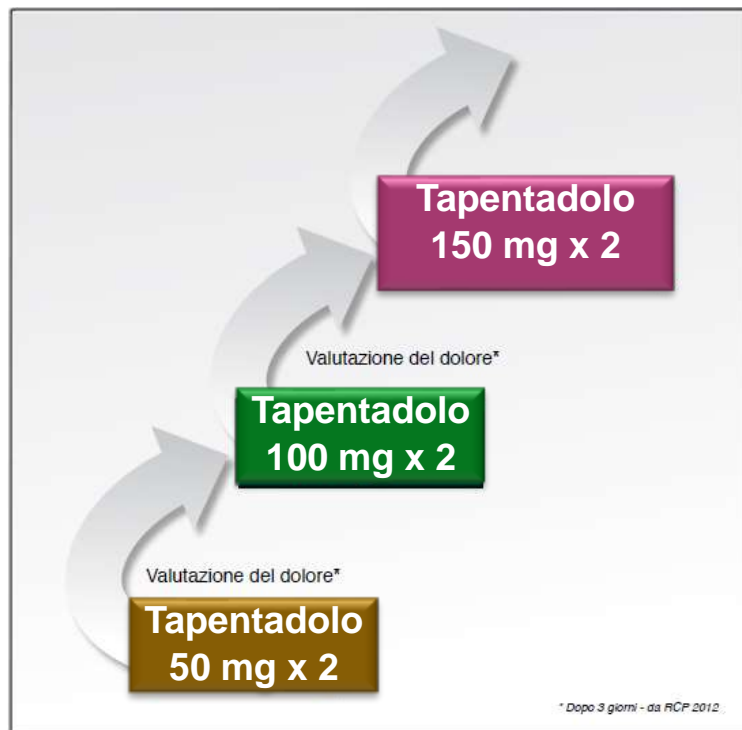
TAPENTADOLO PR

SICUREZZA CARDIOVASCOLARE A LUNGO TERMINE

Tapentadolo PR, anche quando somministrato a lungo termine (studio a un anno), non ha indotto modifiche clinicamente significative dell'ECG e dei parametri vitali.

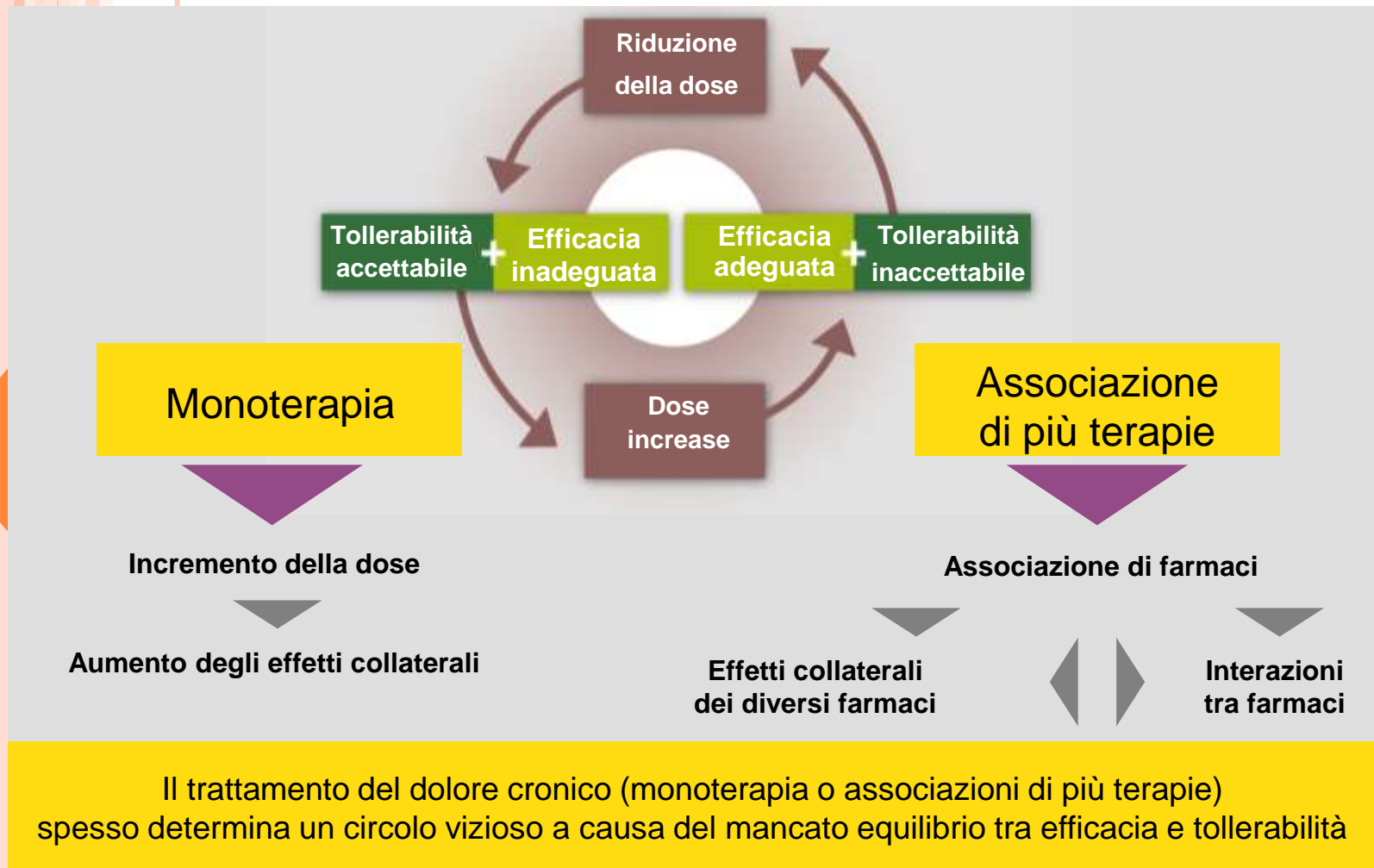


DOSAGGI



- **50 mg x2** come dose di partenza nel paziente **NAIVE** per iniziare a sfruttare l'attività **MOR**
- **100 mg X2** come dose che inizia a sfruttare anche l'attività **NRI**
- **dosaggi elevati** per avere maggiore efficacia duratura nel tempo nel dolore cronico severo

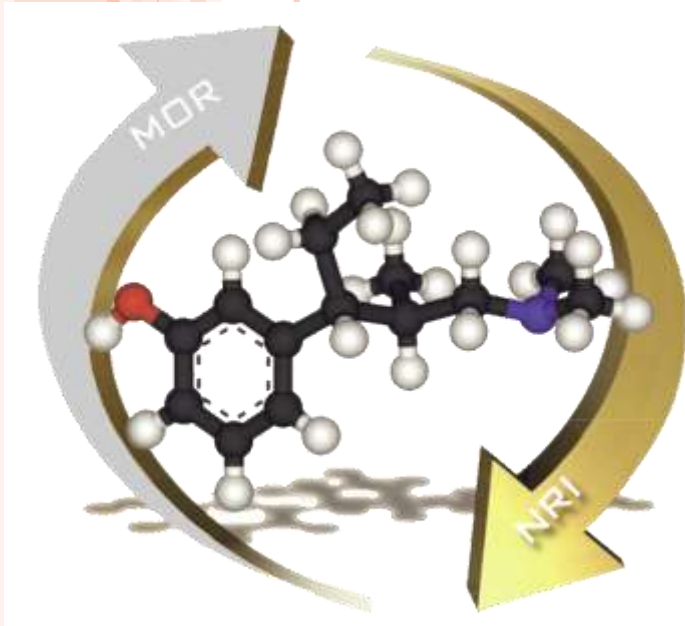
IL BILANCIAMENTO TRA EFFICACIA E TOLLERABILITÀ



TAPENTADOLO:

ANALGESICO CENTRALE INNOVATIVO

**Due meccanismi complementari e sinergici
in una singola molecola (MOR-NRI)**



- **Agonista sui recettori μ (MOR)**
- **Inibitore del reuptake della noradrenalina (NRI)**
- **Entrambi i meccanismi contribuiscono all'analgesia**

**Analgesia a “largo spettro” su
nocicettivo e neuropatico***

dolore

- **È necessaria una minore attività sui recettori μ per
uno stesso effetto analgesico (**μ -sparing effect**)**

Migliore tollerabilità (meno effetti collaterali rispetto
agli altri oppioidi)

L'ATTIVITÀ MOR-NRI DI TAPENTADOLO E DOLORE NEUROPATICO



Entrambi i due meccanismi d'azione di tapentadol contribuiscono all'effetto analgesico:

Componente MOR
nel dolore nocicettivo



Componente NRI
nel dolore neuropatico

MOR

NRI

TAPENTADOLO PR: EVIDENZE CLINICHE

Efficacia dimostrata nel dolore cronico

- lombare con o senza componente neuropatica
- neuropatico
- artrosico

anche a lungo termine

Migliore tollerabilità rispetto a ossicodone

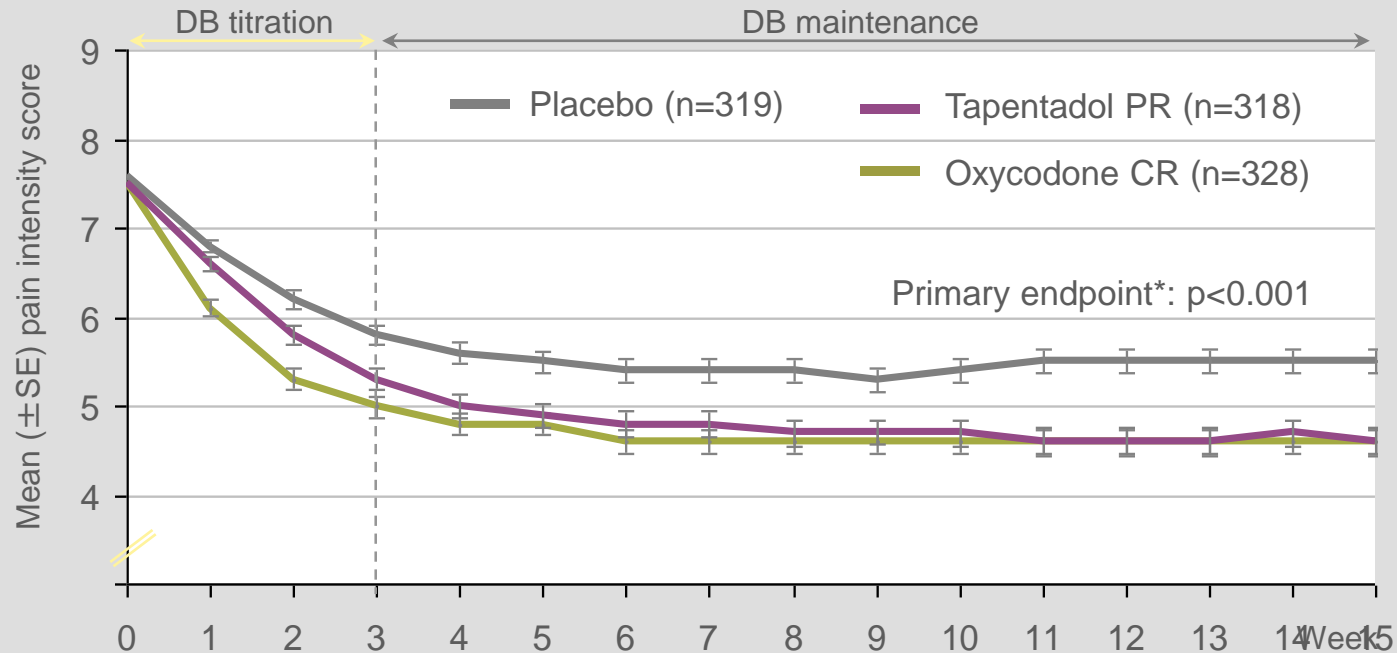
- a medio termine
- a lungo termine

e in specifiche sottopopolazioni

LOMBALGIA CRONICA (STUDIO DI FASE III)

EFFICACIA: RIDUZIONE DELL'INTENSITÀ DEL DOLORE NEL TEMPO

Intensità media del dolore



88.5% of patients with severe pain (≥ 6 on 11-NRS).

Maintenance dosing: Tap PR 100 – 250 mg BID, Oxy CR 20 – 40 mg BID.

* Primary endpoint (EU): Pain intensity change from baseline to overall DB maintenance vs placebo (LOCF); ITT population.

Nella lombalgia cronica severa, tapentadolo PR ha un'efficacia paragonabile agli altri oppioidi forti

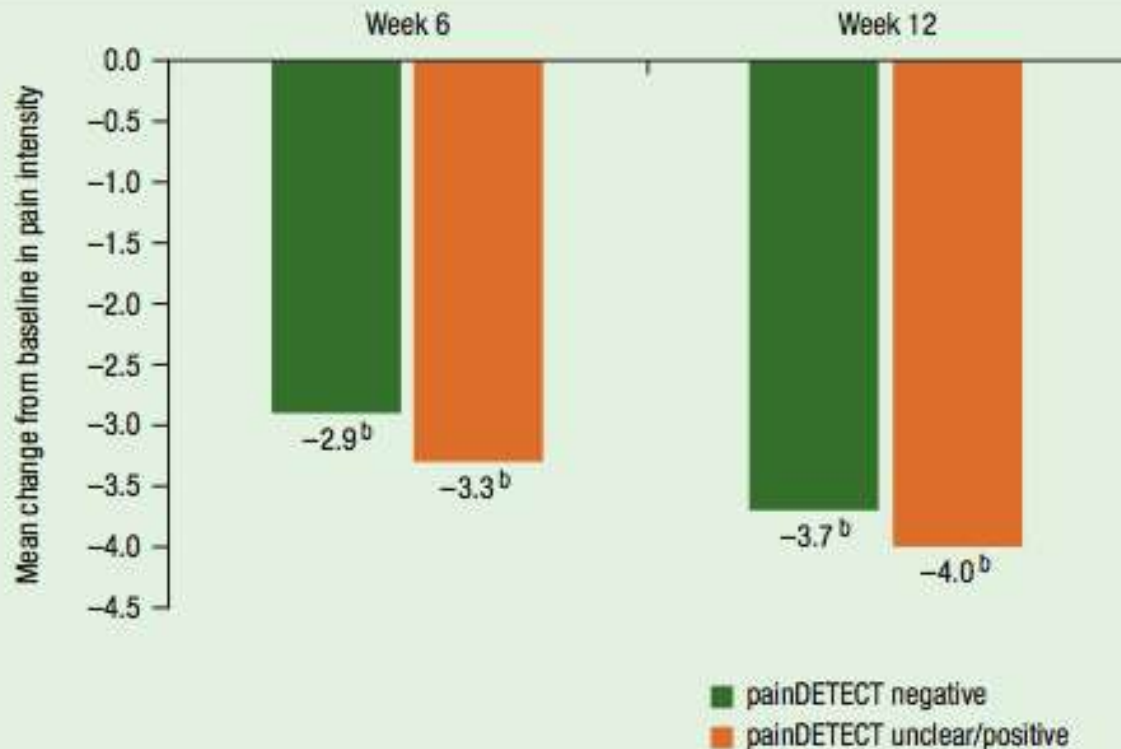
Lombalgia Cronica (studio di fase IIIb)

Efficace nel dolore con o senza componente neuropatica

Significativa riduzione del dolore dopo 12 settimane di trattamento ($p < 0.0001$):

-3.7 nei pazienti senza componente neuropatica

-4.0 nei pazienti con componente “dubbia/certa”



176 pazienti

età media 60 anni

111F/65M

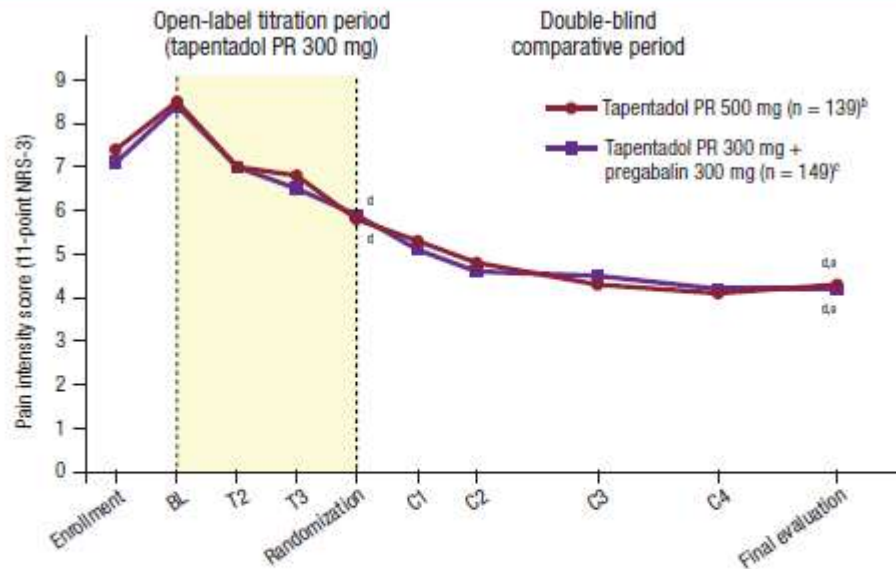
126 con componente neuropatica “dubbia/certa” al PainDetect

Intensità media basale del dolore: 7.4 NRS

Lombalgia Cronica (studio di fase IIIb)

Tapentadolo ER vs associazione Tapentadolo/Pregabalin

PAIN Intensity Score



LOCF, last observation carried forward; PR, prolonged release; NRS-3, numerical rating scale-3; BL, baseline; T, titration period; C, comparative period; SD, standard deviation.

^aOnly patients with a stable dose of tapentadol PR 300 mg/day during titration, a ≥ 1 -point reduction in pain intensity (NRS-3) from baseline, a pain intensity score ≥ 4 , and no ongoing tolerability problem were randomized to treatment in the double-blind comparative period.

^bSD: enrollment, 1.19; BL, 1.01; T2, 1.69; T3, 1.71; randomization, 1.34; C1, 1.71; C2, 1.84; C3, 1.89; C4, 2.01; final evaluation, 2.55.

^cSD: enrollment, 1.16; BL, 1.03; T2, 1.67; T3, 1.77; randomization, 1.27; C1, 1.84; C2, 2.03; C3, 2.20; C4, 2.12; final evaluation, 2.53.

^d $P < 0.0001$ for the change from baseline.

^e $P < 0.0001$ for the change from randomization.

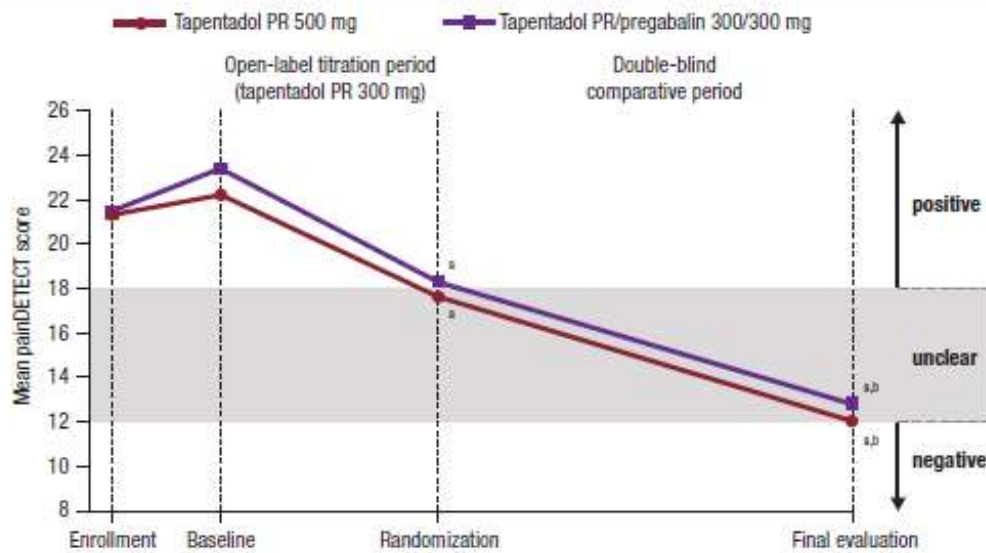
Simile efficacia analgesica per:

tapentadolo PR ad alte dosi (fino 500 mg/die) e l'associazione tapentadolo 300mg/pregabalin 300mg

Lombalgia Cronica (studio di fase IIIb)

Tapentadolo ER vs associazione Tapentadolo/Pregabalin

PAIN DETECT



Tapentadol PR 500 mg/day, n	149	150	150	111
Tapentadol PR/pregabalin 300/300 mg/day, n	157	157	157	123

PR, prolonged release.
^aP < 0.0001 for the change from baseline.
^bP < 0.0001 for the change from randomization.

**Simile efficacia sulla
componente neuropatica
per:
tapentadolo PR ad alte
dosi (fino 500 mg/die) e
l'associazione
tapentadolo
300mg/pregabalin 300mg**

Tapentadolo risulta un farmaco d'elezione nel trattamento del dolore cronico con componente neuropatica



DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

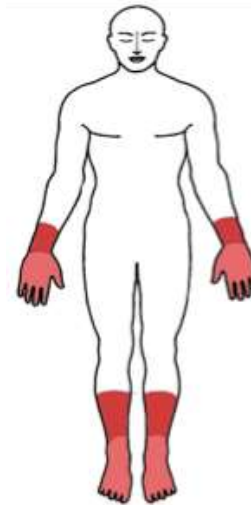
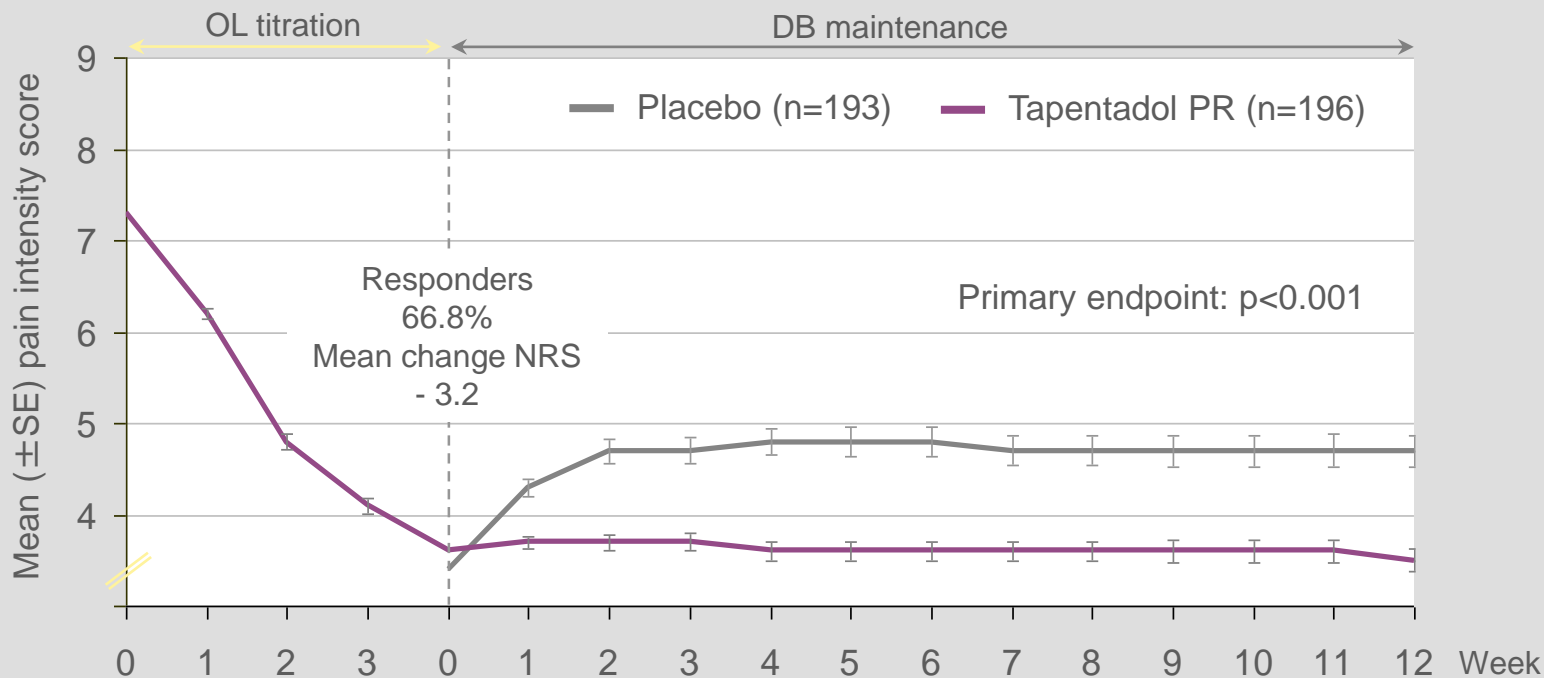
Food and Drug Administration
Silver Spring, MD 20993

Nel **2012** l'FDA ha riconosciuto una specifica e documentata efficacia di tapentadolo nel trattamento della polineuropatia diabetica.

Polineuropatia diabetica (DPN)

Efficacia: riduzione dell'intensità del dolore nel tempo

Intensità media del dolore



Tapentadolo PR presenta un'elevata efficacia nel dolore neuropatico cronico

TAPENTADOLO PR: EVIDENZE CLINICHE

Efficacia dimostrata nel dolore cronico

- lombare con o senza componente neuropatica

- neuropatico

- **artrosico**

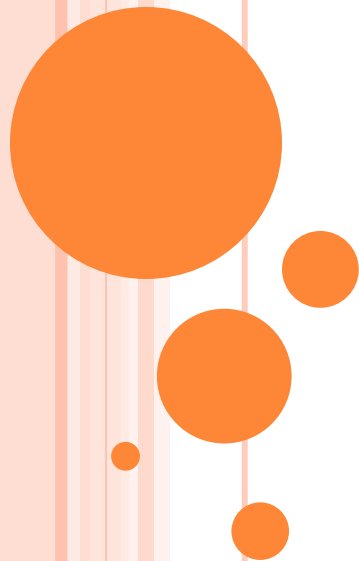
anche a lungo termine

Migliore tollerabilità rispetto a ossicodone

- a medio termine

- a lungo termine

e in specifiche sottopopolazioni



Osteoartrosi del ginocchio

Tapentadolo PR vs Ossicodone CR (studio di fase III)

Intensità media del dolore

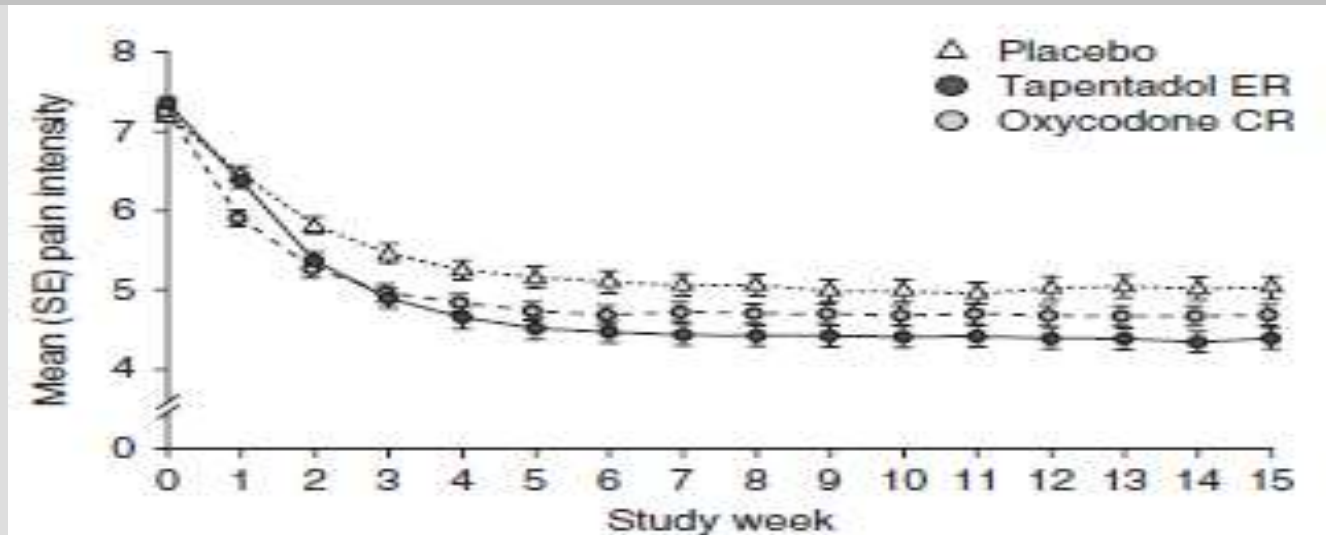


Fig. 2. Mean (SE) pain intensity scores over time using last observation carried forward (intent-to-treat population). **CR** = controlled release; **ER** = extended release; **SE** = standard error.

Tapentadolo PR: dose media 299.3 mg/die

Studio randomizzato in doppio cieco vs placebo e ossicodone di fase III.
Casistica: 1030 pazienti con artrosi del ginocchio
Trattamenti: tapentadolo PR (100-250 mg BID), ossicodone CR (20-50 mg BID) o placebo
Schema dello studio: 3 settimane di titolazione e 12 settimane di mantenimento

Tapentadolo possiede una elevata efficacia analgesica pari a quella di un agonista puro dei recettori oppioidi (ossicodone)

TAPENTADOLO PR: EVIDENZE CLINICHE

Efficacia dimostrata nel dolore cronico

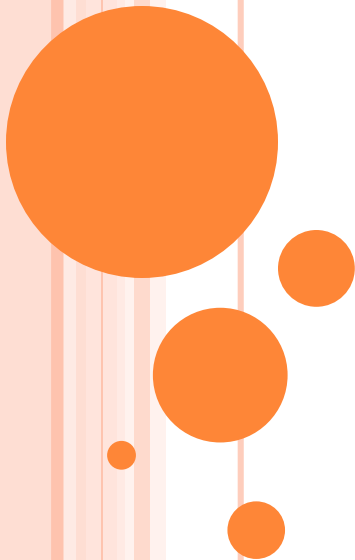
- lombare con o senza componente neuropatica
- neuropatico
- artrosico
- oncologico

anche a lungo termine

Migliore tollerabilità rispetto a ossicodone

- a medio termine
- a lungo termine

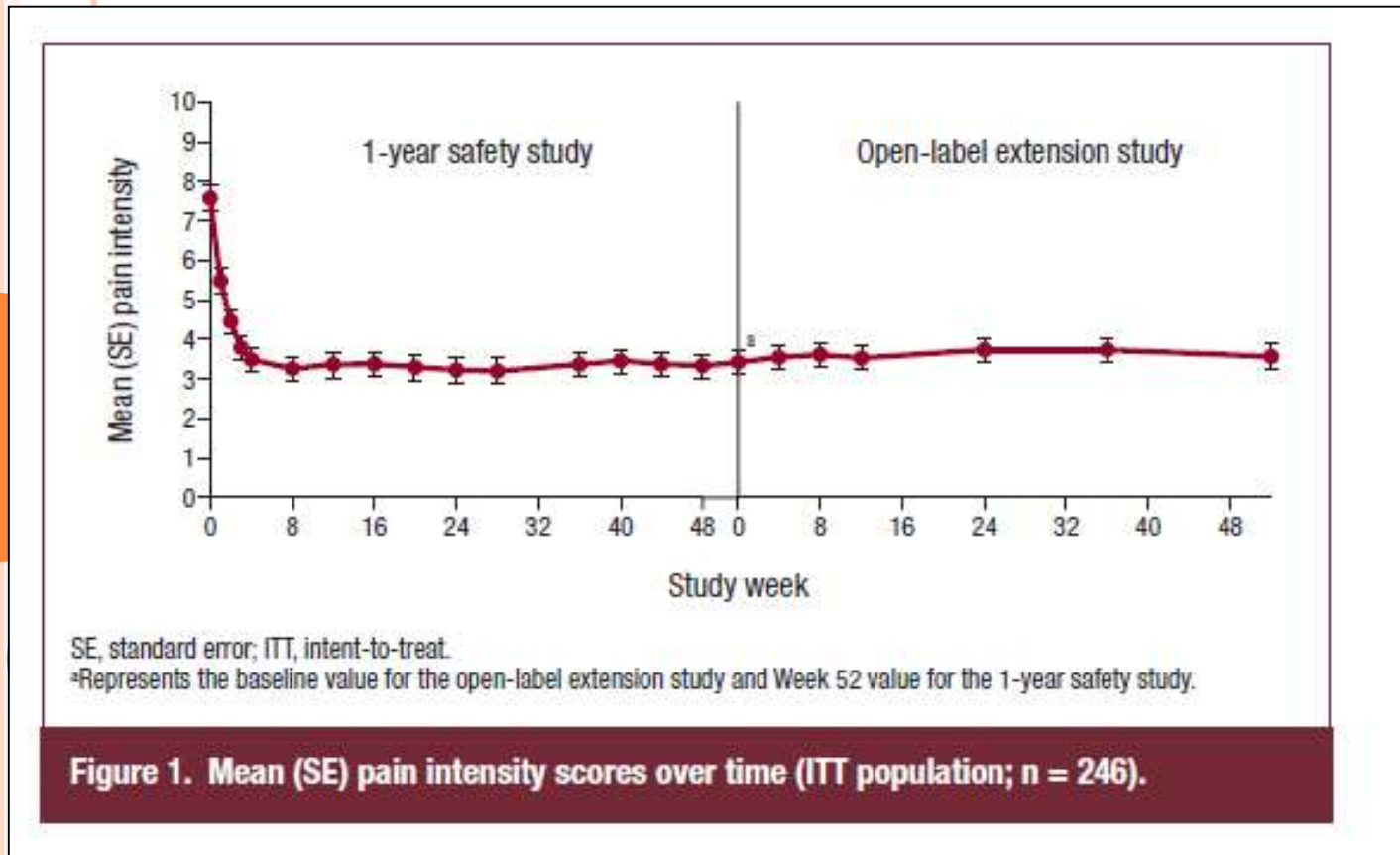
e in specifiche sottopopolazioni



Tapentadolo PR (LBP/OA)

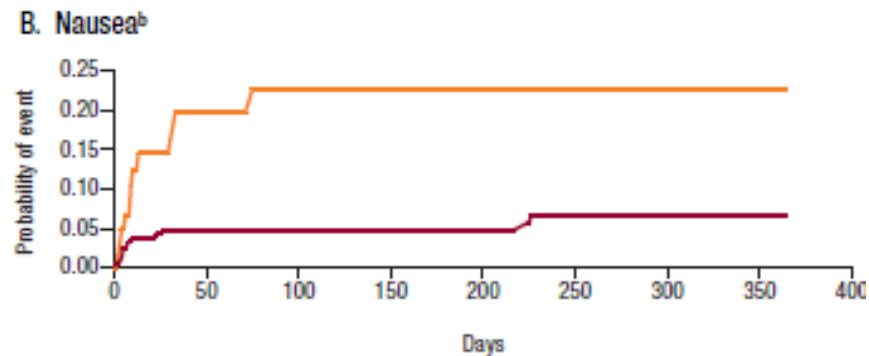
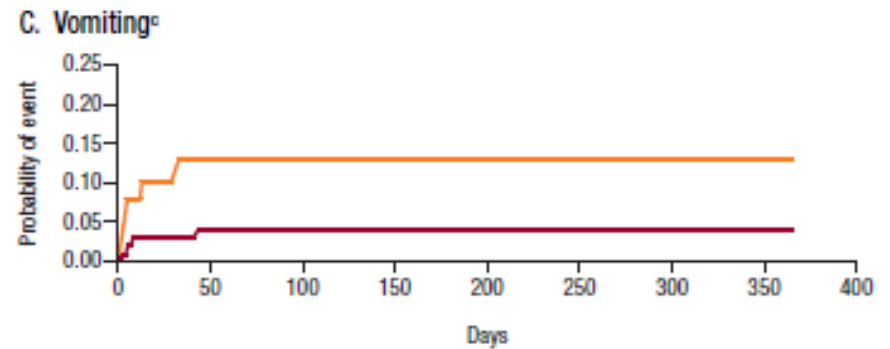
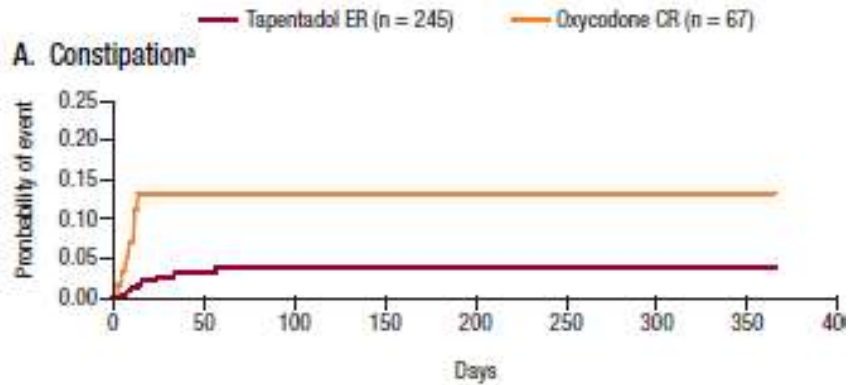
Efficace riduzione del dolore nel tempo ... a 2 anni

**Controllo del dolore nel lungo termine (2 anni)
senza comparsa di tolleranza**



Tapentadolo PR vs Ossicodone CR

Minori effetti collaterali nel paziente anziano (> 65 aa)



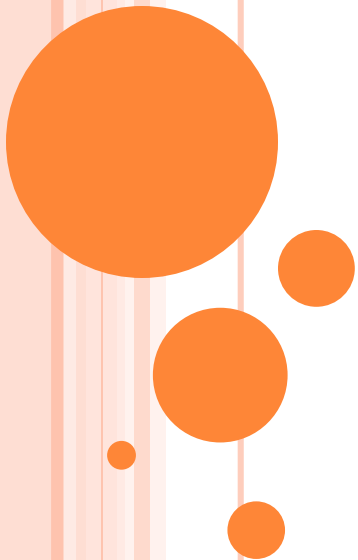
**Minore incidenza di
interruzioni di trattamento
anche nel paziente anziano**

TAPENTADOLO PR: EVIDENZE CLINICHE

Efficacia dimostrata nel dolore cronico

- lombare con o senza componente neuropatica
- neuropatico
- artrosico
- oncologico

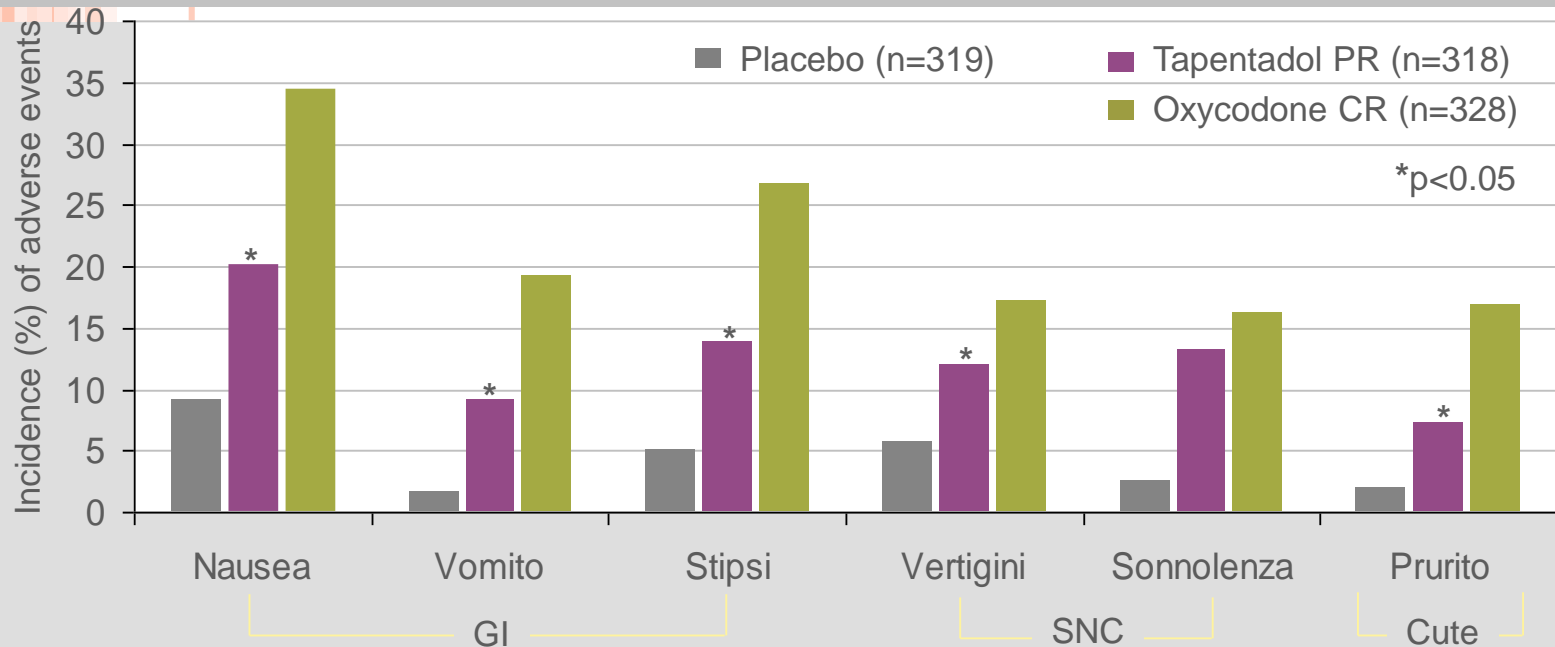
anche a lungo termine



LOMBALGIA CRONICA (LBP)

PROFILO DI TOLLERABILITÀ: EVENTI AVVERSI

Incidenza degli eventi avversi



Maintenance dosing: Tap PR 100 – 250 mg BID, Oxy CR 20 – 40 mg BID.

**Selected AEs, incidence is based on the number of patients experiencing ≥ 1 AE; Safety population.

Tapentadolo PR presenta una tollerabilità significativamente migliore (GI, vertigini, prurito) rispetto a un agonista puro dei recettori oppioidi (Ossicodone) a dosi equianalgesiche

Tapentadolo PR

Sicurezza a lungo termine (1 anno)

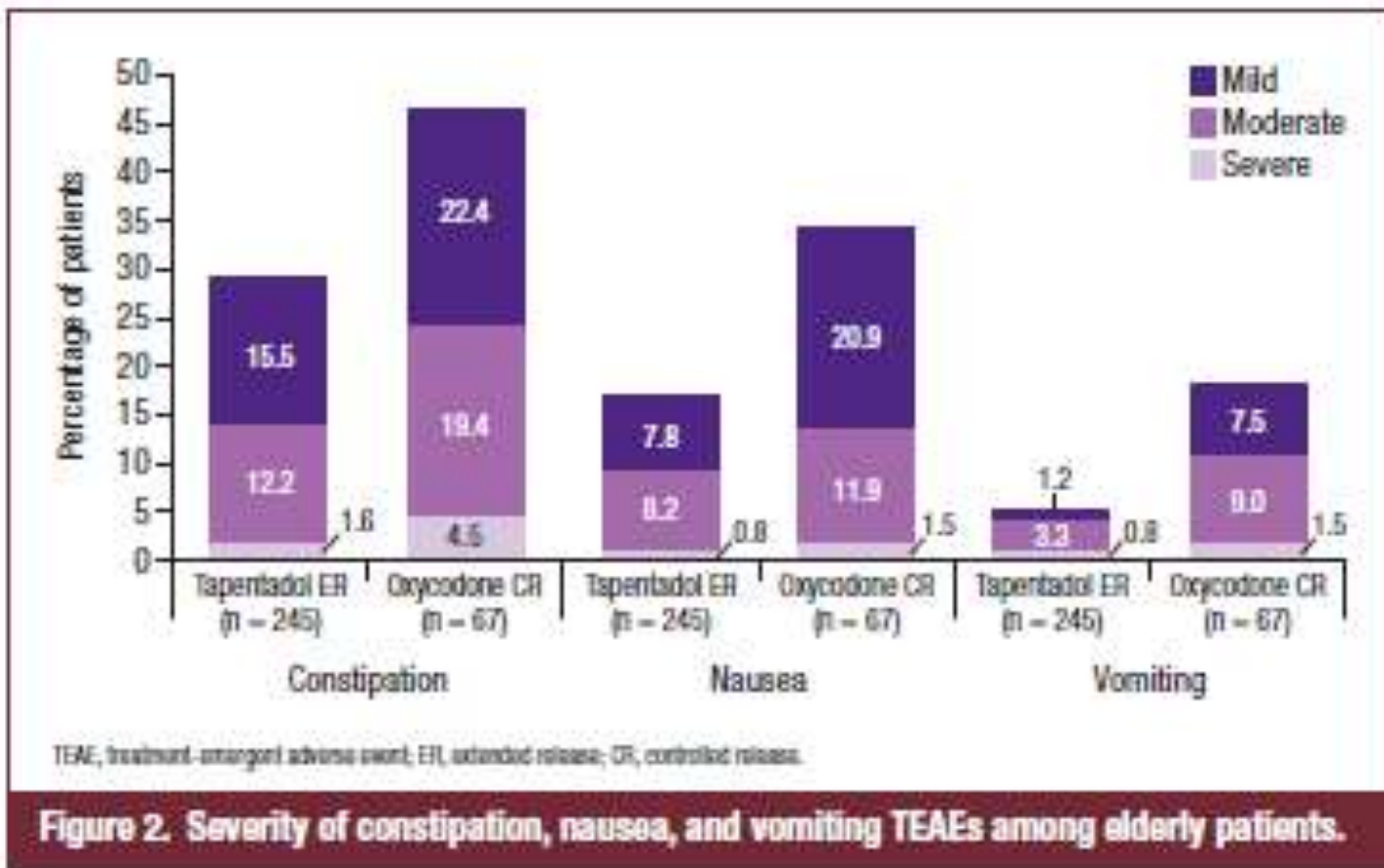
L'assunzione anche a lungo termine (1 anno) di tapentadolo PR non determina alterazioni dei parametri di laboratorio indicativi della funzionalità epatica e renale

CONCLUSIONS

- ▶ Tapentadol ER/PR (100-250 mg bid) did not appear to cause any clinically important changes in renal or hepatobiliary laboratory parameters over up to 1 year of treatment in patients with moderate to severe, chronic osteoarthritis pain or low back pain
- ▶ Tapentadol ER/PR (100-250 mg bid) treatment was not associated with any clinically important changes in renal or hepatobiliary laboratory parameters in patients with moderate to severe, chronic pain related to DPN
- ▶ The incidence of potentially clinically important renal and hepatobiliary values was low (<1% for any parameter) for patients receiving tapentadol ER/PR in the 1-year safety study; potentially clinically important values were not observed with tapentadol ER/PR in the pooled analysis of data from the 15-week osteoarthritis and low back pain studies or in the double-blind safety population of the DPN study
- ▶ Results from this analysis of data from 5 randomized phase 3 studies showed that tapentadol ER/PR is not associated with clinically important effects on renal or hepatobiliary laboratory parameters

Tapentadolo PR vs Ossicodone CR

Buona tollerabilità **nel paziente anziano (> 65 aa)**



Nell'anziano senza problemi renali o epatici non è necessario adeguare il dosaggio di tapentadolo PR

Tapentadolo PR

Formulazione e dosaggio

Compresse a rilascio prolungato (PR) da 50-100-150-200-250 mg

Una compressa 2 volte/die

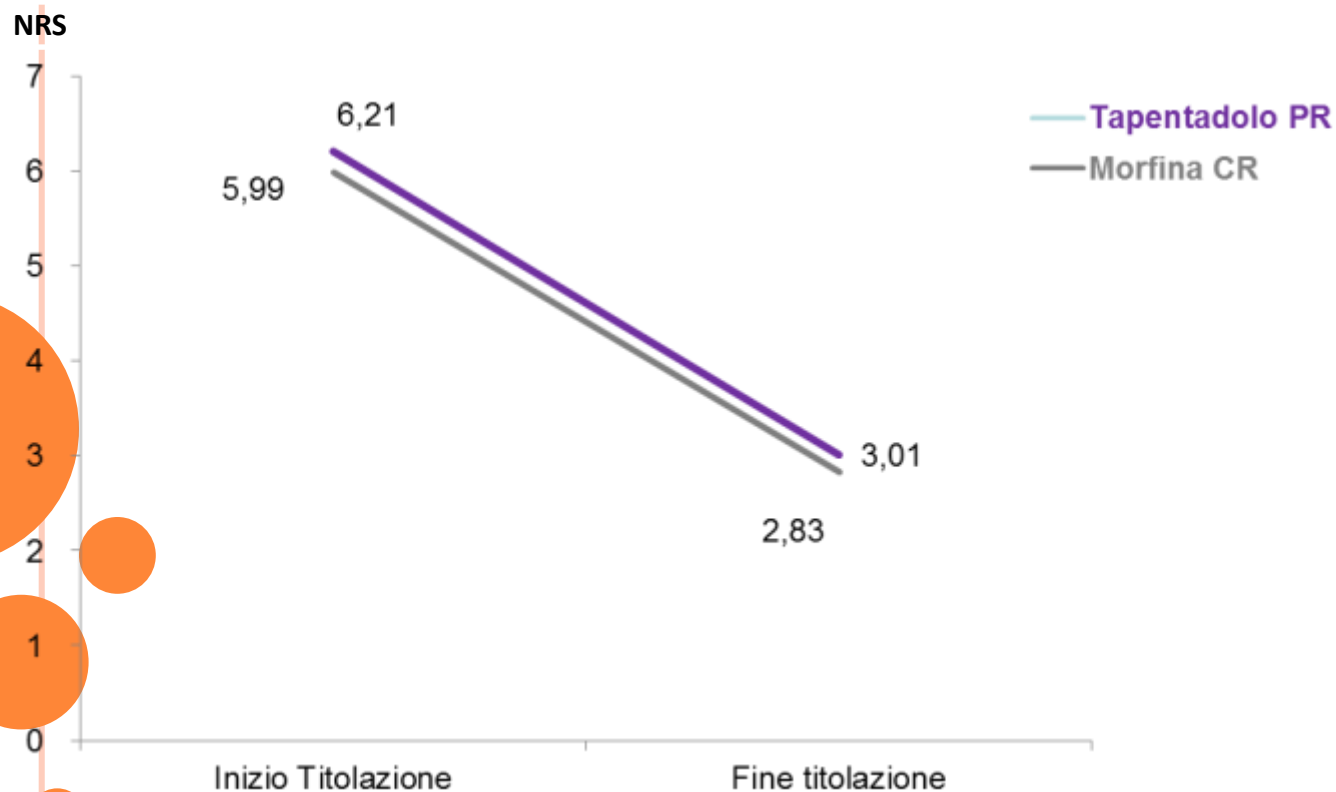
Terapia nel paziente naive

Inizio terapia con 50 mg 2 volte/die.

Incrementare di 50 mg 2 volte/die, dopo valutazione del dolore.

Tapentadolo PR nel dolore del paziente oncologico

Tapentadolo PR: efficacia sovrapponibile a morfina CR nella riduzione dell'intensità del dolore



TAPENTADOLO PR NEL DOLORE DA CANCRO

RISULTATI – FASE DI TITOLAZIONE

- **Paziente responder nella fase di titolazione, criteri di valutazione:**
 - Fase di titolazione completata e conclusa
 - Intensità del dolore <5 negli ultimi 3 gg della fase di titolazione (NRS dolore attuale valutata 2 volte/die)
 - Consumo totale giornaliero di morfina IR ≤ 20 mg negli ultimi 3 gg della fase di titolazione
- **Risultati:**
 - Pazienti responders alla fine del periodo di titolazione:
 - 76% nel gruppo tapentadolo PR
 - 83% nel gruppo morfina CR
 - **Tapentadolo PR è risultato non inferiore a morfina CR** (intervallo di confidenza al 95% [-15.5%, 1.4%])

Dolore da cancro

Tapentadolo PR: efficacia nel paziente naive

Tapentadolo PR: dose iniziale 50 mg BID; i dosaggi sono stati poi decisi in base alla risposta clinica individuale per mantenere un adeguato pain relief o una tollerabilità accettabile

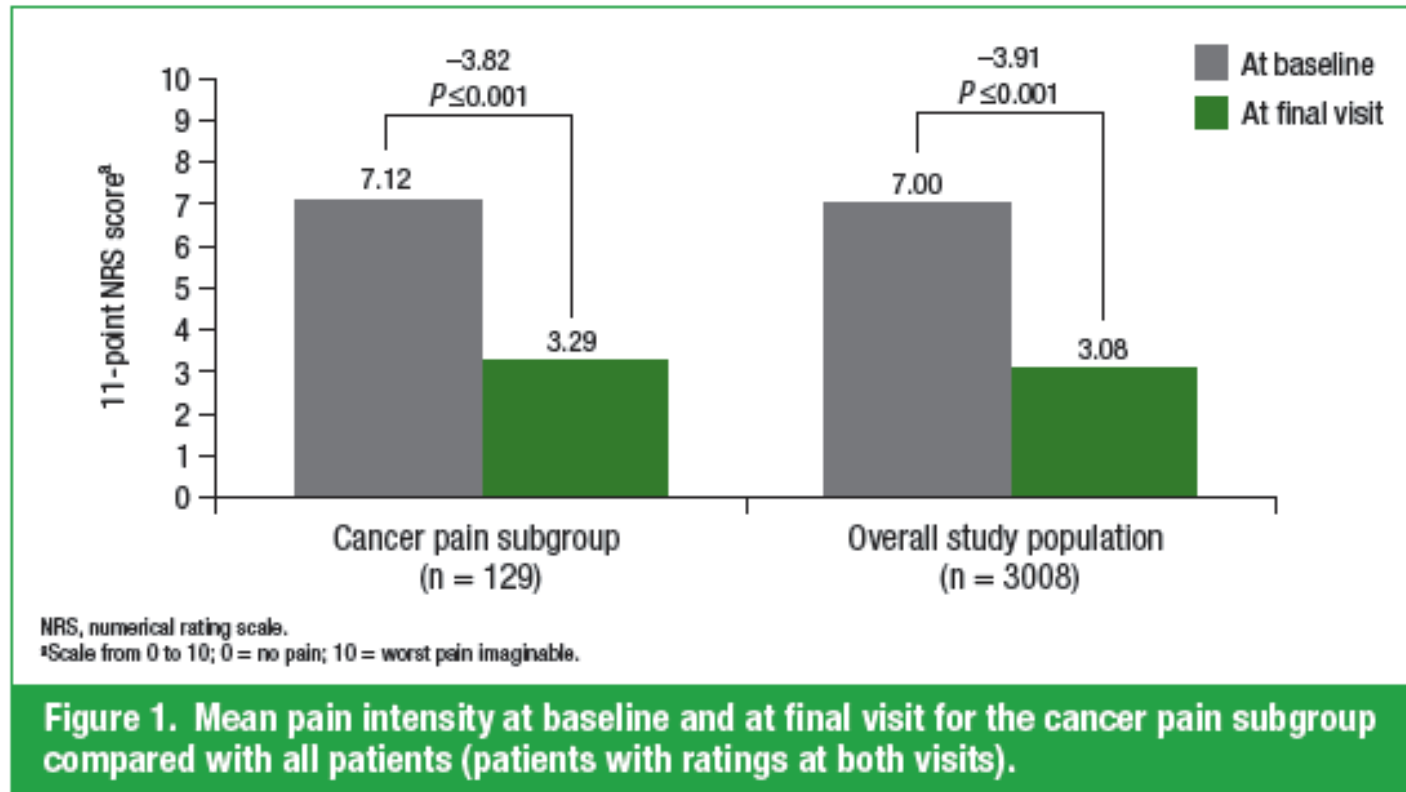
Durata: 4 settimane

Parametri registrati settimanalmente:

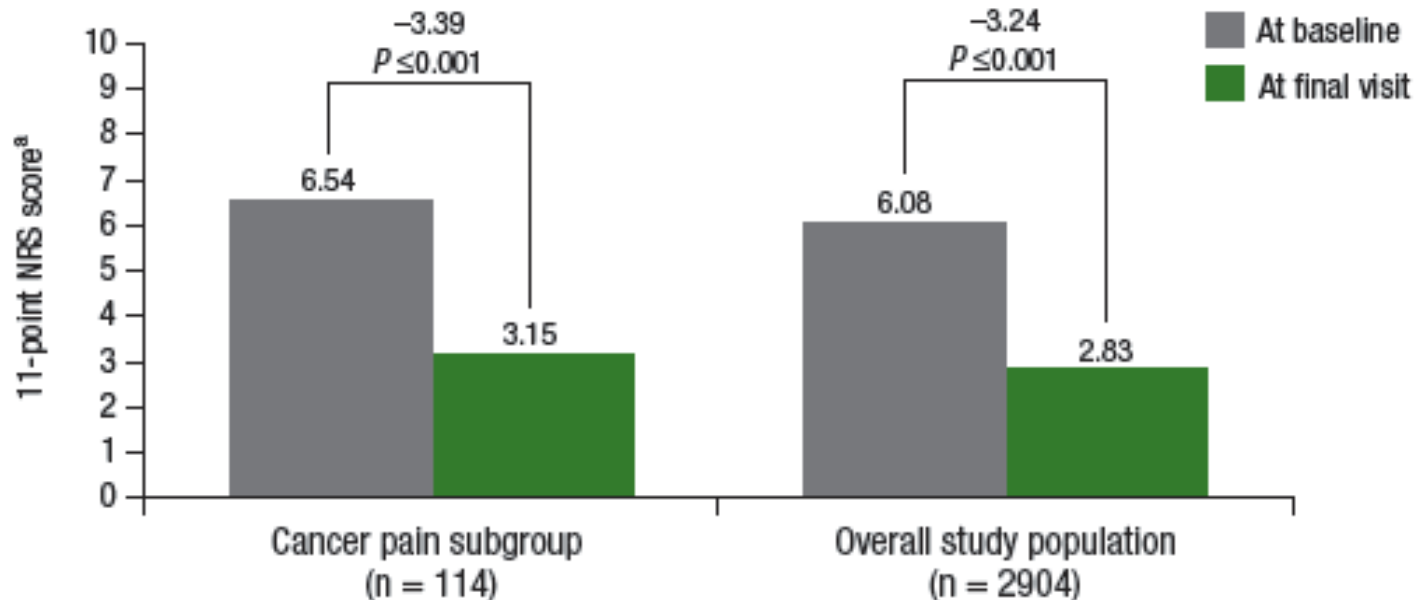
intensità del dolore (scala numerica a 11 punti),
effetti avversi oppioido-correlati,
qualità di vita
punteggio Spitzer
TPEI% (indice percentuale d'incremento della dose di
tapentadolo PR)
calcolato a fine studio

Il punteggio Spitzer è un metodo validato per la valutazione della qualità di vita, costituito da 5 items (funzionalità, attività quotidiane, salute, aiuti, prospettive) da 0 a 2 per un punteggio massimo di 10.

Dolore da cancro Tapentadolo PR: riduzione significativa del dolore (NRS)



Dolore da cancro Tapentadolo PR: miglioramento significativo della qualità del sonno

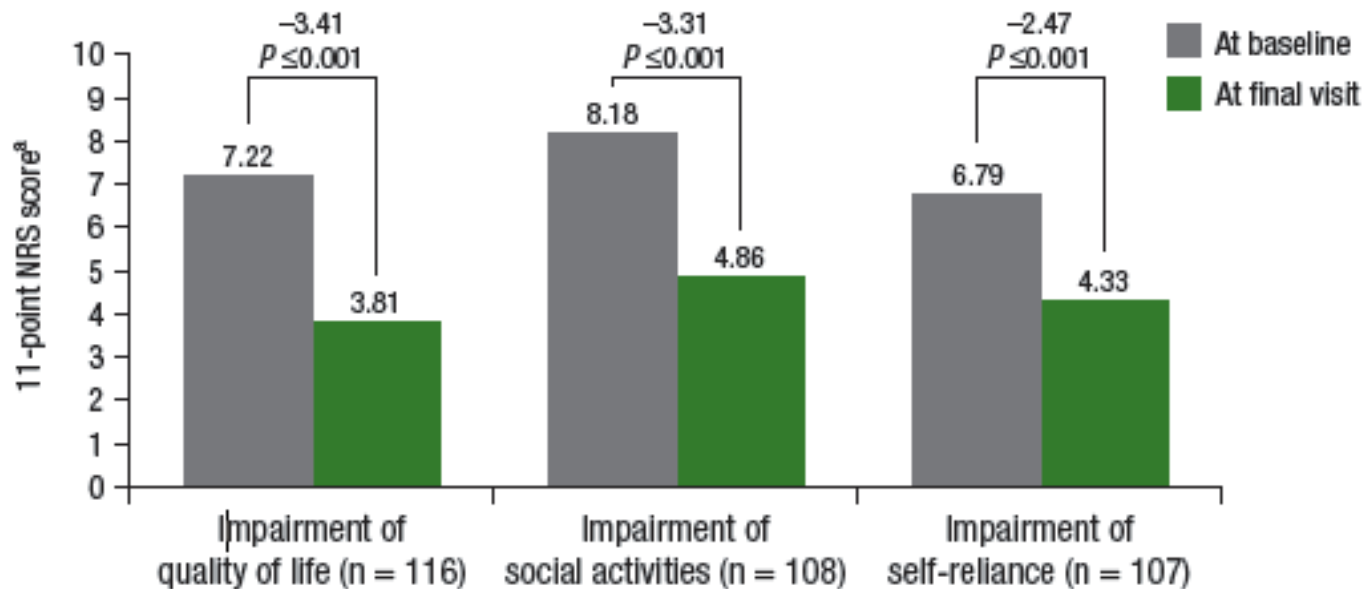


NRS, numerical rating scale.

*Scale from 0 to 10; 0 = no impairment; 10 = max imaginable impairment.

Figure 2. Mean pain-related impairment of quality of sleep at baseline and at final visit for the cancer pain subgroup compared with all patients (patients with ratings at both visits).

Dolore da cancro Tapentadolo PR: miglioramento significativo della QoL



NRS, numerical rating scale.

^aScale from 0 to 10; 0 = no impairment; 10 = max imaginable impairment.

Figure 3. Mean pain-related impairment of quality of life, social activities, and self-reliance of the cancer pain subgroup at baseline and at the final visit (patients with ratings at both visits).

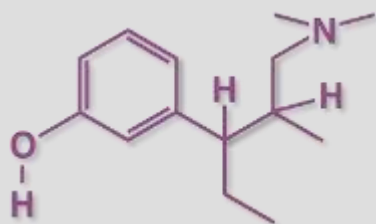
Tapentadolo PR nel trattamento del dolore da cancro: dosaggi

- ▶ Dose iniziale di tapentadolo PR utilizzata più frequentemente: 50 mg bid (68% dei casi)
- ▶ Il 27% dei pazienti ha ricevuto inizialmente un dosaggio di 100 mg bid
- ▶ La dose media iniziale nei pazienti con cancro è risultata solo lievemente superiore a quella della popolazione totale (140.6 vs 131.6 mg/die).
- ▶ Alla fine del periodo di osservazione, la dose media giornaliera è risultata di 223.05 mg/day, superiore di solo 20 mg/die circa rispetto a quella della popolazione totale.

Tapentadolo PR: favorevole profilo cinetico

Chiaro profilo farmacocinetico

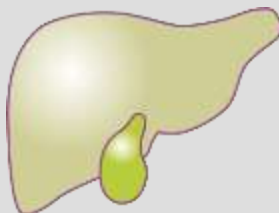
Non è un profarmaco



Nessun metabolita attivo

Efficacia indipendente
dall'attivazione
metabolica

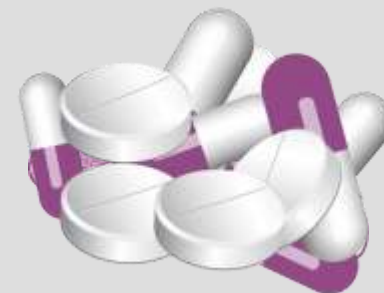
Nessun rischio di
accumulo di metaboliti
attivi



Basso potenziale di interazione

Basso legame alle
proteine sieriche

Nessuna influenza sul
sistema del CYP



Tapentadolo è un analgesico con un basso potenziale di interazione

Possibili interazioni fra farmaci utilizzati in oncologia e alcuni analgesici orali

» Antineoplastici metabolizzati dal citocromo P450 a rischio d'interazione con codeina, tramadolo e ossicodone²³

- Anastrozolo
- Busulfan
- Ciclofosfamide
- Docetaxel
- Doxorubicina
- Erlotinib
- Etoposide
- Getifinib
- Imatinib
- Irinotecan

- Lapatinib
- Sorafenib
- Sunitinib
- Paclitaxel
- Tamoxifene
- Vinblastina
- Vinorelbina

- Claritromicina
- Eritromicina
- Itraconazolo
- Ketoconazolo

Tapentadolo PR

Formulazione e dosaggio

Compresse a rilascio prolungato (PR) da 50-100-150-200-250 mg

Una compressa 2 volte/die

Terapia nel paziente naive

Inizio terapia con 50 mg 2 volte/die.

Incrementare di 50 mg 2 volte/die dopo valutazione del dolore

sufentanyl

5-10 volte più potente del fentanyl
rapido onset
altamente lipofilo

management of acute moderate-to-severe post-operative pain in adult pts



sufentanyl

autosomministrazione
tablets da 15 mcg
(=3-4 mg morfina ev)

studi in pz sottoposti a chirurgica protesica
ortopedica e chirurgia addominale open
RAPIDA TITOLAZIONE



OPEN

Sufentanil Sublingual Tablet System for the Management of Postoperative Pain Following Open Abdominal Surgery

A Randomized, Placebo-Controlled Study

Forrest G. Ringold, MD,* Harold S. Minkowitz, MD,† Tong Joo Gan, MD,‡ Keith A. Aqua, MD,§ Yu-kun Chiang, PhD,|| Mark A. Evashenk, BS,** and Pamela P. Palmer, MD, PhD**

Background and Objectives: This study evaluates the efficacy and safety of a sufentanil sublingual tablet system (SSTS) for the management of postoperative pain following open abdominal surgery.

Methods: At 13 hospital sites in the United States, patients following surgery with pain intensity of greater than 4 on an 11-point numerical rating scale were randomized to receive SSTS dispensing a 15- μ g sufentanil tablet sublingually with a 20-minute lockout or an identical system dispensing a placebo tablet sublingually. Pain intensity scores were recorded at baseline and for up to 72 hours after starting study drug. The primary end point was time-weighted summed pain intensity difference (SPID) over 48 hours. Secondary end points included SPID and total pain relief (TOTPAR) for up to 72 hours and patient and health care provider global assessments of the method of pain control.

Results: Summed pain intensity difference over 48 hours was significantly higher in the SSTS group than in the placebo group (least squares mean [SEM], 105.60 [10.14] vs 55.58 [13.11]; $P = 0.001$). Mean SPID and TOTPAR scores were significantly higher in the SSTS group at all time points from 1 hour (SPID) or 2 hours (TOTPAR) until 72 hours ($P < 0.05$). In the SSTS group, patient global assessment and health care provider global assessment ratings of good or excellent were greater than placebo at all time points ($P < 0.01$). Safety parameters, including adverse events and vital signs, were similar for SSTS and placebo.

Conclusions: These results suggest that SSTS is effective and safe for the management of postoperative pain in patients following open abdominal surgery.

OPEN

Sufentanil Sublingual Tablet System for the Management of Postoperative Pain Following Open Abdominal Surgery

A Randomized, Placebo-Controlled Study

Forrest G. Ringold, MD,* Harold S. Minkowitz, MD,† Tong Joo Gan, MD,‡ Keith A. Aqua, MD,§
Yu-kun Chiang, PhD,|| Mark A. Evashenk, BS,** and Pamela P. Palmer, MD, PhD**

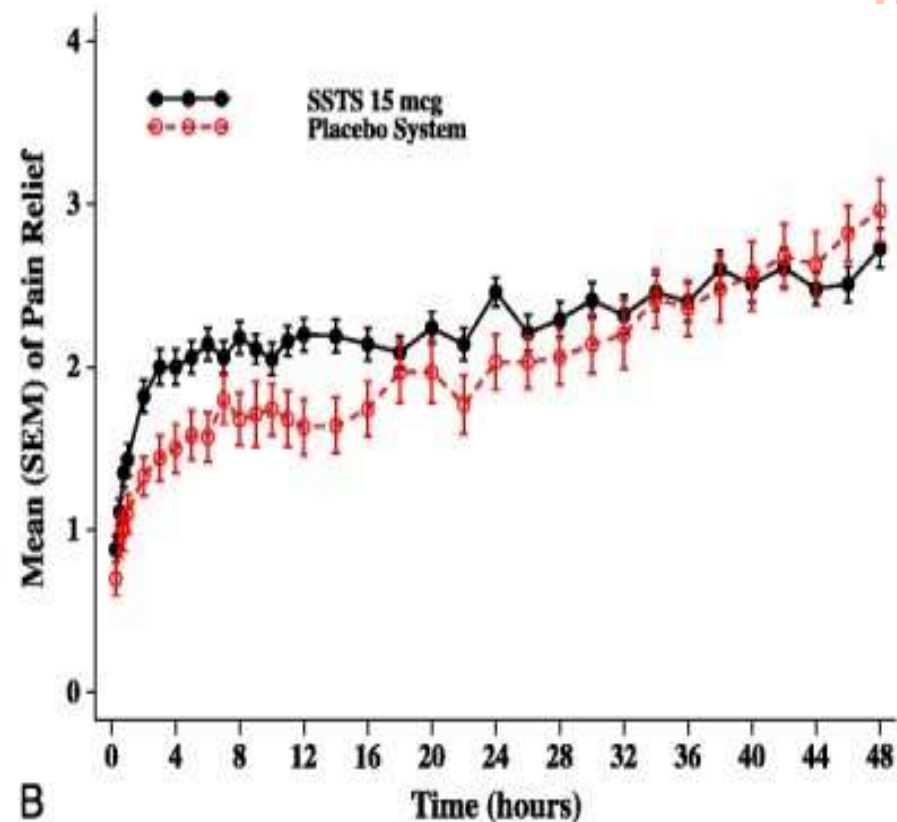
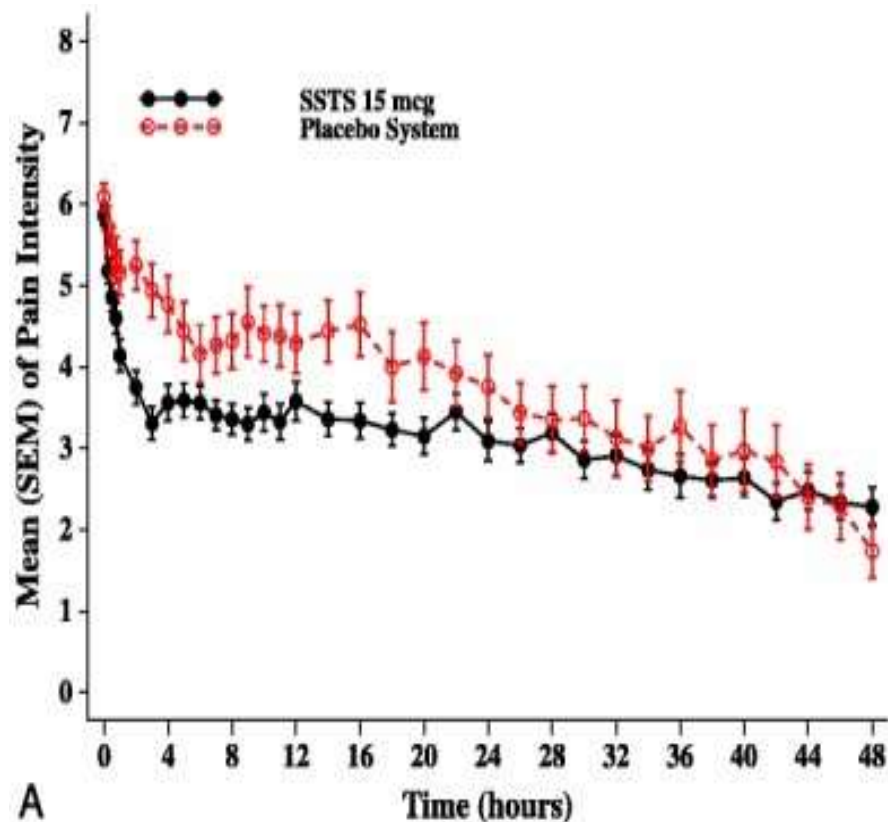


tabelle di conversione

MORFINA		FENTANYL	BUPRENORFINA
dose in 24h		dose in 24h	dose in 24h
ORALE	IV/SC	TRANSDERMICO [#]	TRANSDERMICO [#]
10 mg	3 mg	-	5 mcg/h
15 mg	5 mg	6 mcg/h	-
20 mg	6 mg	-	10 mcg/h
25 mg	8 mg	-	-
30 mg	10 mg	12 mcg/h	15 mcg/h
50 mg	16 mg	-	25 mcg/h
60 mg	20 mg	-	35 mcg/h
75 mg	25 mg	25 mcg/h	-
100 mg	33 mg	-	-
120 mg	40 mg	50 mcg/h	-
150 mg	50 mg	-	-
180 mg	60 mg	75 mcg/h	-
200 mg	666 mg	-	-
240 mg	80 mg	-	-



titolazione

processo il cui fine ultimo è l'ottimale controllo del dolore con il minimo degli effetti collaterali

- ★ ricerca della giusta dose giornaliera
- ★ ricerca della giusta posologia
- ★ ricerca della via ottimale di somministrazione
- ★ profilassi degli effetti indesiderati noti
- ★ controllo degli effetti collaterali legati al pz



titolazione in pz naïve

EAPC : morfina a pronto rilascio

5 mg (4 gtt) ogni 4 ore + dose doppia serale
al 2° giorno aumentare o diminuire di 1-2 gtt

(SE DOLORE NON CONTROLLATO!)

calcolare la dose giornaliera a 48 ore

oppiaceo a lento rilascio alla dose minima
valutazione del dolore (DIARIO!!)
prescrizione di un farmaco rescue

durante la titolazione non è raccomandato l'utilizzo di farmaci transdermici per la loro lenta cinetica iniziale



profilassi effetti indesiderati noti

raccomandare adeguato apporto di liquidi

prevenzione della stipsi con lassativo

prevenzione di nausea e vomito con antinausea



rotazione degli oppiacei

presenza di effetti collaterali non controllabili
analgesia inadeguata nonostante aumento di dosaggio
sviluppo di tolleranza al farmaco

ricerca della dose equianalgesica



ricerca della dose equianalgesica

Codeina 30 mg	Divido per 10	Morfina = 3 mg
Tramadol 100 mg	Divido per 5	Morfina = 20 mg
Morfina fiale 10 mg	Moltiplico per 3	Morfina = 30 mg
Oxycodone 5 mg	Moltiplico per 2	Morfina = 10 mg
Idromorfone 4 mg	Moltiplico per 5	Morfina = 20 mg
Buprenorfina 35 µg/h	-	Morfina = 60 mg/die
Tapentadolo 100	Divido per 3 (circa)	Morfina = 30 mg
Fentanyl 25 µg/h	-	Morfina = 60 mg/die



quando utilizzare le tabelle di equianalgesia?

TITOLAZIONE: Iniziata la terapia con un oppiaceo a orari fissi e lasciato un oppiaceo pronto al bisogno (ovvero che il paziente si può autosomministrare durante il giorno in caso di dolore), la somma di tutte le dosi di oppiaceo pronto assunte durante il giorno costituisce un riferimento per incrementare la dose a orario fisso

CAMBIO: Seguendo la Scala Analgesica OMS ci si può trovare nella condizione di passare da un oppiaceo di secondo gradino a uno di terzo gradino

ROTAZIONE: scegliere un altro oppiaceo dello stesso gradino della scala OMS



Personalizzazione della terapia con oppiacei Conclusioni

Diagnosi algologica
Dolore moderato o severo
Stratificazione del rischio
Informazione
Titolazione
Evitare interazioni farmacologiche
Rotazione - equianalgesia
Attenzione alle insuff. d'organo
Monitoraggio

Somministrazione spinale

Quando ?



Dolori adeguatamente controllati dagli oppioidi
orali o parenterali ma a dosaggi che determinano
intollerabili e incontrollabili
effetti collaterali



Vantaggi della somministrazione spinale degli oppiacei:

- lunga durata del pain relief
- possibilità di ridurre gli effetti sistemici
- maggiore efficacia perchè si può aumentare la dose fino a un valore equipotente a quello non tollerato per via sistemica.
- associazione con altre sostanze
- infusione continua e programmabile



Effetti collaterali della somministrazione intrarachidea versus quella sistemica

Table 2. Short- and Long-Term Side Effects of Systemic vs Intrathecal Opioids^{a,b}

Side Effects	Short-Term		Long-Term	
	Systemic	Intrathecal	Systemic	Intrathecal
Constipation	++	(+)	+	-
Nausea	++	(+)	(+)	-
Vomiting	+	(+)	(+)	-
Pruritis	(+)	(+)	-	-
Urinary retention	(+)	(+)	(+)	-
Dysfunction of erection	(+)	(+)	(+)	(+)
Sedation	+	-	-	-
Respiratory depression	-	-	-	-
Endocrinological changes	-	-	+	+

^a++ = side effect occurs in most patients; + = side effect occurs in some patients; (+) = side effect occurs, but tolerance develops; - = side effect does not occur.

^bFrom Ref. 10.



GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE

