

Farmaci Oppioidi e trattamento del dolore oncologico

A. Cuomo



Gruppo di Studio
dolore oncologico



S. C. Anestesia, Rianimazione e
Terapia Antalgica



Coordinamento regionale di
Cure Palliative e Terapia del dolore

Gli oppioidi nel dolore oncologico

» Appropriatazza terapeutica

❖ Intensità del dolore

❖ Fisiopatologia del dolore

❖ Caratteristiche cliniche

SERIE GENERALE

Anno 151° - Numero 65

Spediz. abb. post. 43% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Venerdì, 19 marzo 2010

SI PUBBLICA TUTTI
I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 10 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA S. VENERI 10 - 00186 ROMA - CENTRALINO N-86481
La Gazzetta Ufficiale, Parte Prima, oltre alla Serie Generale, pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:
1° Serie speciale: Come costituzionale (pubblica il mercoledì)
2° Serie speciale: Comunità europea (pubblica il lunedì e il giovedì)
3° Serie speciale: Regioni (pubblica il sabato)
4° Serie speciale: Concorsi ed esami (pubblica il martedì e il venerdì)
5° Serie speciale: Convizi pubblici (pubblica il mercoledì e il venerdì)
La Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda, Foglio delle inserzioni, è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato

AVVISO ALLE AMMINISTRAZIONI

Al fine di ottimizzare la procedura per l'inserimento degli atti nella Gazzetta Ufficiale telematica, le Amministrazioni sono pregate di inviare, contemporaneamente e parallelamente alla trasmissione su carta, come da norma, anche copia telematica dei medesimi (in formato word) al seguente indirizzo di posta elettronica: gazzettaufficiale@giustizia.it, curando che nella nota cartacea di trasmissione siano chiaramente riportati gli estremi dell'invio telematico (mittente, oggetto e data).

S O M M A R I O

LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI	ATTI DEGLI ORGANI COSTITUZIONALI
<p><u>LEGGE 15 marzo 2010, n. 38.</u> Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. (1000656) ... Pag. 1</p> <p style="text-align: center;">Ministero dell'economia e delle finanze</p> <p><u>DECRETO 22 dicembre 2009, n. 216.</u> Regolamento recante norme sull'individuazione delle caratteristiche delle negoziazioni all'ingrosso di strumenti finanziari e sulla disciplina delle negoziazioni all'ingrosso dei titoli di Stato. (1040855) ... Pag. 17</p>	<p style="text-align: center;">Senato della Repubblica</p> <p><u>DELIBERAZIONE 16 marzo 2010.</u> Istituzione di una Commissione parlamentare di inchiesta sui casi di morte e gravi malattie che hanno colpito il personale italiano impiegato nelle missioni militari all'estero, nei poligoni di tiro e nei siti in cui vengono stoccati munizionamenti, in relazione all'esposizione a particolari fattori chimici, tossici e radiologici dal possibile effetto patogeno, con particolare attenzione agli effetti dell'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e della dispersione nell'ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiale bellico e a eventuali inalterazioni. (10408528) ... Pag. 35</p>



Terapia del dolore oncologico: dalla scala OMS di 20 anni fa...



The World Health Organization Ladder for Chronic Cancer Pain Management-
medical therapies remain the mainstay of chronic cancer pain management.

La Scala nel 21° secolo

Piramide del dolore OMS

Blocchi neurolitici
Pompa intratecale

5%

IV, SC PCA

10-20%

Oppioidi forti
± FANS/parac

Oppioidi deboli
± FANS/parac

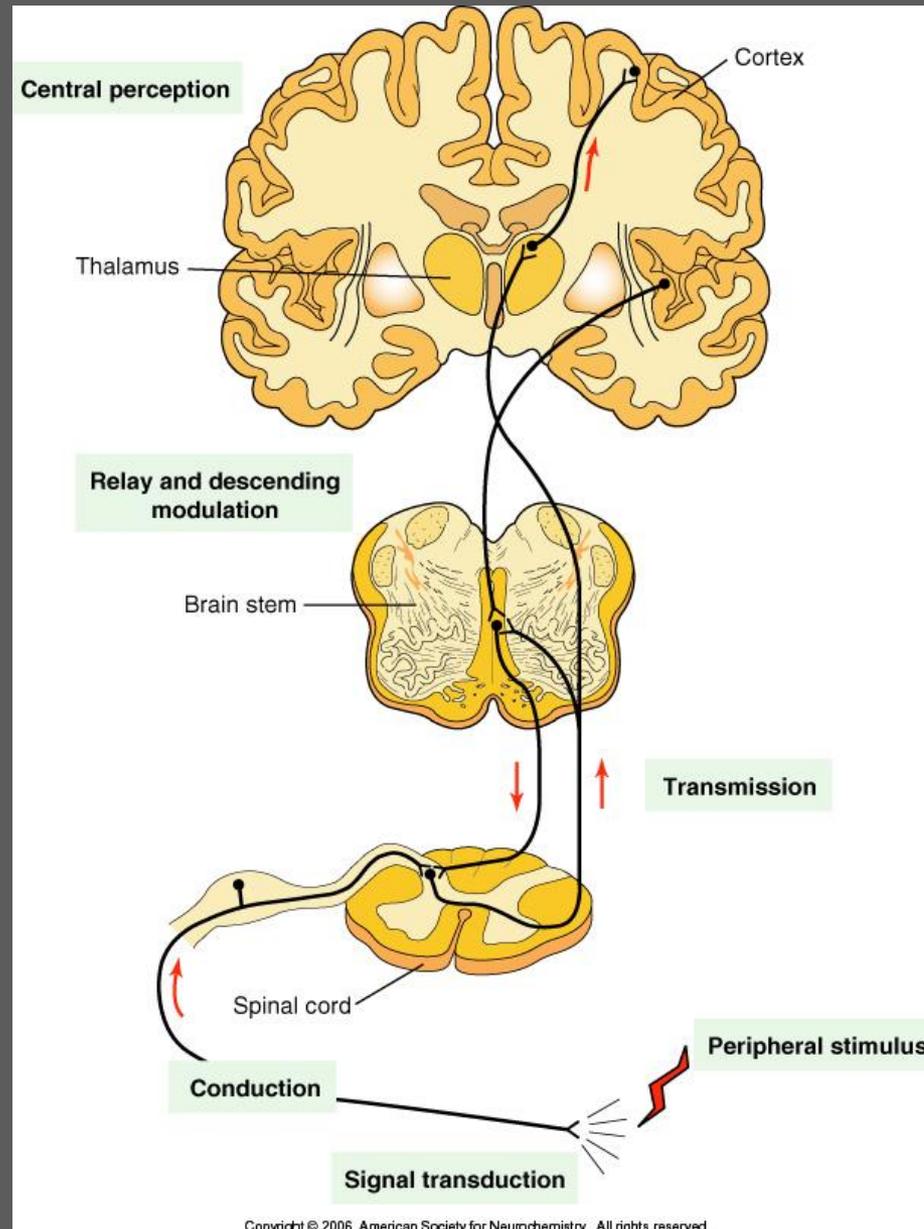
FANS/parac

75-85%

“rotazione”
degli oppioidi

+/- adiuvanti

Gli oppioidi nel dolore oncologico



Il dolore cronico severo è una malattia

PHYSIOLOGY IN MEDICINE: A SERIES OF ARTICLES LINKING MEDICINE WITH SCIENCE

Physiology in Medicine

Dennis A. Ausiello, MD, *Editor*; Dale J. Benos, PhD, *Deputy Editor*; Francois Abboud, MD, *Associate Editor*;
William Koopman, MD, *Associate Editor*

Annals of Internal Medicine

Paul Epstein, MD, *Series Editor*

REVIEW

Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management

Clifford J. Woolf, MD

ADAPTATIVE pain:

pain contributes to survival by protecting the organism from injury or promoting healing when injury has occurred.

MALADAPTIVE pain:

is an expression of the pathologic operation of the nervous system;

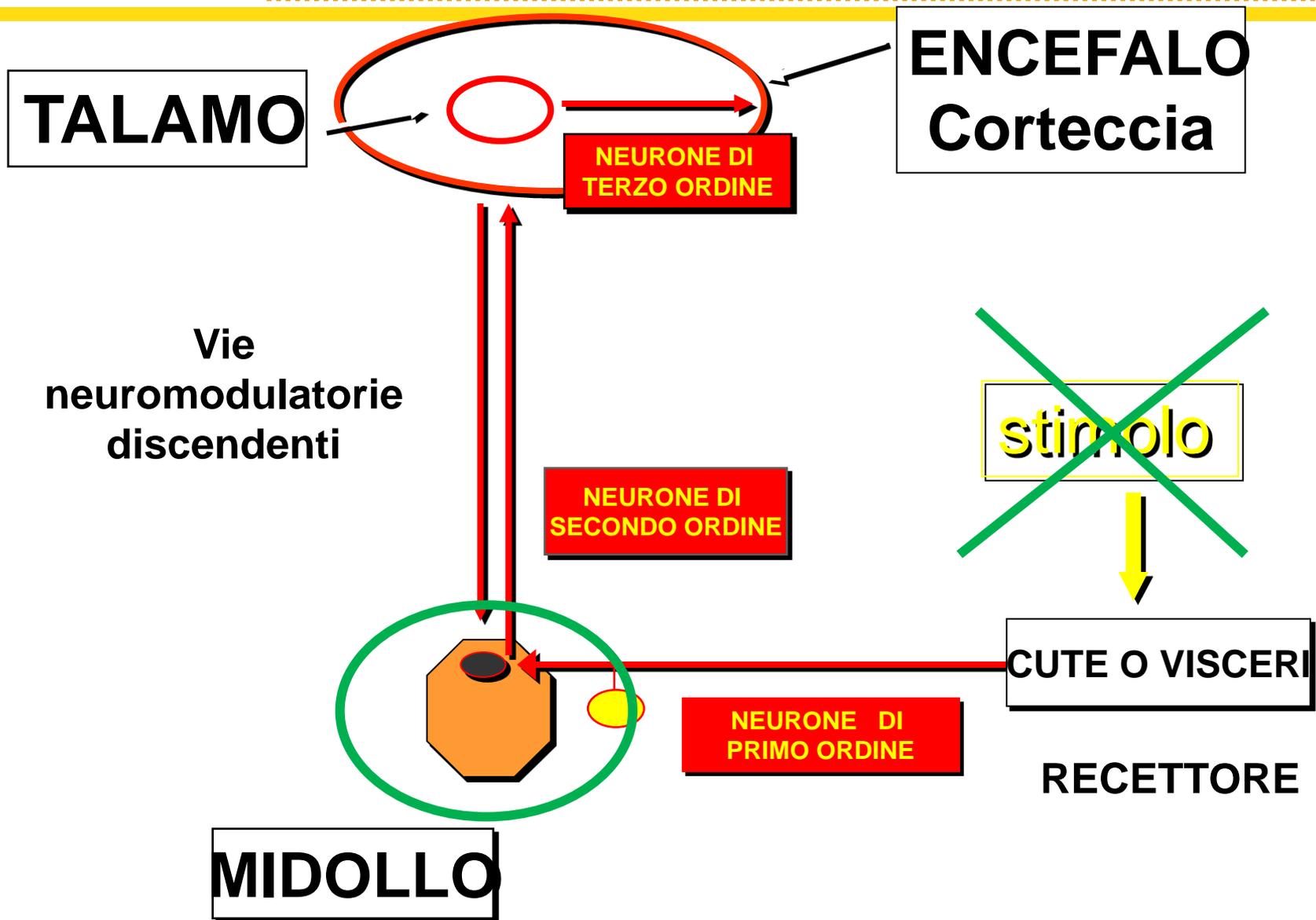
it is pain as disease.

Chronic pain: expression of the pathologic operation of the nervous system

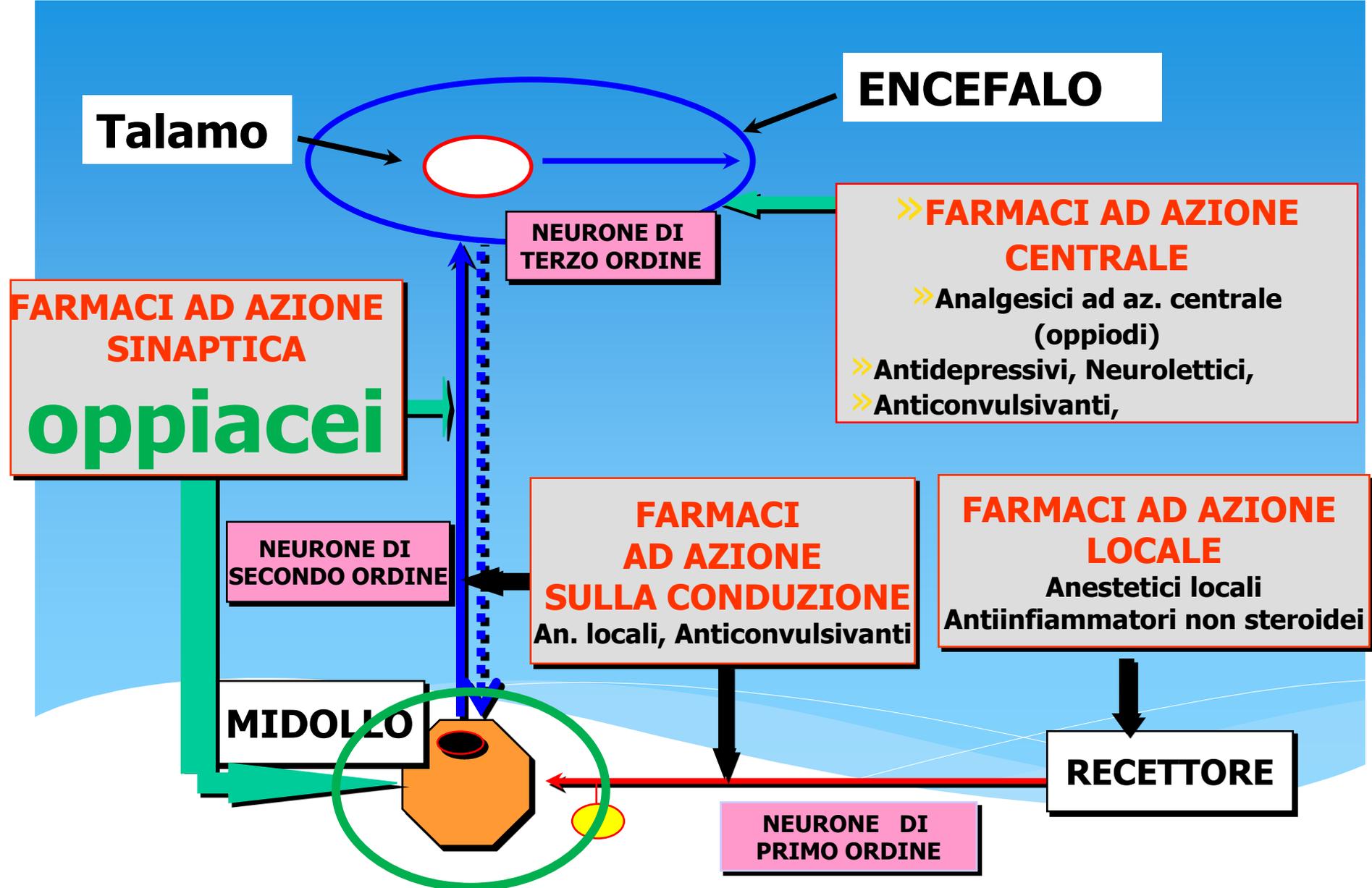
Sensibilizzazione centrale *(a livello midollare)*

- » ATTIVAZIONE RECETTORI NMDA
- » AUMENTATA DISPONIBILITA' DI CALCIO
- » AUMENTATA SINTESI PROTEICA
- » MODIFICAZIONE DELL'ESPRESSIONE RECETTORIALE

Strutture nervose e Dolore



FARMACI ANALGESICI E LIVELLI D'AZIONE



Gli oppioidi sono i farmaci di riferimento per il controllo del dolore cronico moderato-severo¹



World Health Organization



EAPC



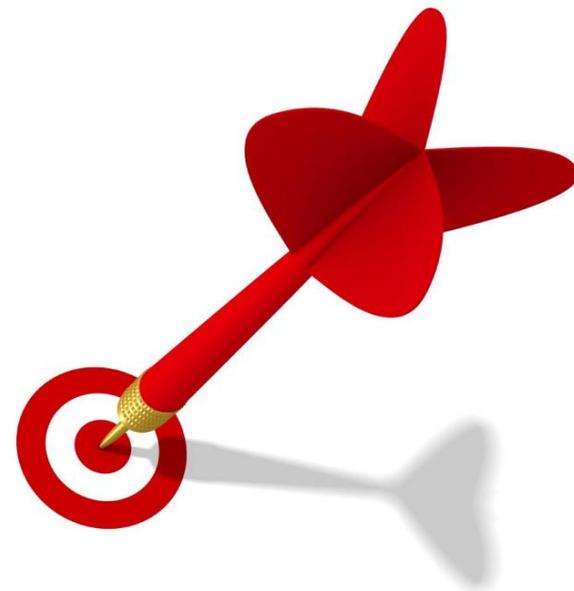
Associazione Italiana di Oncologia Medica

✓ Efficaci

✓ Sicuri

✓ Maneggevoli

✓ Oggi facilmente prescrivibili²



IL DOLORE ONCOLOGICO È UN PROBLEMA REALE



PREVALENZA DEI DOLORE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Sintomi	Prevalenza	Intervallo di confidenza al 95%
» Astenia	90	81-100
» Anoressia	85	78-92
» Dolore	76	62-85
» Nausea	68	61-75
» Stipsi	65	40-80
» Sedazione-confusione	60	40-75
» Dispnea	12	8-16

1-Bruera. Oxford Textbook of Pall Med 1998

- ❁ nel 30-40% dei pazienti oncologici al momento della diagnosi
- ❁ nel 75% dei pazienti oncologici con malattia avanzata
- ❁ nel 90% dei pazienti oncologici in fase terminale

Dolore moderato-severo nella maggior parte dei pazienti

ORIGINE DEL DOLORE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

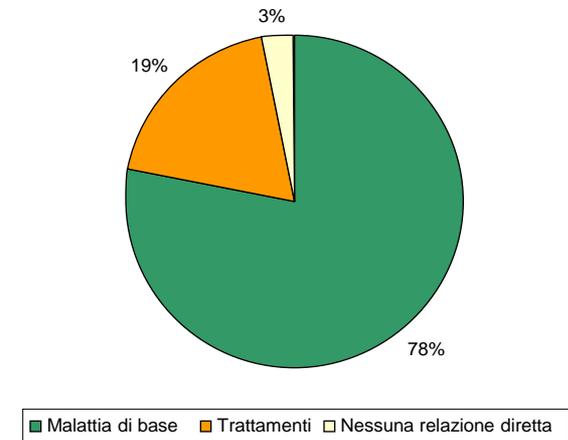
» Malattia di base (78%)

» Trattamenti (19%)

- Chemioterapia: ad es. mucosite, neuropatie post-chemioterapia
- Radioterapia
- Chirurgia: ad es. dolore post-toracotomia

» Nessuna relazione diretta con l'una o con gli altri (3%)

- Esempi: nevralgie post-erpetiche, artropatie infiammatorie o degenerative, neuropatie diabetiche



PRINCIPALI EVENTI AVVERSI DEI TRATTAMENTI DEL CANCRO

» Chirurgia

- Problemi psicologici, trattamenti supplementari, **dolore**

» Chemioterapia

- Nausea, vomito, perdita di capelli, ulcere alla bocca, senso di fatica (“fatigue”), **dolore**

» Radioterapia

- Nausea, vomito, perdita di capelli, ulcere alla bocca, senso di fatica, **dolore**

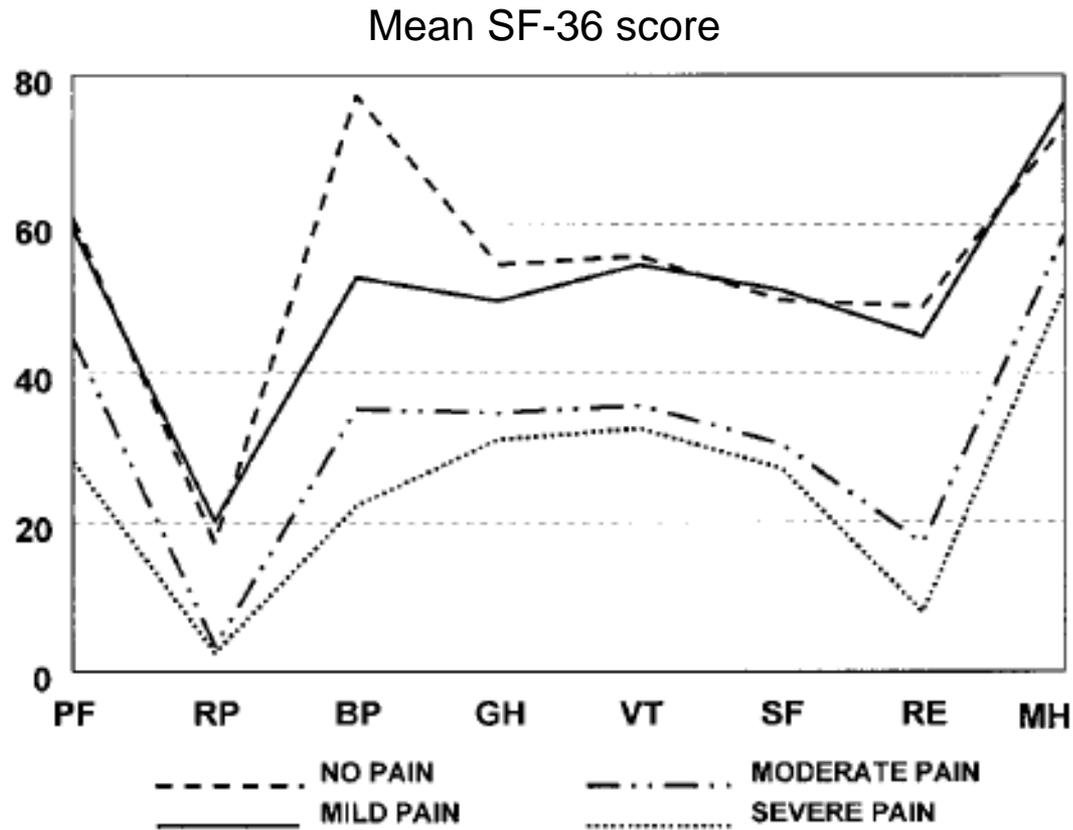
» Terapia ormonale

- *Uomini*: Diminuzione della libido, incontinenza, osteoporosi, **dolore**
- *Donne*: Vampate di calore, senso di fatica, nausea, incremento ponderale, osteoporosi, **dolore**

» Terapia biologica

- Infezioni nella sede della iniezione, nausea, senso di fatica, **dolore**

La qualità di vita è correlata alla presenza del dolore...



...ed alla sua intensità

Il dolore è associato al peggioramento dello stato funzionale

Variable	Mean (s.D.)	Correlation with disability (<i>r</i>)	<i>P</i> -value
Pain: MPQ (0–78)	21.8 (\pm 12.0)	0.48	<0.0001
Pain: WOMAC (0–100)	38.0 (\pm 22.2)	0.72	<0.0001

WOMAC

- ✓ Salire e scendere le scale
- ✓ Sedersi
- ✓ Alzarsi da seduto
- ✓ Stare in piedi
- ✓ Camminare in piano
- ✓ Salire/scendere dall'auto
- ✓ Fare compere
- ✓ Mettere/togliere le calze
- ✓ Alzarsi dal letto
- ✓ Sdraiarsi
- ✓ Entrare/uscire dal bagno
- ✓ Compere i lavori domestici

Pain is "an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage" (Merskey, 1986).

Il dolore è una esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata ad un danno tissutale attuale o potenziale, o descritto in termini di qualche danno.

Il concetto di dolore totale

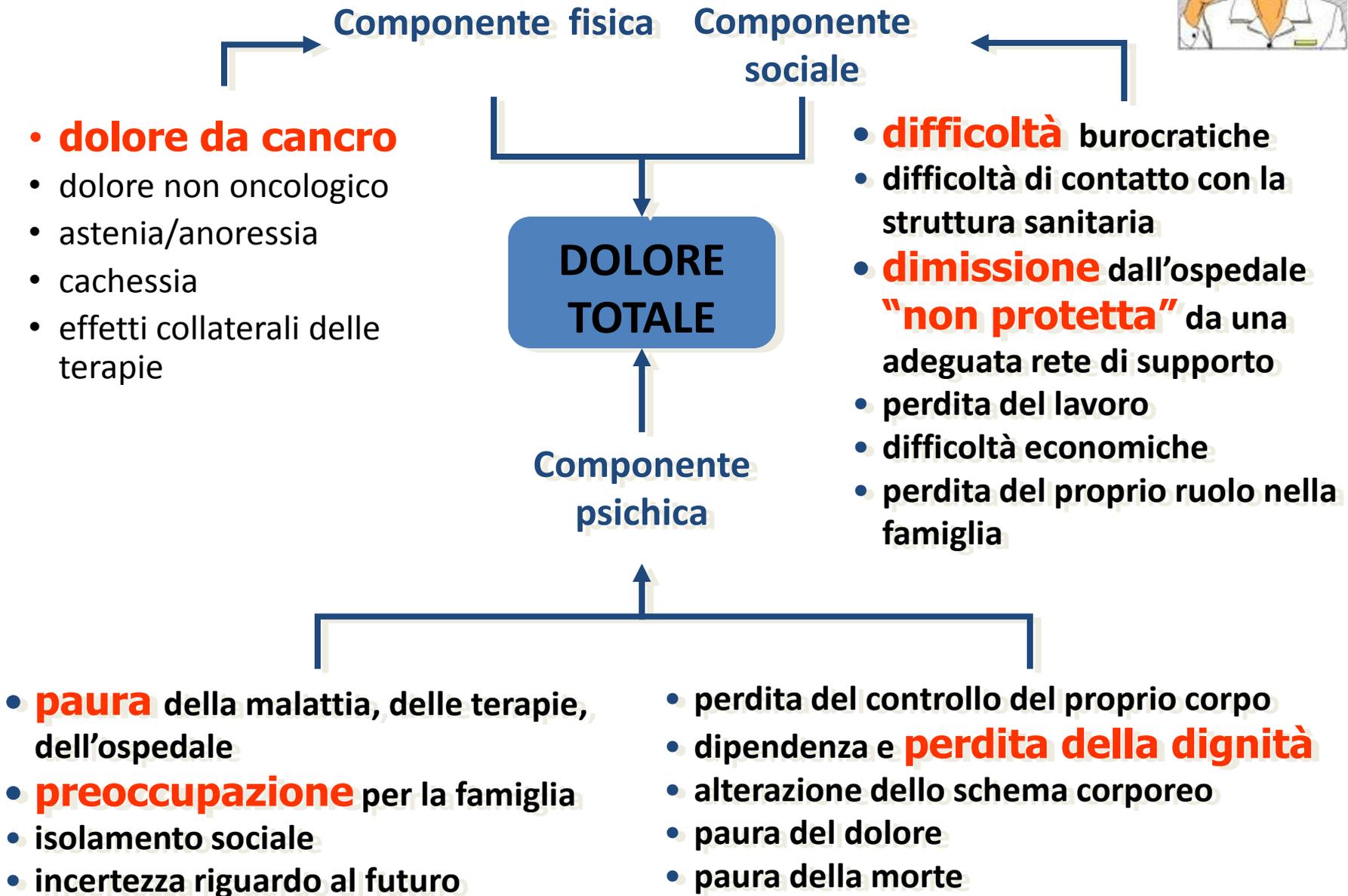
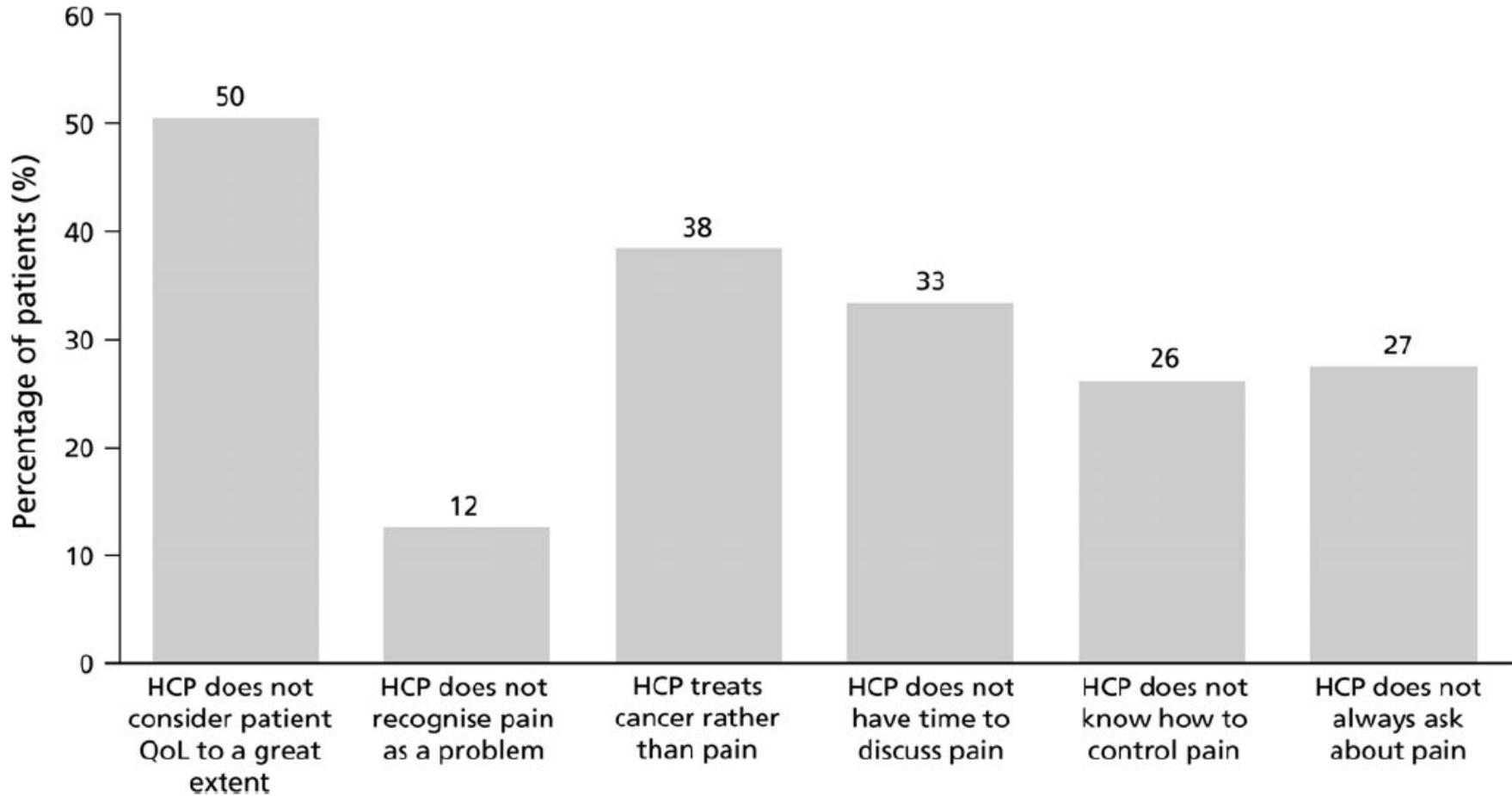


Table 2. Characteristics of background pain

	Setting		
	ONC 316 (22.4%)	OPC 840 (59.5%)	PCU 256 (18.1 %)
Characteristics			
NRS			
mean (SD)	2.67 ± 0.85	2.84 ± 0.59	2.81 ± 0.96
Type of			
Nociceptive (n, %)	88 (27.9)	139 (16.6)	103 (40.2)
Neurophatic (n, %)	44 (14.0)	54 (6.4)	4 (1.6)
Mixed (n, %)	183 (58.1)	645 (77.0)	149 (58.2)

Italian Oncologic Pain Survey (IOPS): a multi-centre Italian study of breakthrough pain and setting related factors. A. F. Sabato, S. Mercadante, A. Cuomo et al. Journal Clin of Pain, submitted

La metà dei pazienti oncologici con dolore cronico riferisce che la qualità di vita non era considerata in modo adeguato dal proprio medico



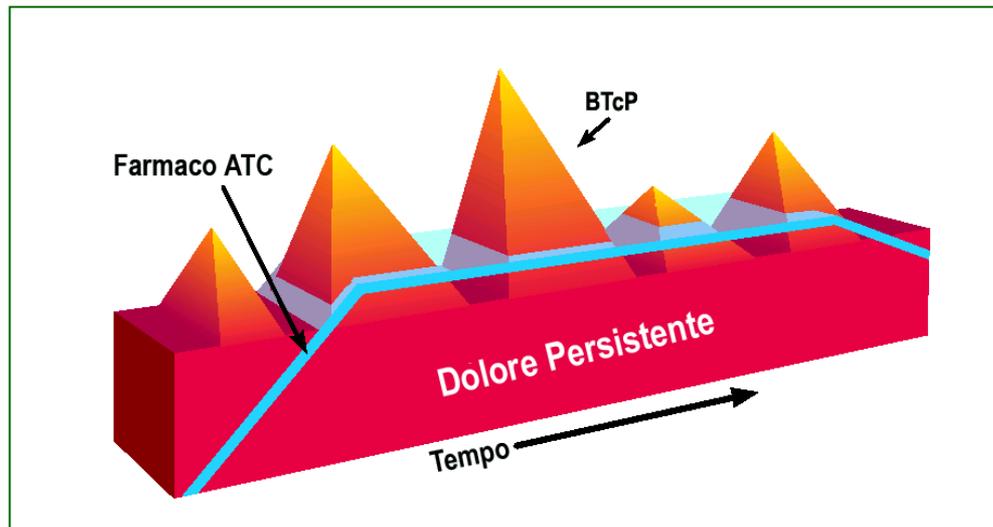
Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes
Breivik H. et al. Annals of oncology, 2009

Caratteristiche cliniche le componenti del dolore oncologico

Dolore di base o persistente



BreakThrough cancer Pain (BTcP)



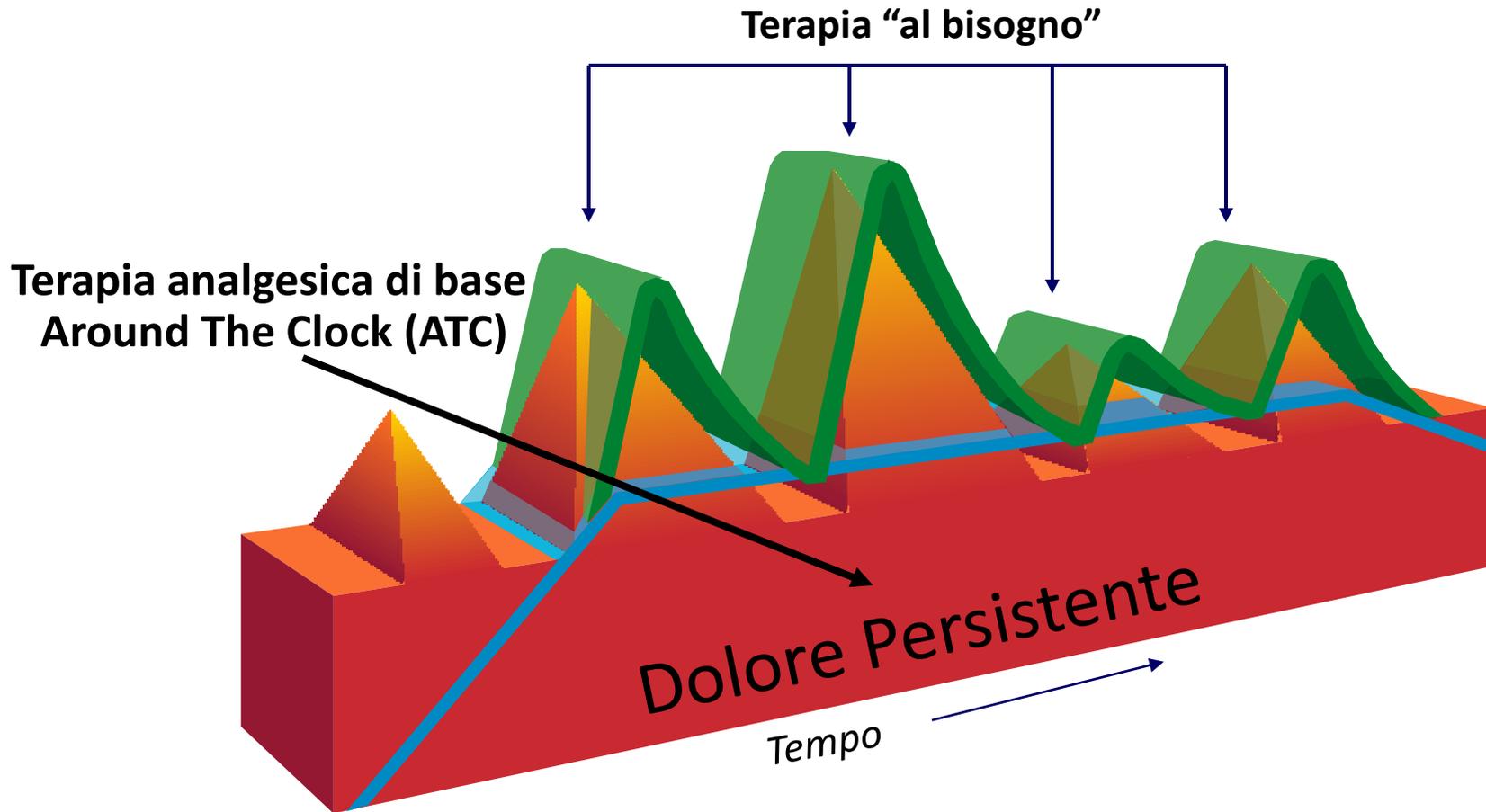
Portenoy RK, et al. *Oxford Textbook of Palliative Medicine (3rd ed)*. Oxford: Oxford University Press; 2004:438-58

Bennett D, et al. *Pharmacy & Therapeutics*. 2005;30:354-61.

Zeppetella G. et al. *Curr Op Supp Pall Care*

Trattamento corretto

Terapia di base e terapia al bisogno



Rationale for multimodal therapy

- an improved side-effect profile might be noted either with a second drug that directly antagonises the adverse effects of the first drug (eg, an opioid plus a CNS stimulant) or with a combination that provides maximum analgesia at such low doses that overall side effects are reduced
- to target the different pain mechanisms that coexist within an individual
- expanded improvement of other related symptoms (eg, sleep disturbance, depression, anxiety) might be seen— eg, night-time addition of a sedating antidepressant drug to a nonsteroidal anti-inflammatory (NSAID).
- better pain reduction could occur by addition of a second analgesic, either through complementary actions or actions that in some other way potentiate the efficacy of the first drug

Breakthrough Pain

- 1: What is breakthrough pain?**
- 2: How common is it?**
- 3: Why is it important?**
- 4: What are the characteristics?**
- 5: How should doctors evaluate it?**
- 6: How should it be treated?**

Breakthrough Pain

1: What is breakthrough pain?

2: How common is it?

3: Why is it important?

4: What are the characteristics?

5: How should doctors evaluate it?

6: How should it be treated?

1: what is breakthrough cancer pain (BTcP)?



Definition



«Il Breakthrough Pain è un'esacerbazione transitoria del dolore, di intensità moderata-elevata che insorge, sia spontaneamente sia a seguito di un fattore scatenante, in pazienti con dolore di base mantenuto per la maggior parte della giornata sotto controllo o di intensità lieve»

(Mercadante S, et al. Raccomandazioni per la gestione del Breakthrough cancer pain (BTcP). La Rivista Italiana di Cure Palliative. 2010)

Breakthrough Pain

1: What is breakthrough pain?

2: How common is it?

3: Why is it important?

4: What are the characteristics?

5: How should doctors evaluate it?

6: How should it be treated?

2: How common is it?

BTcP...in Italy

Adv Ther (2012)

DOI 10.1007/s12325-012-0022-z

ORIGINAL RESEARCH

Breakthrough Pain in Patients Referred to Pain Clinics: The Italian Pain Network Retrospective Study

Antonio Gatti · Rocco D. Mediatì · Carlo Reale · Arturo Cuomo · Renato Vellucci · Gennaro Russo ·
Amedeo Costantini · Alessandro Canneti · Marta Luzi · Massimo Mammucari · Alessandro Fabrizio Sabato

BTcP occurs in over 60% of cancer patients prescribed analgesics
for their pain

There is increasing evidence that assessment and diagnosis of BTcP
is often poor and treatment suboptimal

Arturo Cuomo

Breakthrough Pain

1: What is breakthrough pain?

2: How common is it?

3: Why is it important?

4: What are the characteristics?

5: How should doctors evaluate it?

6: How should it be treated?

3: why is it important?

Importance for the QoL of Patients

Compared with patients without breakthrough pain, patients with breakthrough pain have:

- More severe pain
- Reduced response to opioid therapy
- More problems functioning
- More psychological distress
- Higher cost of care



3: why is it important?

Interferenza del BTcP sulla qualità di vita

- Disturbi del sonno
- Deficit psicoemotivi
- Alterazioni dei rapporti relazionali
- Limitazione a svolgere i normali atti della vita quotidiana
- Inabilità al lavoro, specialmente per lavori che richiedono attenzione e concentrazione



- **85% of patients stated that BTcP negatively affects their quality of life**
- **91% of patients believed that if they could get their BTcP under control, their quality of life would improve**

Breakthrough Pain

1: What is breakthrough pain?

2: How common is it?

3: Why is it important?

4: What are the characteristics?

5: How should doctors evaluate it?

6: How should it be treated?

ITALIAN ONCOLOGIC PAIN SURVEY (IOPS): A MULTICENTRE ITALIAN STUDY OF BREAKTHROUGH PAIN PERFORMED IN DIFFERENT SETTING

S. Mercadante, M. Lazzari, C. Reale, A. Cuomo, F. Fusco, P. Marchetti, R.D. Mediati, B. Chiurazzi, L. Ciuffedra, A. Caraceni, V. Iaffaioli, M. Luzzani, G. Micheletto, A. Papa, W. Raffaelli, A. Valle, M. Caruso, F. Di Costanzo, G. Pinato, F. Nardi, S. Barni, S. Natoli, M. Mammucari, A.F. Sabato and M. Dauri (On behalf of the IOPS Study Group)

Valentina Gianfelice , Elisa Palombo, Alessandra Canneti, Marta Luzi, Gennaro Esposito, Cira Antonietta Forte , Gennaro Russo, Emanuela Donelli, Stefania Silvestro, Rossella Tonetti, Alessia Carnevale , Marco Cavarra , Z. Christiana Di Rocco , Raffaele Giusti , Daniela Iacono, Riccardo Maurizi Enrici, Claudia Scaringi, Giovanni Moruzzi , Giovanna Prestia, Marilina Schembari, Giovanna Ballerini, Lucia Dodaro, Renato Vellucci, Sarah Scagliarini, Anna Maria Bressan, Isabella Chiappino, Maria Maddalena Demichelis , Enrica Pazè, Claudia Ponzio, Silvana Storto, Paola Bracchi, Alessandra Pigni, Ernesto Zecca, Carmela Romano, Lucrezia Silvestro, Elena Molinari, Pietro Buonavolontà, Maria Teresa Di Dato, Maurizio Ferrara, Costantino Mignone, Andrea Pironti, Dario Tammaro, Maria Cristina Monterubbianesi, Davide Tassinari, Antonio Cocchiarella, Giovanni Cuccu, Gloria Gallo, Behnaz Saber, Marco Alì, Antonio D'Agostino, Silvia Gasperoni, Giulia Meoni, Andrea Muto, Vita Mutri, Rita Saltari, Marina Lombardello, Mary Cabiddu.

21 centri

Caraceni
Barni

Micheletto
Pinato

Ciuffreda
Valle

Tassinari

Fusco
Luzzani

Nardi

Mediati
Di Costanzo

Chiurazzi
Cuomo
Iaffaioli
Papa

Gatti
Marchetti
Reale

Mercadante
Caruso

Risultati

Popolazione arruolata 1509



- 97 (violazioni al protocollo)

1412 pazienti valutati

Sesso: maschi 53,9 % (761)

Età media: 63.75 (SD \pm 13.16 anni)

KI media: 69.6 (\pm 18.9)

Pz con metastasi: 75.4% (1065)

Characteristics	Setting		
	ONC 316 (22.4%)	OPC 840 (59.5%)	PCU 256 (18.1 %)
Age (years)			
mean (SD)	61.78 \pm 12.01	63.49 \pm 13.60	67.06 \pm 12.47
Karnofsky Index			
mean (SD)	73.79 \pm 14.59	73.79 \pm 17.60	50.59 \pm 16.36
Gender			

Risultati

BTP oncologico (1/ 10) - Caratteristiche

N BTP/Die = 2.4 ± 1.1

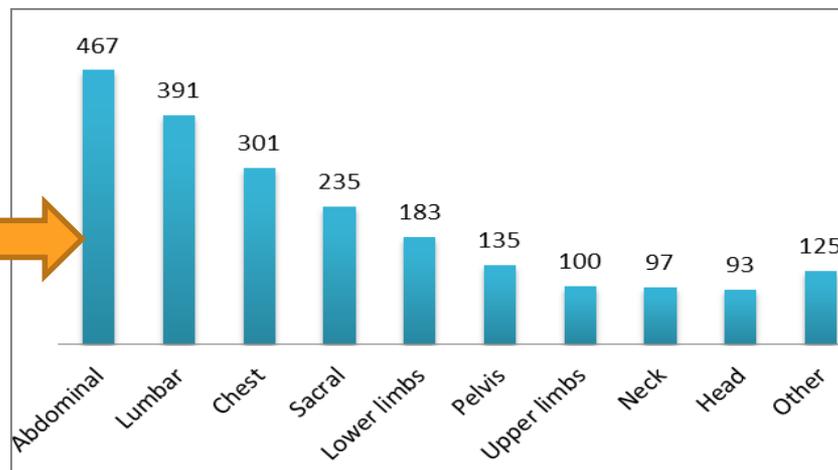
Intensità media = 7.4 ± 1.28

Durata = $27.6 \text{ min} \pm 19$

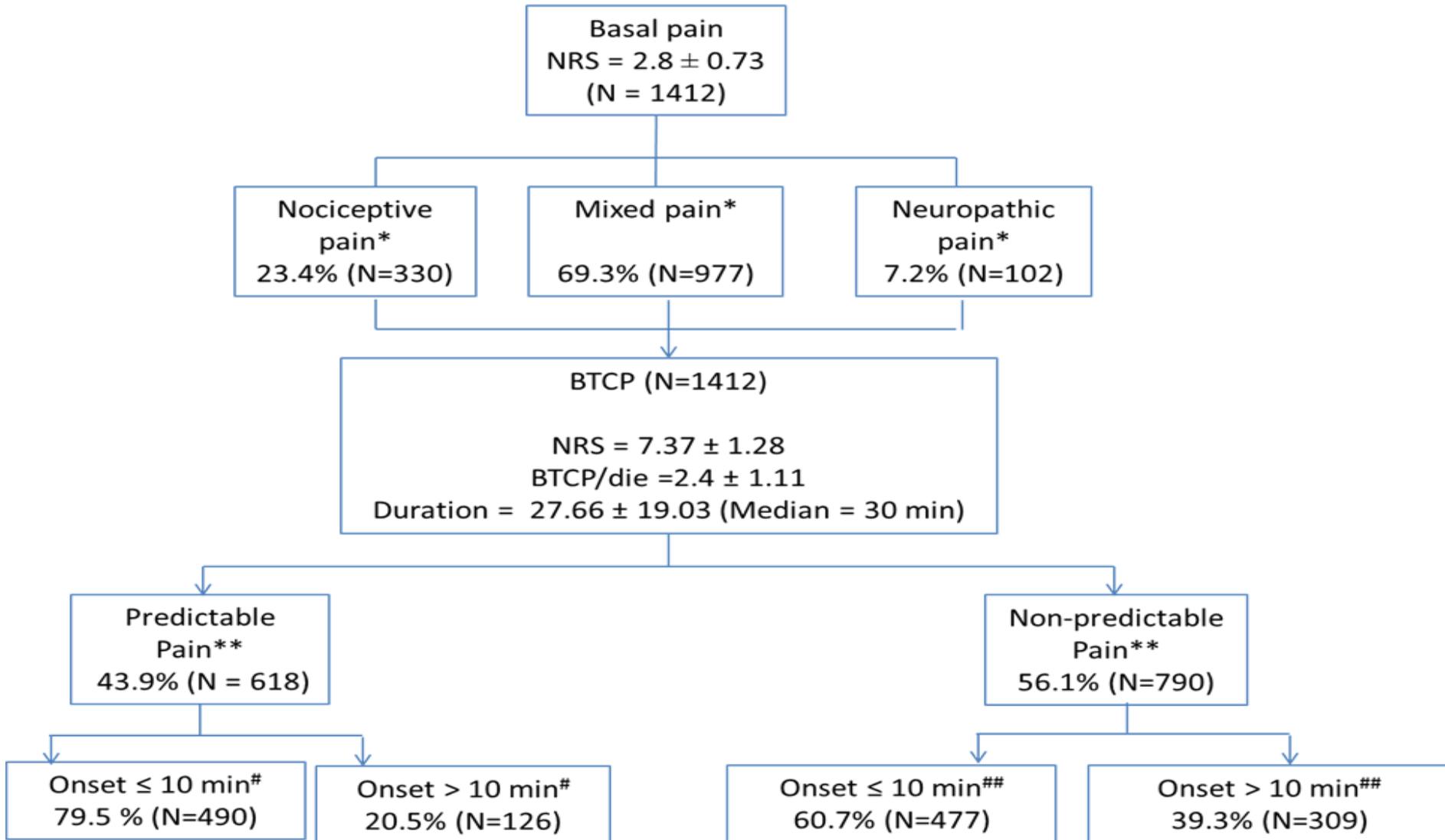
L'intensità massima raggiunta entro 10 minuti nel 68.9% dei pazienti.

Prevedibilità del BTP: prevedibile nel 43.9% dei pz (n = 618)
non prevedibile nel 56.1% (n= 790)

Sedi del dolore da BTcP:
sovrapposte a quelle del dolore di base

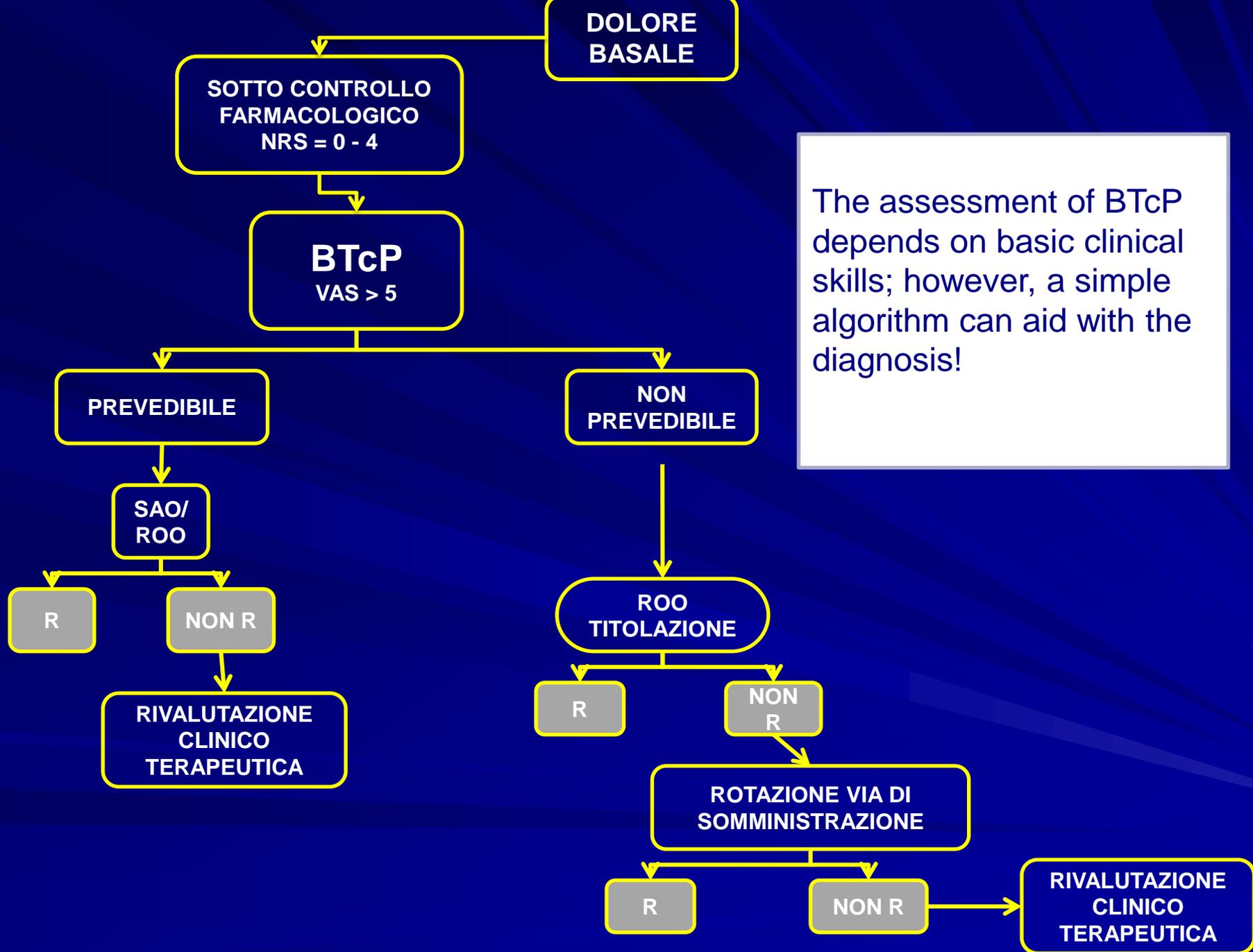


Italian Oncologic Pain Survey– Diagramma riassuntivo



Breakthrough Pain

- 1: What is breakthrough pain?
- 2: How common is it?
- 3: Why is it important?
- 4: What are the characteristics?
- 5: How should doctors evaluate it?**
- 6: How should it be treated?



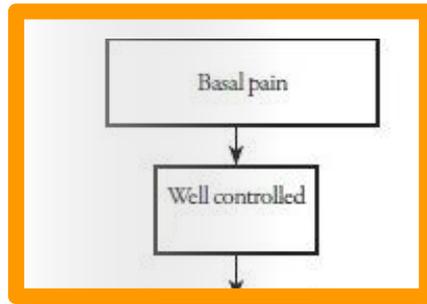
The assessment of BTcP depends on basic clinical skills; however, a simple algorithm can aid with the diagnosis!

Breakthrough Pain

- 1: What is breakthrough pain?
- 2: How common is it?
- 3: Why is it important?
- 4: What are the characteristics?
- 5: How should doctors evaluate it?
- 6: How should it be treated?**

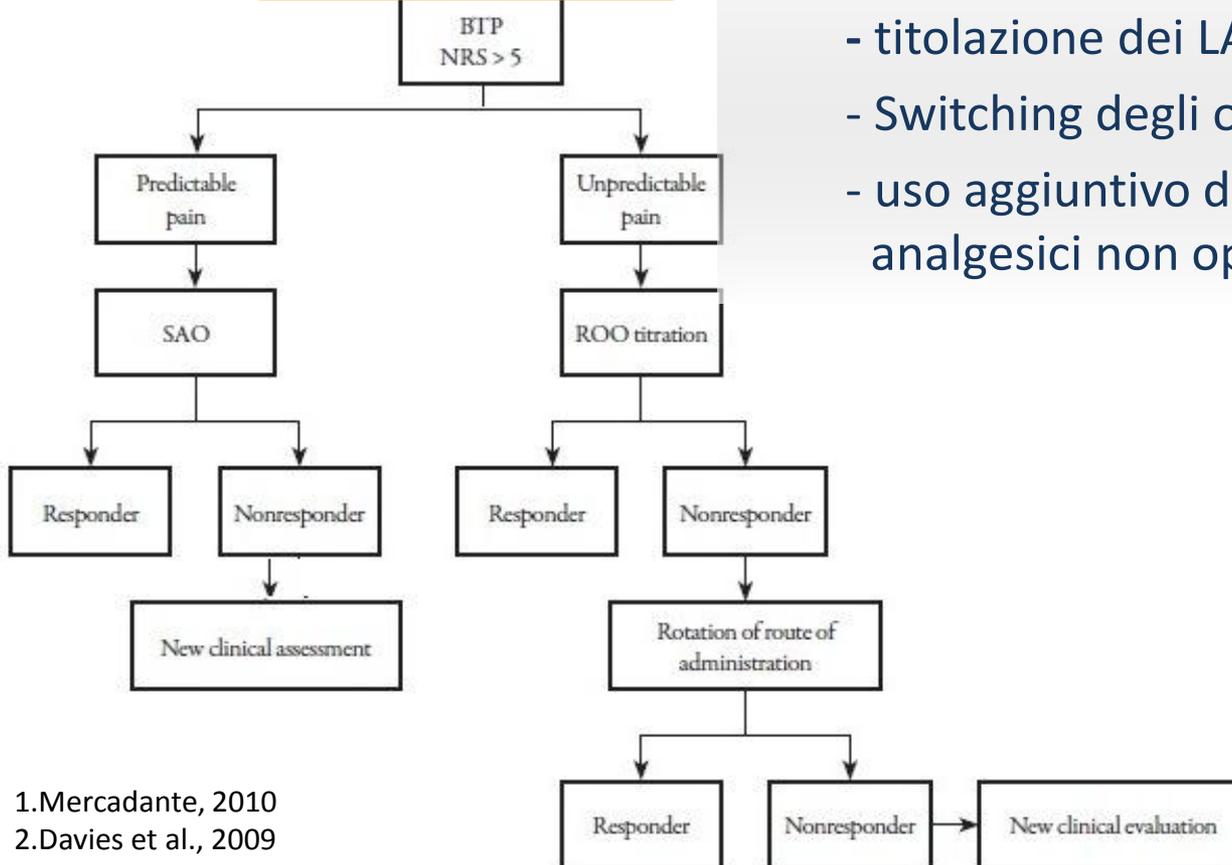
I capisaldi per un corretto trattamento del BTcP

1.



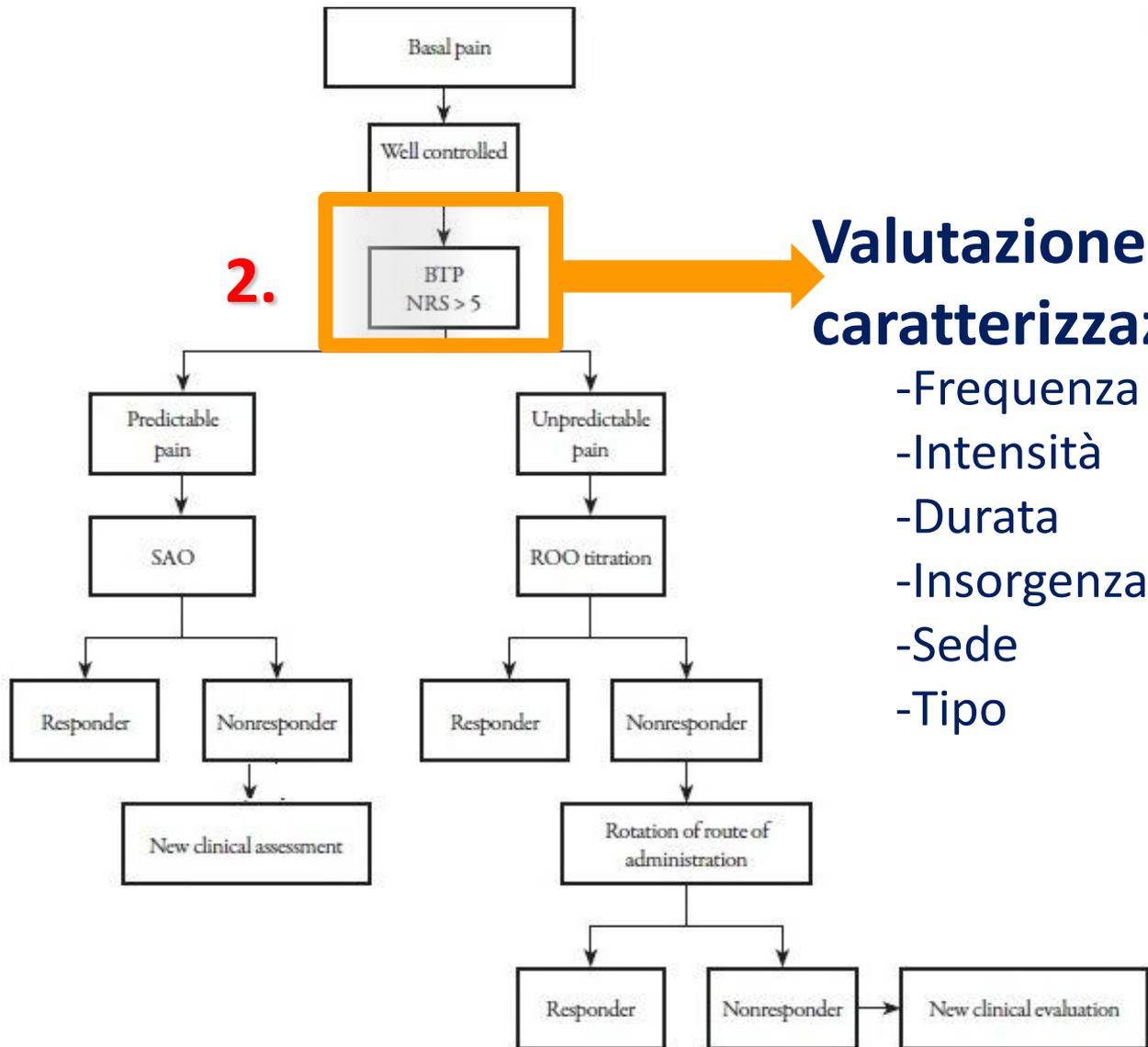
Ottimizzare il trattamento per il dolore di base¹⁻²

- titolazione dei LAO¹
- Switching degli oppioidi¹
- uso aggiuntivo di adiuvanti e di analgesici non oppioidi¹



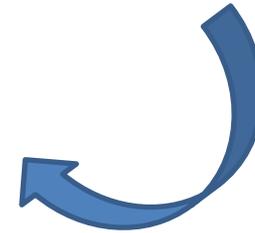
1.Mercadante, 2010
2.Davies et al., 2009

I capisaldi per un corretto trattamento del BTcP



Valutazione e caratterizzazione del BTcP

- Frequenza
- Intensità
- Durata
- Insorgenza
- Sede
- Tipo



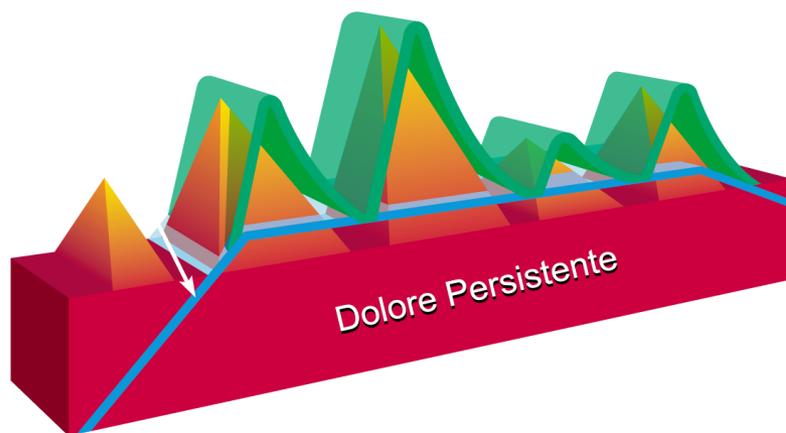
La gestione ottimale del BTcP richiede un approccio individualizzato - II

Strategie terapeutiche

- Farmacologiche
- Non farmacologiche
 - modificazioni posturali
 - riposo
 - massaggio
 - caldo/freddo
 - fisioterapia
 - tecniche di rilassamento
 - terapia psicologica

Terapia farmacologica del BTcP

- Il trattamento ideale è una rescue medication con un oppioide forte con caratteristiche farmacocinetiche che combaciano con le caratteristiche cliniche del BTcP

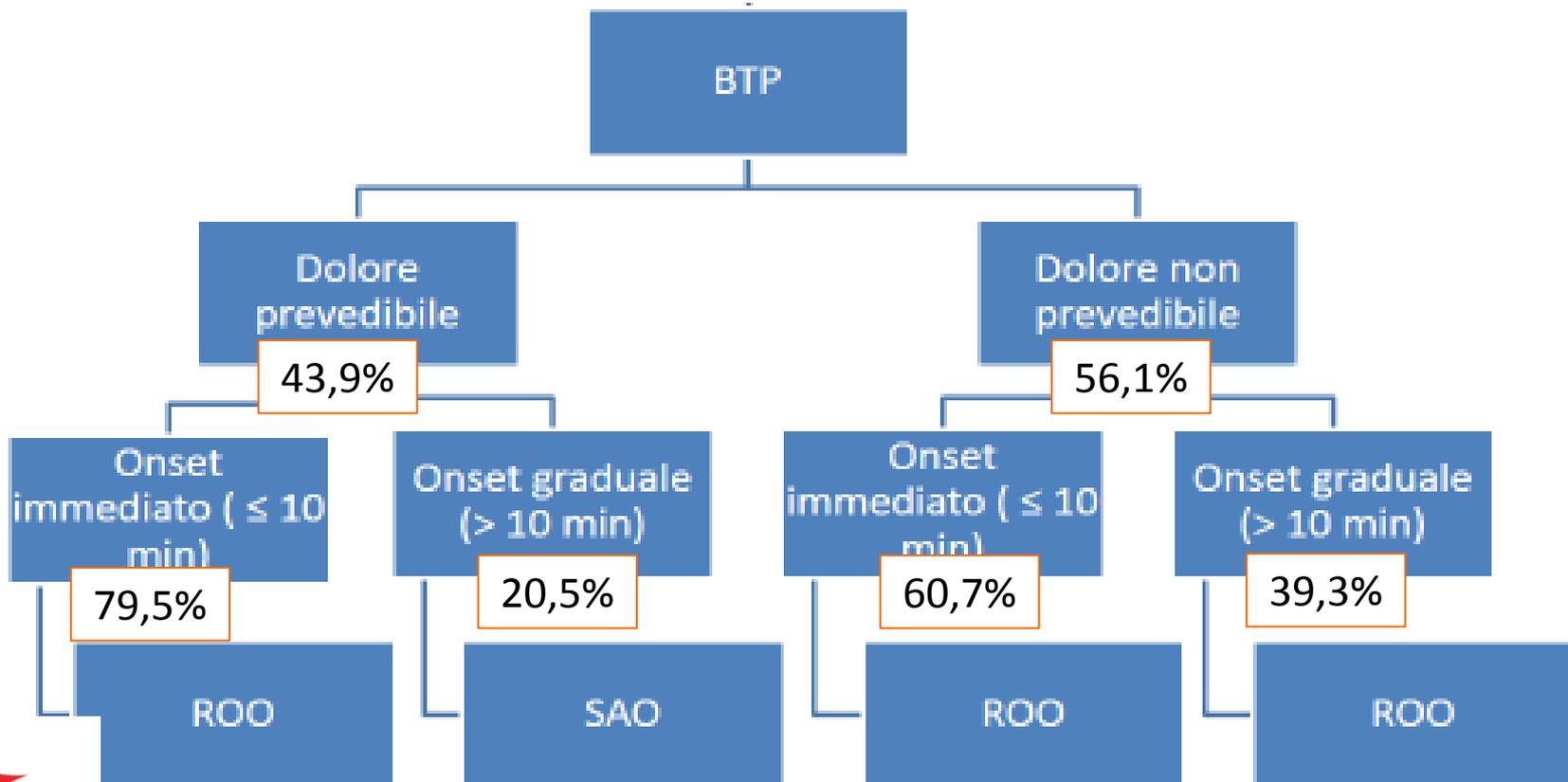


Terapia farmacologica del BTcP

Il trattamento ideale è una rescue medication con un oppioide forte idoneo a mimare il profilo farmacocinetico del BTcP

Terapia farmacologica del BTcP

Il trattamento ideale è una rescue medication con un oppioide forte idoneo a mimare il profilo farmacocinetico del BTcP



Rapid Onset Opioid (ROO)

- Oppioide forte - per coprire un'intensità del dolore da moderata a severa
- Idoneo a mimare il profilo farmacocinetico del BTcP
- Rapido inizio d'azione, paragonabile a quella del BTcP
- Adeguate (relativamente breve) durata dell'effetto analgesico
- Somministrata per via non invasiva
- Facile da usare
- Gradita al paziente ("patient-friendly")
- Sicurezza
- Riproducibilità dell'effetto analgesico

The Routes

Le vie più rapide per produrre un effetto analgesico risultano quella parenterale (endovenosa e sottocutanea) e quella transmucosale

La via transmucosale (orale o nasale)

- ✱ Via non invasiva
- ✱ Mucosa fine non cheratinizzata
- ✱ Mucosa molto vascolarizzata
- ✱ Rapido passaggio nella via ematica
- ✱ Evita il metabolismo di primo-passaggio gastro-epatico

Rapid Onset Opioid (ROO)

Oppioide forte che, somministrato per **via non invasiva (agevolmente accessibile)**, sia facile da usare e con **modalità gradite al paziente**, abbia un'efficacia analgesica a **rapido inizio e (relativamente) breve durata**, e presenti adeguati profili di tollerabilità, sicurezza e riproducibilità.

The Drug

Rapid Onset Opioid (ROO)

Oppioide forte che, somministrato per **via transmurale** (agevolmente accessibile), sia facile da usare e con modalità gradite al paziente, abbia un'efficacia analgesica a rapido inizio e (relativamente) breve durata, e presenti adeguati profili di tollerabilità, sicurezza e riproducibilità.

Fentanyl

- **Potente** (80-100 volte più potente della morfina)
- **Agonista puro selettivo dei recettori μ** degli oppioidi (**Nessun effetto tetto**)
- **Altamente lipofilo e con basso P.M.** (**Attraversa rapidamente le membrane - Distribuito velocemente al SNC – rapido onset**)
- **Base debole** (**Scarsamente solubile**)
- **Profilo di sicurezza tipico degli oppioidi**

ROO

OTFC

2005



ORAL TRANSMUCOSAL FENTANYL CITRATE

2009



FBT

EFFERVESCENT BUCCAL TABLET

2010



SLbF

SUBLINGUAL BIOADESIVE FENTANYL

2011



INFS

INTRANASAL FENTANYL SPRAY

2011



FPNS

FENTANYL PECTINE NASAL SPRAY

2014



BFF

BUCCAL FILM FENTANYL

2005

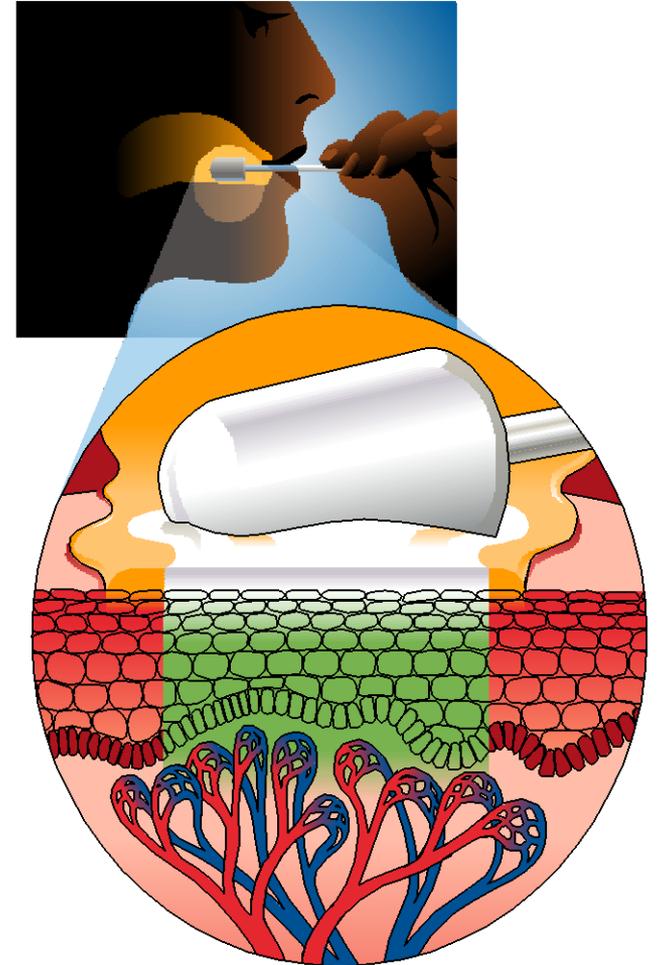
OTFC

ORAL TRANSMUCOSAL FENTANYL CITRATE

Pro: la somministrazione può essere interrotta alla scomparsa del dolore (????)

Contro: Somministrazione tramite sfregamento sulla mucosa orale:

- richiede impegno "attivo" da parte del paziente
- variabilità della farmacocinetica e dell'efficacia



LA FORMULAZIONE GIUSTA: ROO

2009



FBT

EFFERVESCENT BUCCAL TABLET

- ❁ Tecnologia OraVescent® - Assorbimento ATTIVO del Fentanil
- ❁ Possibilità di somministrazione oromucosale (4 siti) e sublinguale



FBT – TECNOLOGIA ORAVESCENT

Alterazione dinamica del pH salivare

↓ pH

molecole ionizzate

↪ ↑ **DISSOLUZIONE**



↑ pH

molecole **NON** ionizzate

↪ ↑ **ASSORBIMENTO**

- ✿ La compressa a contatto con la saliva forma acido carbonico
- ✿ La formazione dell'acido carbonico provoca l'abbassamento del pH
- ✿ L'abbassamento del pH promuove la formazione di molecole ionizzate

- ✿ L'acido carbonico si dissocia in CO₂ e H₂O
- ✿ La CO₂ si libera dalla soluzione o è assorbito attraverso la mucosa orale
- ✿ La perdita di CO₂ provoca l'aumento del pH
- ✿ L'aumento del pH promuove la formazione di molecole non-ionizzate



SOMMINISTRAZIONE



SCIoglIMENTO



ASSORBIMENTO



SLbF

CROSCARAMELLOSA SODICA
=
AGENTE BIOADESIVO - DISINTEGRANTE

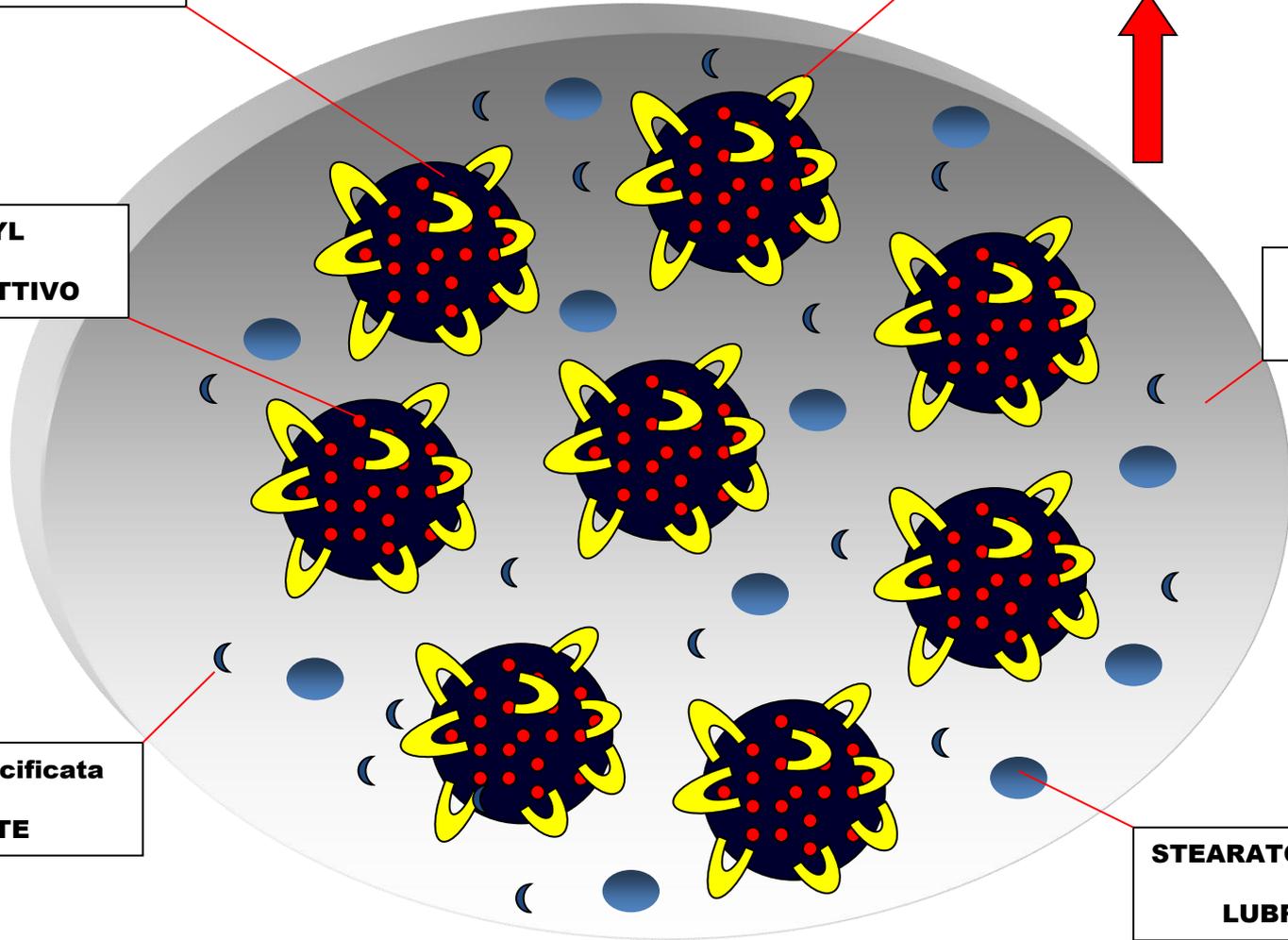
MANNITOLI
=
MOLECOLA VETTORE

FENTANYL
=
PRINCIPIO ATTIVO

MATRICE AMORFA

Cellulosa silicificata
=
LEGANTE

STEARATO DI MAGNESIO
=
LUBRIFICANTE



2010

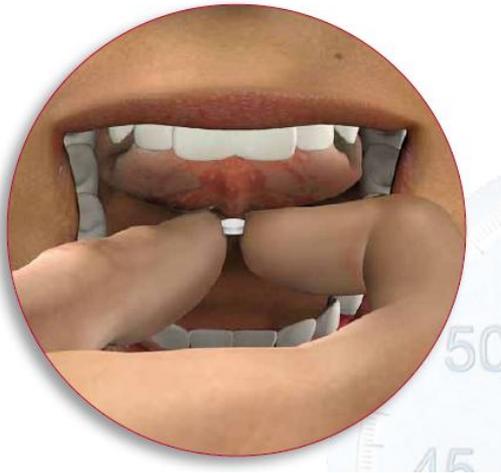


SLbF

SUBLINGUAL BIOADESIVE FENTANYL

è una compressa:

- piccola
- sublinguale
- che **si scioglie in 10-15 secondi**¹



Vene sublinguali

Vena giugulare

Cuore attraverso la vena cava superiore

Altri tessuti

Organi iper-vascolarizzati (cervello...)

2011



INFS

INTRANASAL FENTANYL SPRAY



Da preferirsi nei pazienti con complicanze orali, tumori del cavo orale, esiti attinici o chirurgici.

2011



FPNS

FENTANYL PECTINE NASAL SPRAY



Arturo Cuomo

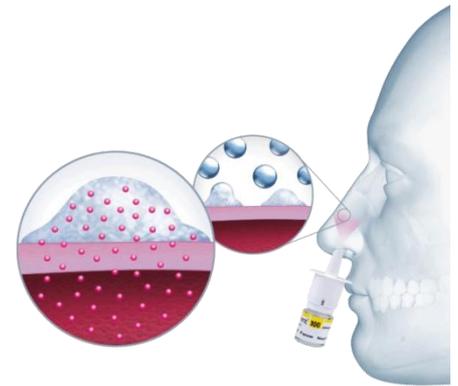
INFS (INTRANASAL FENTANYL SPRAY)

Assorbimento **PASSIVO** del fentanil

- **Rapido assorbimento e sollievo dal dolore**

– Esordio effetto analgesico: IN: 7 min; IV: 2 min

- Il profilo di PK è rapido ma breve

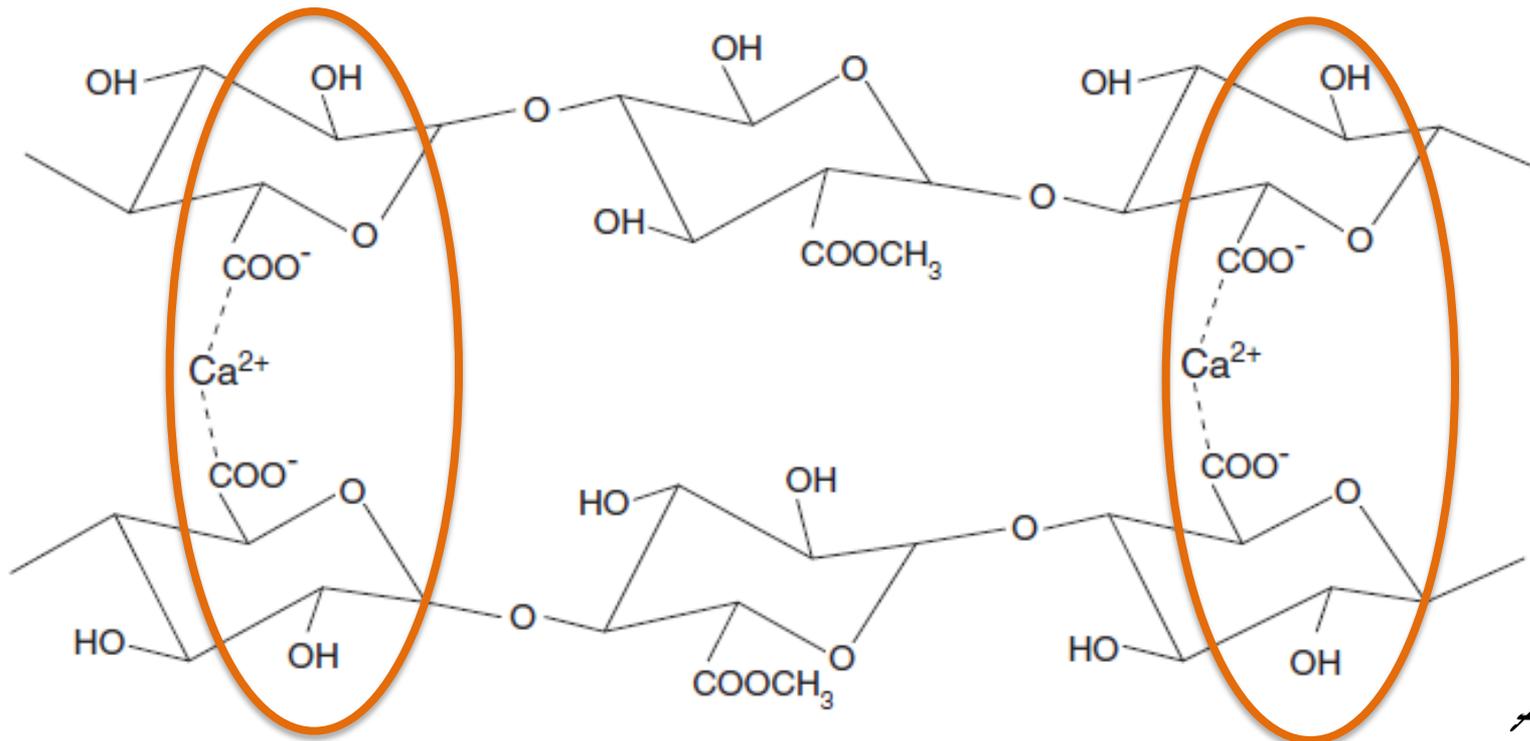


1-Moksnes K et al. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:497–502

FPNS

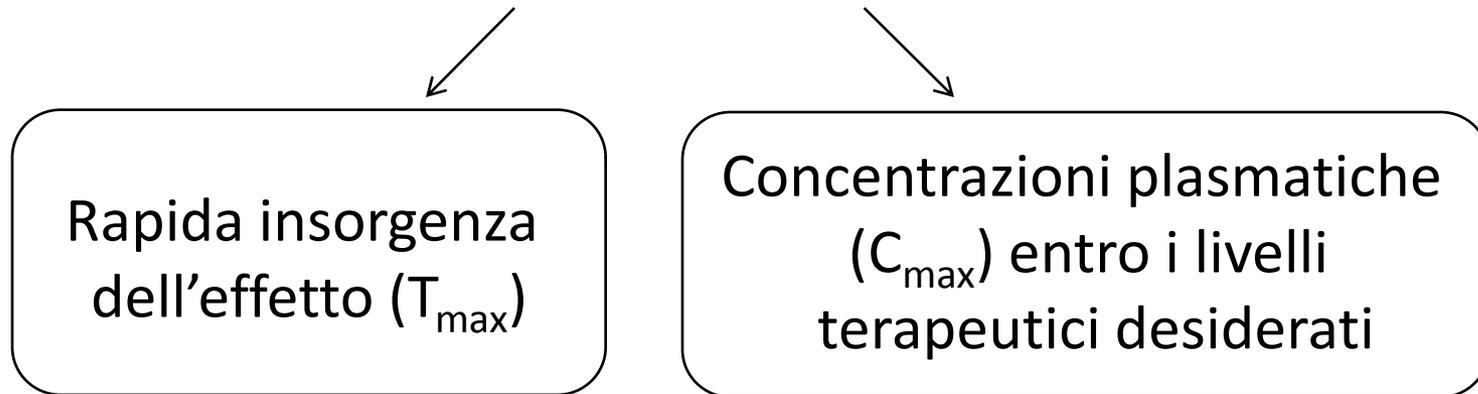
FENTANYL PECTINE NASAL SPRAY

PecSys[®] è un sistema di rilascio del Fentanyl a base di **pectina** che, a contatto con gli ioni calcio presenti sulla superficie della mucosa nasale, forma un gel.



Fentanyl pectin nasal spray - Tecnologia PecSys®

La formazione del gel permette di modulare
l'assorbimento sistemico del fentanil:



■ Rilascio modulato

consente al fentanil di disperdersi in modo uniforme nella cavità nasale

adatto alla capacità delle narici

■ Nessun gocciolamento

■ Riproducibilità

consente una erogazione costante della dose

- Dotato di **dosatore acustico**
e
dosatore visivo

Come orientarsi nella scelta tra i vari ROO?



Caratteristiche del paziente
Caratteristiche del prodotto

Come orientarsi nella scelta tra i vari ROO?

Caratteristiche del paziente

<i>Complicanza orale</i>	<i>Prevalenza</i>
	5-15% ¹
Mucosite	85% nei pz con K testa-collo che ricevono alti livelli di radiazioni ²
Xerostomia	78% ³
Condidosi	35% ⁴

- Diagnosi di BTcP (prevedibile e non prevedibile, a rapido onset e a lento onset, di durata breve o protratta, ecc)
- Patologie concomitanti del cavo orale
- Condivisione della scelta con il paziente in modo da ottenere la massima aderenza alla terapia



Come orientarsi nella scelta tra i vari ROO?

Caratteristiche del prodotto

- Modalità di somministrazione
- Biodisponibilità
- Tecnologia
- Frazione deglutita
- Rapidità d'azione
- Sicurezza d'uso



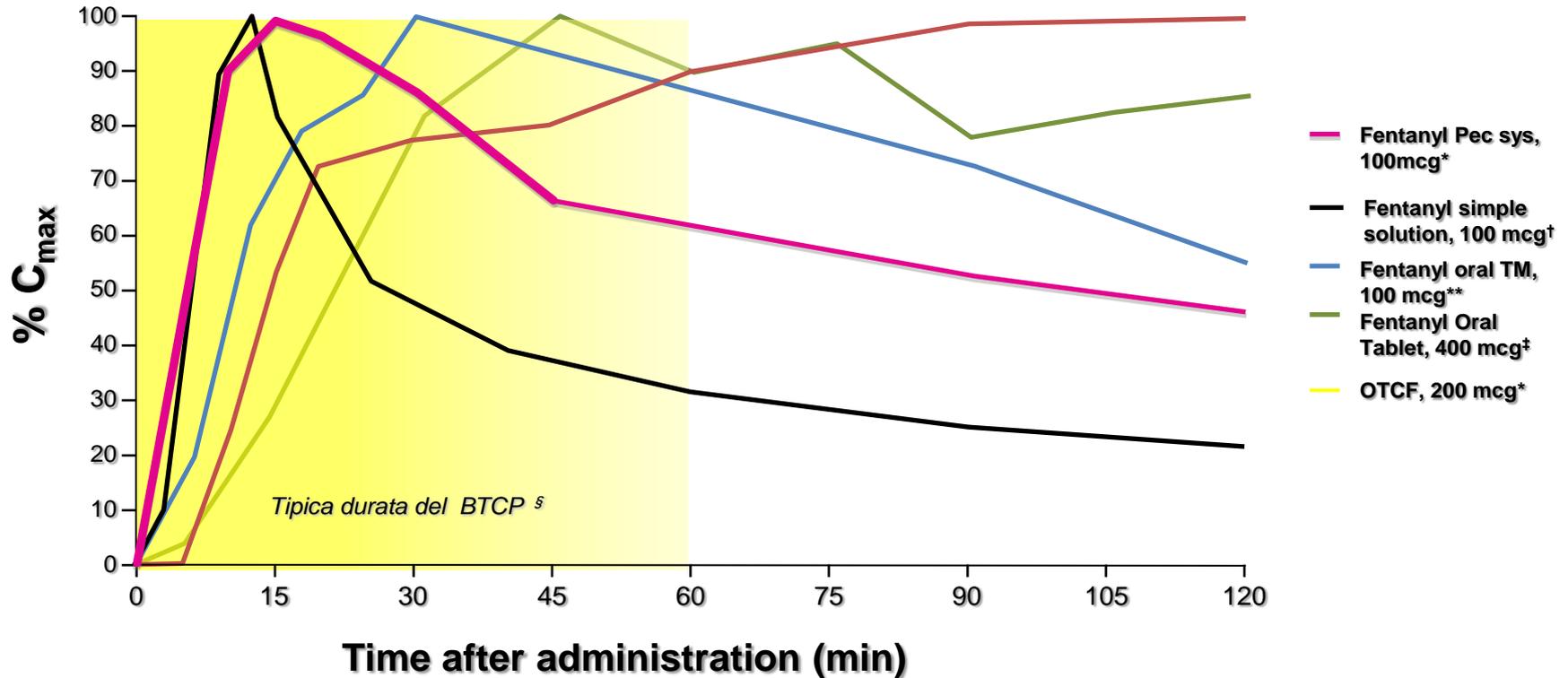
	ORALE		SUBLINGUALE	NASALE	
	OTFC	FBT	FSL	INF	INPF
FORMA FARMACEUTICA	Pastiglia per mucosa orale con applicatore	Compresse orosolubili	Compresse sublinguali	Spray Nasale, soluzione	Spray Nasale, soluzione
MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE	Sfregando contro la guancia mediante l'apposito applicatore	Vicino a una molare, tra guancia e gengiva, in alternativa sotto la lingua	Sotto la lingua	Spray nasale	Spray nasale
TECNOLOGIA	Transmucosale	Oravescent	Fast (Croscarmellosa, Bioadesive component)	Spray in soluzione acquosa	PecSys
TEMPO DI DISSOLUZIONE	15 minuti (1)	14-25 minuti (3)	10-15 secondi (4)		
FRAZIONE DEGLUTITA	75% (2)	50% (3)	0% (4)	???	0% (4)
BIODISPONIBILITA'	~ 50% (2)	65% (3)	70% (5)	89% (6)	60% (120% di OTFC) (7)

CIRCUITO S.p.a. BREAKTHROUGH PAIN



Pharmacokinetics:

fentanyl in different available formulations



Data coming from different studies , Cmax not coming from direct comparisons

* Fisher, *Int J Clin Pharm Ther* 2010; 48: 138-145.

† Christrup, *Clin Ther* 2008; 30: 469-481.

‡ Darwish, *Clin Pharmacokin* 2006; 45 (8); 843-50.

** Lennernas, *Br J Clin Pharmacol*; 2004; 59 (2); 249-53.

§ Zeppetella et al. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20(2): 87-92., Portenoy et al. *J Opioid Manag* 2010; 6(2): 97-108.

Come orientarsi nella scelta tra i vari ROO?

Caratteristiche del prodotto

- Modalità di somministrazione
- Biodisponibilità
- Tecnologia
- Frazione deglutita
- Rapidità d'azione
- Sicurezza d'uso



TITRATION

OR

NOT TITRATION



La titolazione dei ROO per trattamento del BTcP

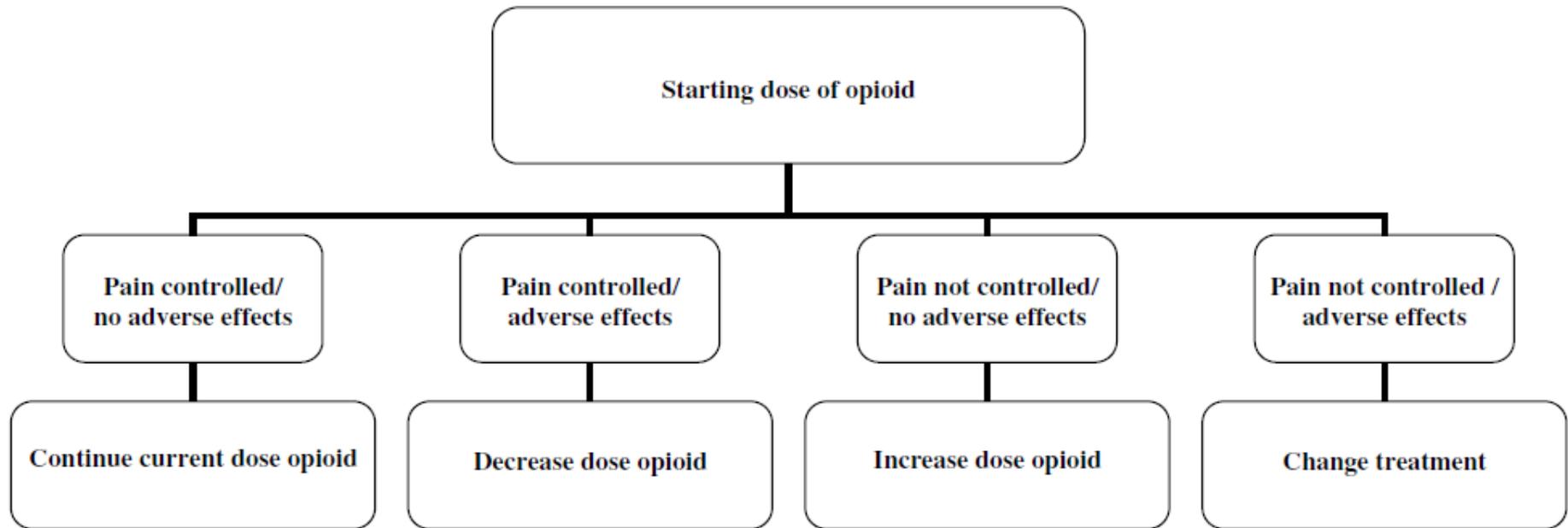
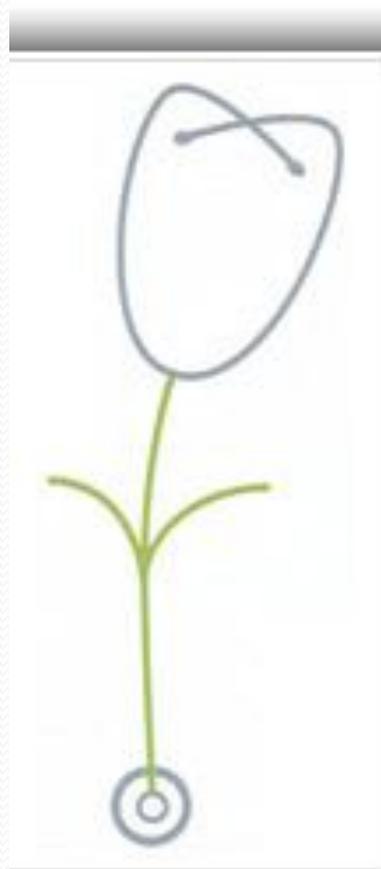


Fig. 4. Dose titration scheme for opioid "rescue medication".

Davies et al., 2009

Secondo le **schede tecniche di tutti i ROO** ad oggi sul mercato, il dosaggio deve essere **titolato** al fine di ottenere una **adeguata analgesia** e ridurre al **minimo le reazioni avverse**^{1,2,3,4,5}



GRAZIE