

Gli oppioidi nel dolore cronico non oncologico

A. Papa

Direttore UOSD Terapia del Dolore

AO dei Colli-V. Monaldi

Napoli

DOLORE RACHIDEO : un esempio di dolore cronico benigno

- L'origine del dolore può essere ricondotta a:
 - Cause Vertebrali (somatiche, articolari, legamentose, discali)
 - Cause Extravertebrali (radicolari, muscolari)

Dolore rachideo ha un significato economico

- Colpisce circa 3 milioni della popolazione europea ¹
- Colpisce circa il 40% dei pazienti sottoposti a chirurgia del rachide ^{2,3}
 - Si prevedono 100,000 nuovi casi dagli oltre 300,000 interventi di chirurgia lombosacrale eseguiti annualmente negli USA ⁴
- Il trattamento ha un enorme impatto economico sui sistemi di assistenza sanitaria
- In 5 anni, la terapia antalgica tradizionale può costare oltre \$38,000 per paziente ⁴
 - Negli USA, sono stati spesi \$25 bilioni nelle terapie per pazienti affetti da LBP nel 1990⁶

1. Medtronic data on file

2. Stojanovic MP. Curr Pain Head Rep 2001; 54: 130-7

3. North RB et al. Neurosurgery 2005; 56: 98-107

4. Segal R et al. Neurol Res 1998; 20: 391-6

5. Kumar K et al. Neurosurgery 2002; 51: 106-16

6. Frymoyer JW, Cats-Baril WL. Orthop Clin North Am 1991; 22: 263-71

CAUSA DEL DOLORE

Meccanica

Radicolare

Secondaria

DOLORE MECCANICO

Può essere sostenuto da alterazioni che s' instaurano a carico delle articolazioni zigo-apofisarie vertebrali la cui patologia è nota come sindrome delle faccette articolari.

Può essere sostenuto da alterazioni che intervengono a carico dell' articolazione sacro-iliaca.

DOLORE RADICOLARE

Può essere secondario a:

a. una recidiva d'ernia

**b. una fibrosi peridurale -
aracnoidite**

c. una stenosi del canale spinale

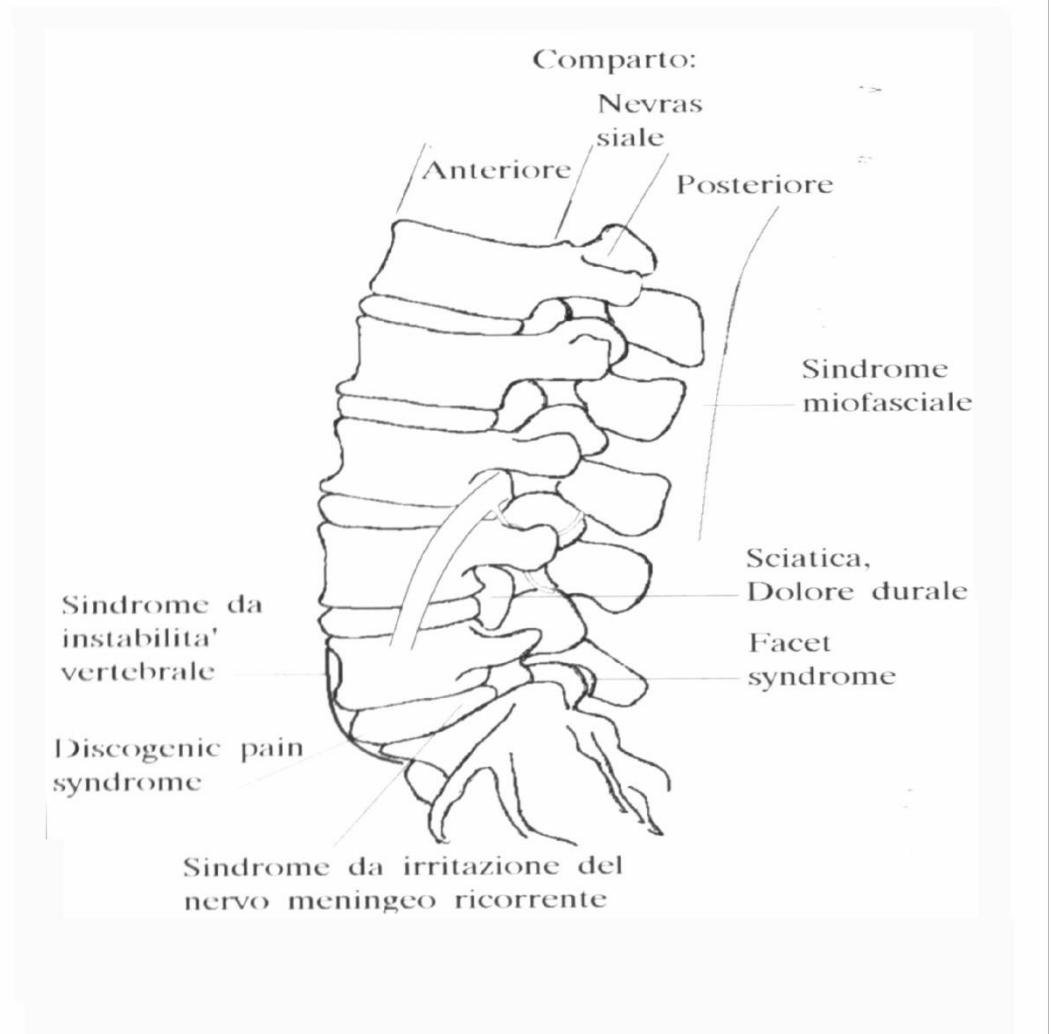
d. una spondilolistesi

DOLORE SECONDARIO

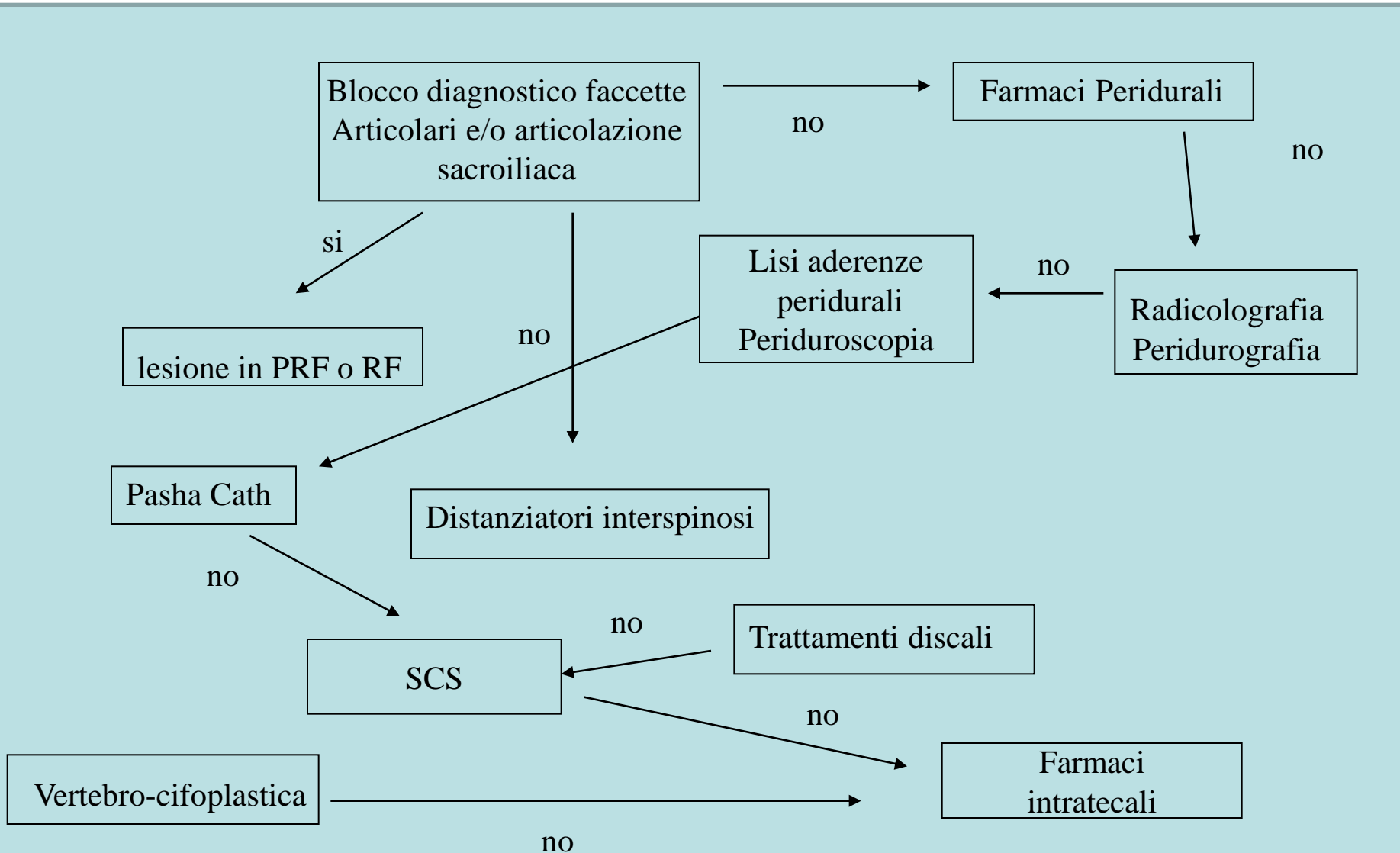
- Può essere legato ad uno spasmo muscolare
- Derivare da un coinvolgimento del sistema nervoso autonomo
- Può essere l'espressione di una deafferentazione

DOLORE RACHIDEO: ETIOPATOGENESI

- **Sindrome del comparto anteriore**
- **Sindrome del comparto nevrassiale**
- **Sindrome del comparto posteriore**



FLOW CHART



Poiché spesso non vi è alcuna
relazione tra il quadro clinico e la
radiologia,

**“trattare il paziente, non
l’immagine”**

Dolore *sintomo* di una situazione anomala in una struttura somatica o viscerale (**nocicettivo**) o in un punto delle vie nervose normalmente deputate a raccogliere, trasmettere ed elaborare lo stimolo algogeno (**neuropatico**)



Dolore **malattia**, non più segnale di alterazione da individuare e curare, quindi senza alcun ruolo protettivo, afinalistico e per questo malattia di per se stesso

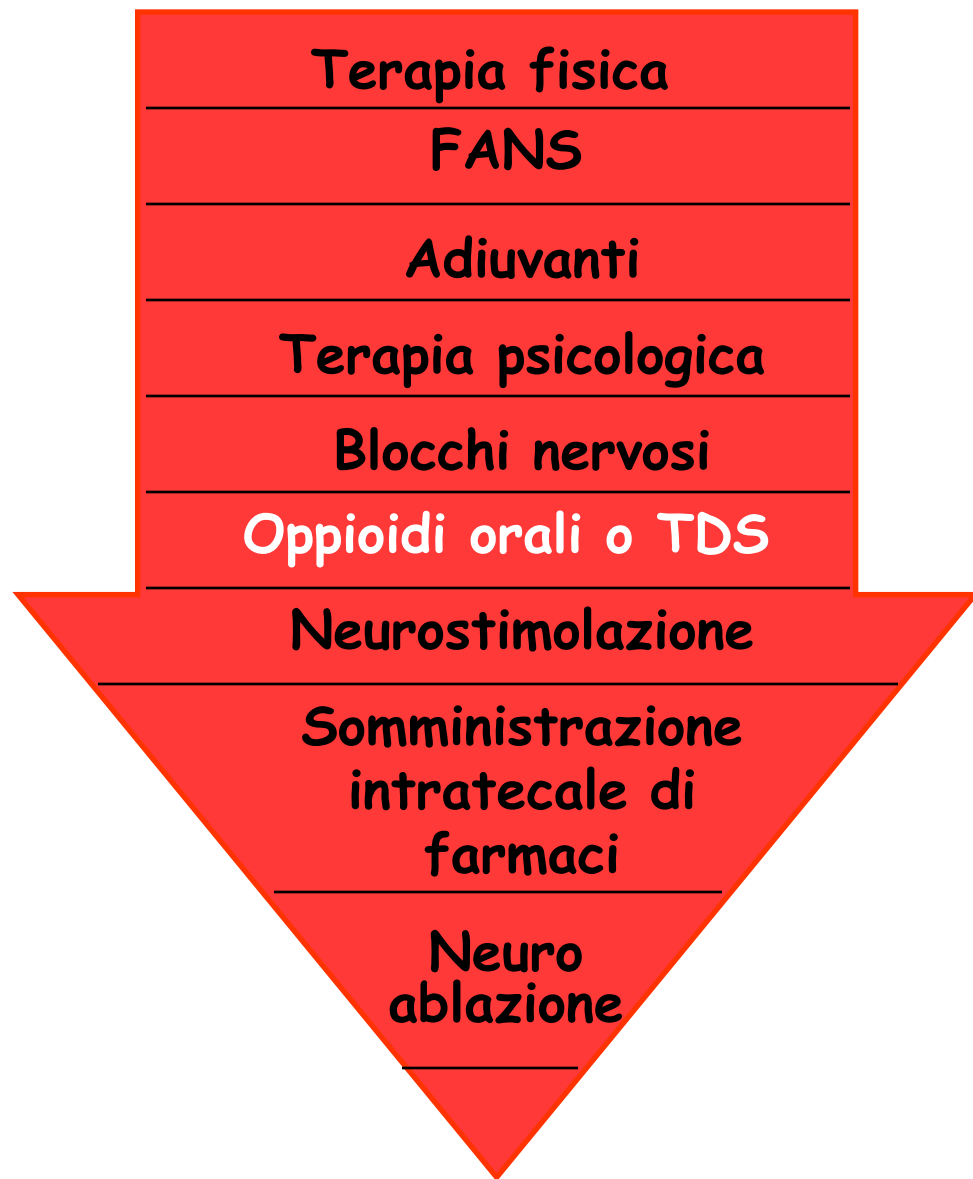
Il termine dolore neuropatico indica tutti i disturbi sensitivi derivanti da lesioni o anomalie funzionali generate in un qualsiasi punto del sistema nervoso, dal recettore fino all'ingresso delle fibre nelle corna posteriori (n.periferiche), oppure nel midollo e nell'encefalo (dolore centrale)

- Segni positivi spontanei o evocati (iperalgnesia, allodinia)
- Segni negativi (ipoestesia o anestesia)

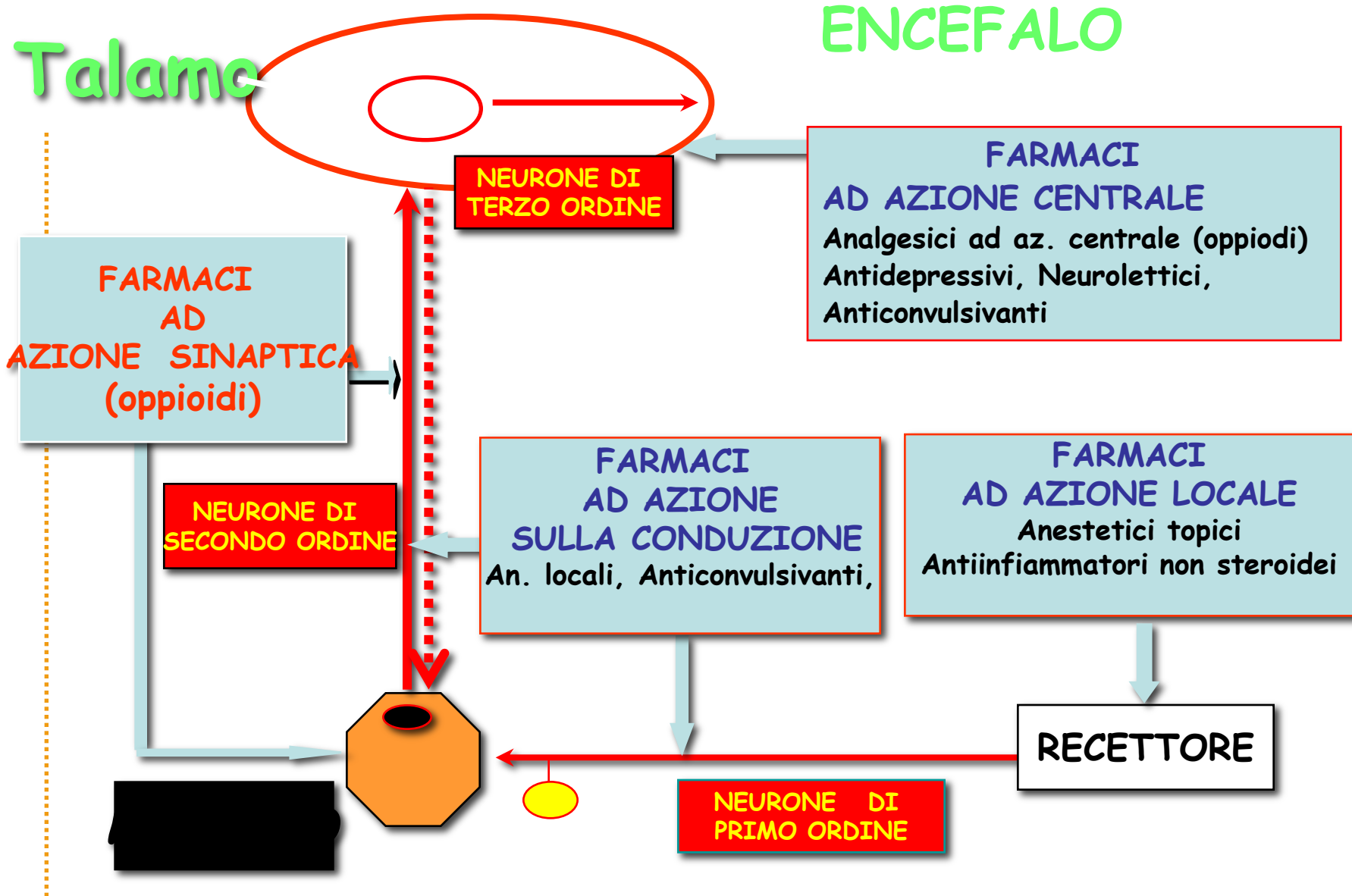
Attacco al dolore

- Innalzando e normalizzando il livello di soglia del nocicettore. (**Fans**)
- Bloccando l'afferenza nocicettiva nel suo percorso dalla periferia al talamo in maniera transitoria (anestetici locali) o definitiva (**sostanze neurolitiche**)
- Ripristinando o rinforzando l'attività dei sistemi di analgesia endogena, a tutti i livelli, con farmaci in grado di mimare o sostituire i neurotrasmettitori endogeni inibitori (**gabaergici, serotoninergici, oppioidi**)
- Abolendo o riducendo la sensibilità del sistema della coscienza agli stimoli nocicettivi (**barbiturici e/o narcotici gassosi o endovenosi**)

SCALA DI TRATTAMENTO DEL DOLORE



Tecniche antalgiche e livelli d'azione



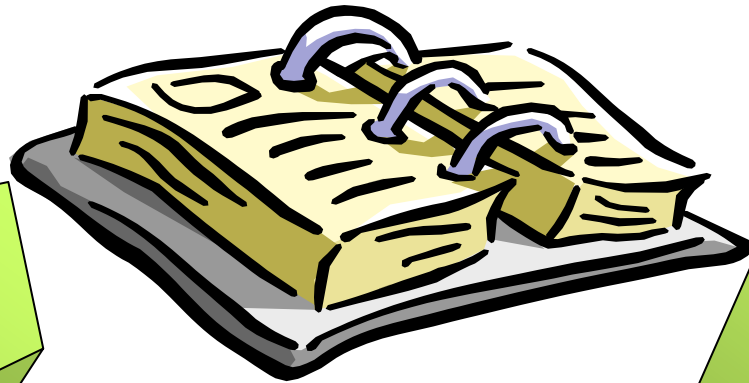
Effetti collaterali degli oppioidi

- ✦ paziente-dipendenti
- ✦ per interazioni farmacologiche
- ✦ dose-dipendenti
- ✦ bassa responsività

Farmaci
sintomatici

Via di
somministrazione
alternativa

Misure
generali



Oppioide
alternativo



DIPENDENZA FISICA

E' uno stato di adattamento che si manifesta con crisi di astinenza farmaco-classe specifica che possono scatenarsi in seguito a:

- **Sospensione brusca**
- **Rapida diminuzione della dose**
- **Somministrazione di un antagonista**



DIPENDENZA FISICA

Non è specifica per gli oppioidi

Si può manifestare in seguito all'uso di numerosi farmaci quali:

1. β -bloccanti
2. α_2 -antagonisti
3. Corticosteroidi
4. Antidepressivi





TOLLERANZA

E' uno stato di adattamento nel quale l'esposizione al farmaco induce modificazioni tali da dare la diminuzione di uno o più degli effetti del farmaco stesso.

TOLLERANZA

*necessità di aumentare
la dose per mantenere
l'effetto analgesico*

Tolleranza agli effetti collaterali

- Farmaco utilizzato: la morfina induce tolleranza più del metadone e del fentanyl**
- Via di somministrazione:la via orale e quella intratecale sono più a rischio**
- Modalità di somministrazione: la somministrazione in continuo induce più facilmente tolleranza**

Astinenza da oppiacei

- **Sindrome intensa e di lunga durata (6-12 h dopo ultima dose, picco dopo 2-3 giorni, risoluzione in 7-10 giorni)**
- **Umore disforico**
- **Nausea / Vomito**
- **Dolorabilità muscolare, crampi**
- **Rinorrea, lacrimazione**
- **Midriasi, piloerezione, sudorazione**
- **Diarrea**
- **Sbadigli**
- **Febbre**
- **Insonnia**





Astinenza da oppiacei

Nel caso della **petidina** la Sindrome da Astinenza si attenua entro le **24 ore**, mentre con il **metadone** raggiunge la massima intensità dopo vari giorni e può protrarsi anche per **2 settimane**. La più lenta regressione della Sindrome da Astinenza da metadone si associa ad una minore intensità della sintomatologia; per tale motivo questo farmaco è usato nella disintossicazione degli eroinomani.



Astinenza da oppiacei

Dopo l'impiego degli oppioidi si avrà un legame al recettore con l'**inibizione dell' adenilato ciclasi**, **riduzione di AMPciclico** e della **proteinkinasi A** con **riduzione** della attività della **tirosina idrossilasi**, enzima indispensabile per la produzione degli ormoni adrenalina e catecolamine.

L'organismo cerca di compensare questo deficit di tirosina idrossilasi e nel cronico (tossicodipendente) si adegua la produzione di AMPc ed aumenta anche il livello di catecolamine.

Ecco perchè in terapia è utile nel trattamento dell'astinenza l'impiego di clonidina, che è un bloccante delle catecolamine (s.del "could turkey" o del tacchino freddo).

TERAPIA SOSTITUTIVA

La **dipendenza** da oppiacei **lieve** (quale può insorgere in soggetti che abbiano usato analgesici oppioidi per lungo tempo) può essere trattata riducendo la dose di narcotico gradualmente, sostituendolo con un oppiaceo debole (p. es., il **propossifene napsilato**) oppure usando le **benzodiazepine** (che non hanno tolleranza crociata con gli oppiacei) a dosi scalari.

TERAPIA SOSTITUTIVA

Per prevenire sintomi da astinenza è opportuno ridurre progressivamente la posologia (ogni 2 giorni, per 3-4 settimane), fino a raggiungere la dose di **morfina** equivalente a **10-15 mg/die/parenterale**, oppure **60 mg/die/orale**. Dopo 2 giorni, sospendere il trattamento. La somministrazione contemporanea di **clonidina** (cp **0,150 mg; 0,2-0,4 mg/die**) riduce eventuali disagi dipendenti dall'azione noradrenergica.

La dipendenza psicologica (nota anche come 'addiction') è invece una eventualità molto improbabile: 1/3000. Si manifesta con comportamento ossessivo e incontrollato, finalizzato alla ricerca continua del farmaco, tipico dei tossicodipendenti.

TERAPIA SOSTITUTIVA

Metadone: emivita lunga e proprietà sedative meno marcate.

Somministrato per via orale nella quantità minima (in genere, **30 mg/die**) sufficiente a prevenire i segni gravi di astinenza, ma non necessariamente tutti i segni.

Dosi più alte vanno somministrate soltanto quando si osservano segni fisici di astinenza. Dosi comprese tra **25 e 45 mg** possono produrre perdita di coscienza se il soggetto non ha sviluppato tolleranza.

Una volta stabilita la dose adeguata, essa va ridotta progressivamente di non più del 20% al giorno. A questo punto i pazienti in genere si arrabbiano e spesso chiedono altri farmaci.

Le manifestazioni acute di astinenza scompaiono di solito entro 7-10 gg, ma i pazienti lamentano spesso debolezza, insonnia e una grave ansia pervasiva per diversi mesi.

Il **cloralio idrato**, da 500 a 1000 mg/die PO, può migliorare il sonno. Per un periodo fino a 6 mesi possono persistere effetti metabolici e psicologici minori dell'astinenza.

TERAPIA SOSTITUTIVA

Il farmaco adrenergico centrale **clonidina** è in grado di bloccare quasi tutti i segni dell'astinenza da oppiacei.

Probabilmente riduce la dismissione adrenergica centrale secondaria alla stimolazione dei recettori centrali.

Tuttavia la clonidina causa ipotensione e sonnolenza e la sua sospensione può portare rapidamente all'insorgenza di agitazione, insonnia, irritabilità, tachicardia e cefalea.

La clonidina può essere utile alla sospensione dell'eroina o del metadone prima dell'inizio di un trattamento orale con **naltrexone** (un antagonista degli oppiacei con biodisponibilità orale).

Anche l'agonista-antagonista degli oppiacei **buprenorfina** è stato usato con successo nella sospensione. Tale farmaco blocca i recettori, interferisce con l'uso dell'eroina e fornisce un lieve effetto oppioide che può motivarne l'uso continuativo. Può essere venduta come compressa sublinguale.

Astinenza da metadone

La sindrome da astinenza indotta dal metadone è simile a quella da eroina, ma il suo inizio è più graduale e ritardato e inizia da 36 a 72 h dopo la sospensione della sostanza. Spesso si lamentano dolori muscolari profondi ("dolori alle ossa").

Lo svezzamento dal metadone per i tossicodipendenti che hanno seguito un programma di mantenimento con tale sostanza può risultare particolarmente difficile, poiché la dose di metadone raggiunta può essere maggiore di 100 mg/die.

Generalmente la disintossicazione va iniziata riducendo la dose a **60 mg/die** per diverse settimane prima di tentare una disintossicazione completa. La **clonidina** può essere particolarmente utile come adiuvante nello svezzamento da metadone.

Side Effects and Risks of Opioid Use for Chronic Pain

Patient Education

Here are important things to know about taking opioids:

- **Take your medication exactly as prescribed. If you have questions, call your doctor or pharmacy.**
- **Tell your doctor and pharmacist all the prescription and over-the-counter medicines you take.**
- **Do NOT drink alcohol, use illegal drugs, or take sleep aids or muscle relaxants with opioids unless approved by your doctor.**
- **Never take medications that are not prescribed to you.**
- **If an overdose happens, call 911 immediately.**

Effetti collaterali indotti dagli oppioidi in fase di induzione o di aumento di dose

- Nausea/vomito
- Sedazione/sonnolenza
- Secchezza delle fauci
- Stipsi
- Prurito

Effetti indotti dagli oppioidi in fase di mantenimento

- Stipsi
- Secchezza delle fauci
- Ritenzione urinaria

Effetti neurotossici

- sedazione
- allucinazioni
- iperalgesia, allodinia
- mioclono
- alterazioni cognitive
- disforia
- depressione respiratoria
- miosi

Sintomi causati da comorbidità o da altri farmaci che possono simulare tossicità da oppioidi

Evento avverso

Comorbidità/Effetti indotti da altri farmaci

CONFUSIONE MENTALE

METASTASI ALK SNC

TURBE COGNITIVE

ALTERAZIONI METABOLICHE
DISIDRATAZIONE/DISIONIA
ISUFF. RENALE/EPATICA
SEPSI
FARMACI ATTIVI SUL SNC

NAUSEA, VOMITO

IPERTENSIONE ENDOCRANICA
INSUFF. RENALE/EPATICA
IPERCALCEMIA
OCCLUSIONE INTESTINALE
CHEMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA

STIPSI

FARMACI: CALCIOANTAGONISTI,
TRICICLICI, ALCALOIDI

Fasi soggette a
possibili interazioni

ASSORBIMENT

O

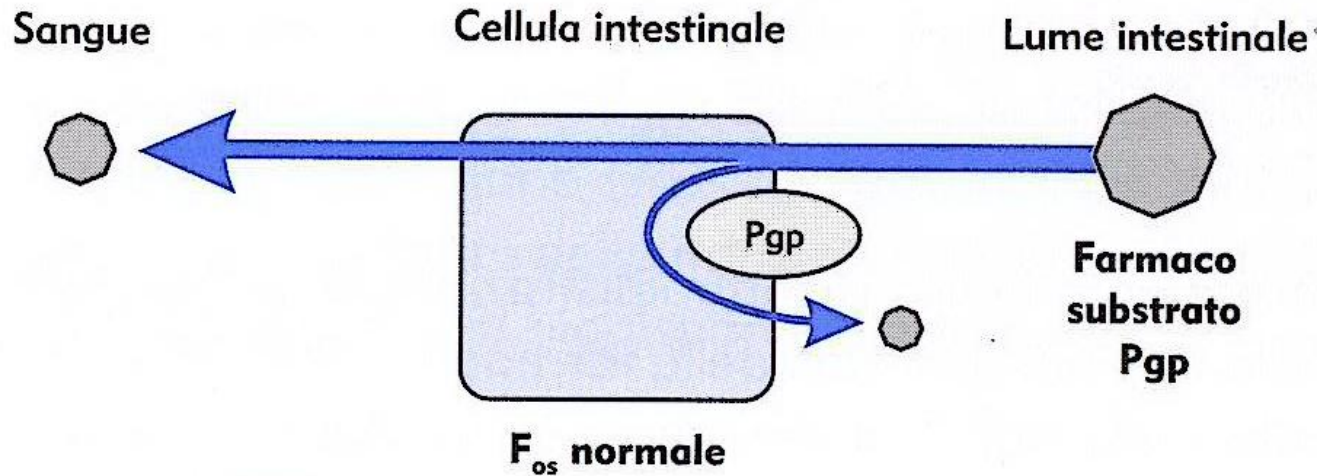
TRASPORTO
RECCETTOR

F

METABOLISMO
ELIMINAZION

E

Pgp ATTIVA A LIVELLO INTESTINALE



bile insorgenza di una ADR di tipo A.^{2,36,101,140,176} La P-gp è codificata dal gene ABCB 1 (MDR 1, multidrug resistance 1) e la sua espressione mostra pronunciate differenze interindividuali che potrebbero portare alla comparsa di reazioni avverse anche in assenza di interazione.

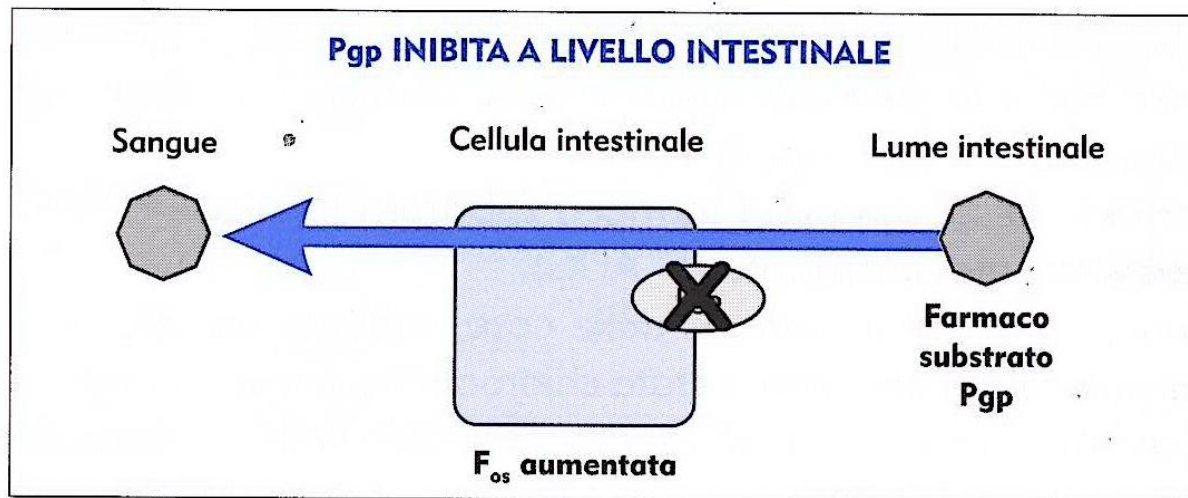
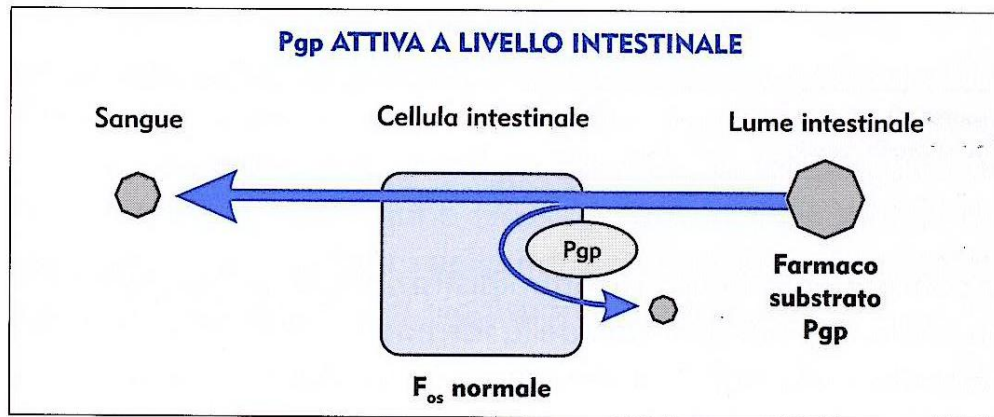


Figura 17
Pgp a livello intestinale

Tabella VII

Esempi di farmaci che sono "substrati" della glicoproteina P170 (Pgp)

Analgesici

Antibiotici

Antidepressivi

Antiepilettici

Antitumorali

Antivirali

Calcio-antagonisti

Glicosidi

Inibitori di pompa protonica

Immunosoppressori

Tabella VIII

Esempi di farmaci che sono "inibitori" dell'attività della glicoproteina P170 (Pgp)

Antiaritmici

Antibiotici

Antidepressivi

Antifungini

Antitumorali

Inibitori della pompa protonica

Altri

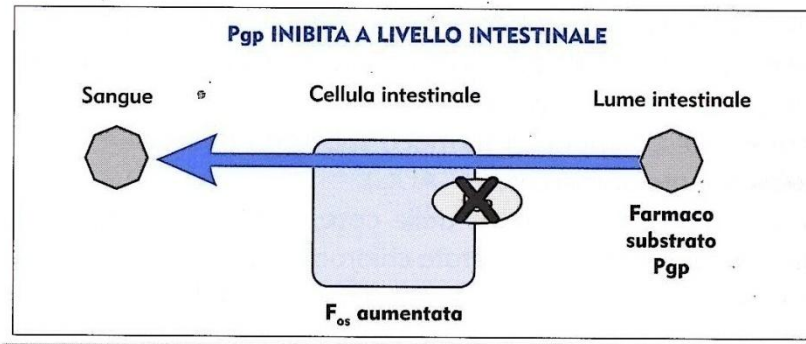


Figura 17

Pgp a livello intestinale

Fasi soggette a
possibili interazioni

ASSORBIMENT

o

TRASPORTO

RECETTOR

o

METABOLISMO
ELIMINAZION

E

8. *Non deve essere legato in maniera significativa alle proteine plasmatiche*

		% di legame	
	Idromorfone	8%	
	Tramadolo	20%	
	Tapentadolo	20%	
	Morfina	35%	
	Ossicodone	45%	
	Fentanil	85%	
	Buprenorfina	96%	

il potenziale per eventi clinicamente significativi
è aumentato dalle seguenti condizioni:

- alto legame con le proteine plasmatiche
 - ridotto volume di distribuzione
 - basso indice terapeutico
 - lento ritmo di eliminazione

Fasi soggette a
possibili interazioni

ASSORBIMENT

o

TRASPORTO
RECETTOR

o

METABOLISMO

ELIMINAZION

E

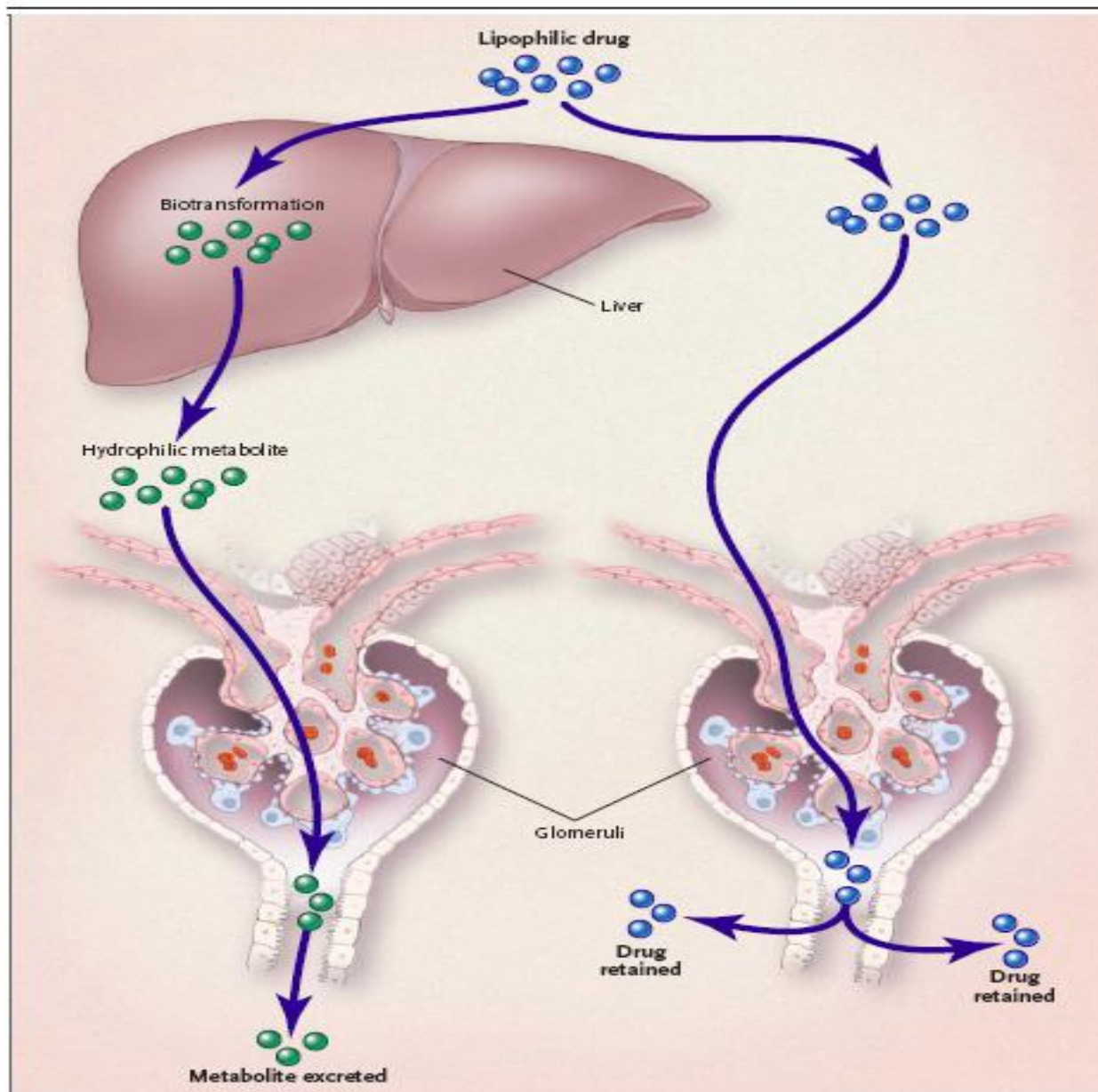


Figure 1. The Effect of Drug Metabolism on Excretion.

Lipophilic (or fat-soluble) drugs are metabolized to form relatively more hydrophilic (or water-soluble) metabolites than the parent drug, and these metabolites are thus more easily excreted.

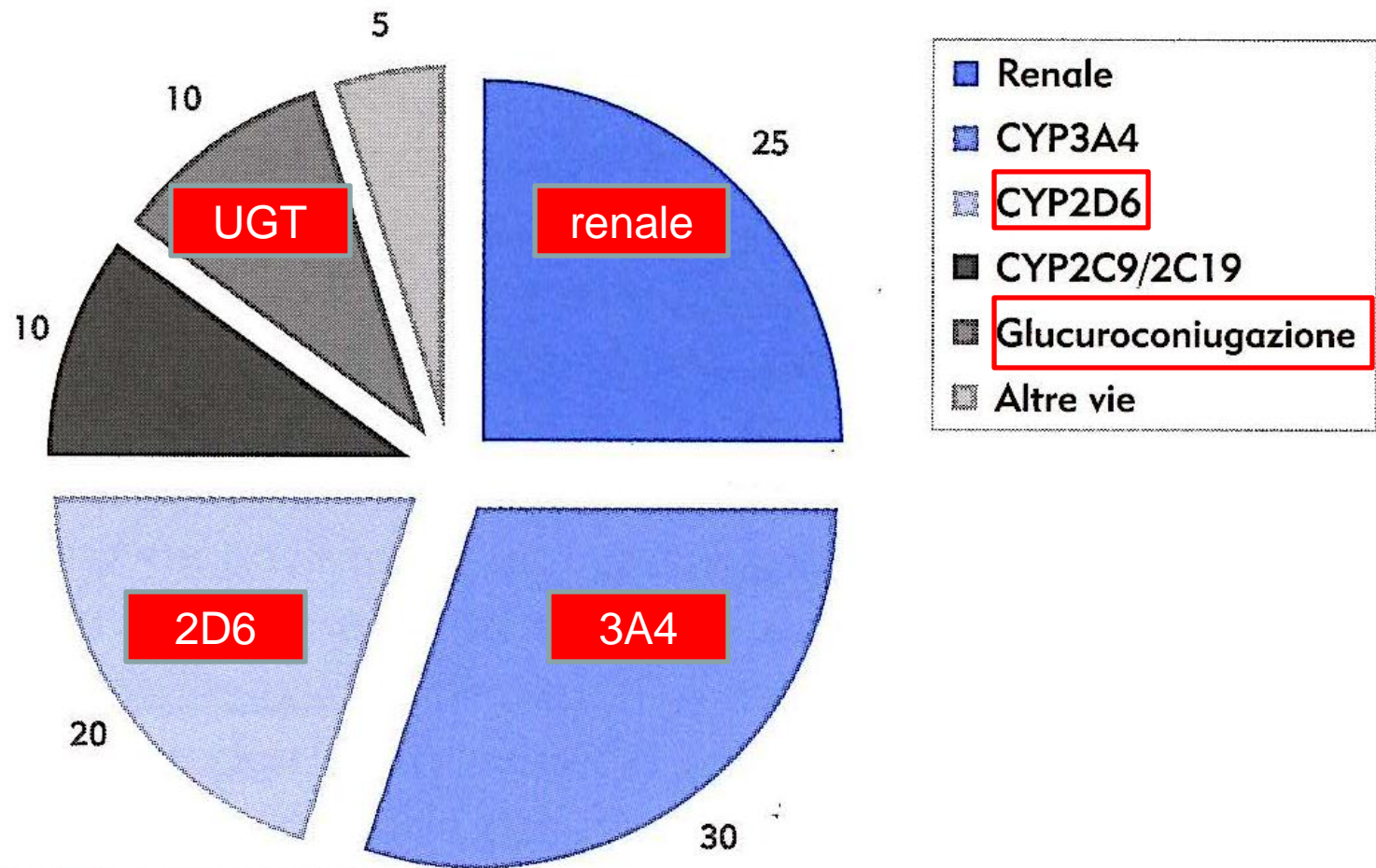
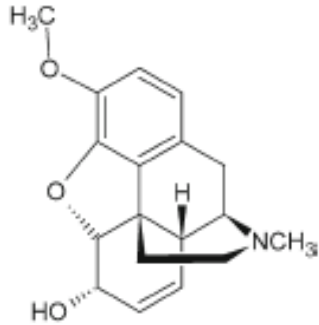


Figura 7

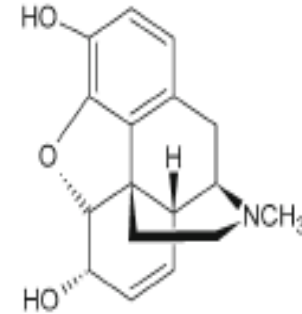
Incidenza (%) delle principali vie di eliminazione dei farmaci

Il rischio di interazioni tra farmaci con l'uso di oppiacei è determinato largamente dal sistema enzimatico che metabolizza quel dato oppiaceo

Codeine

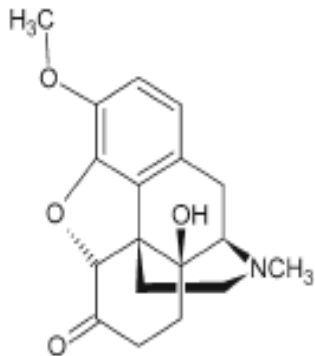


Morphine

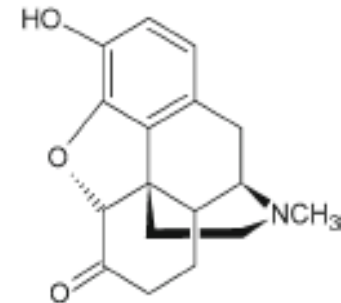


de-alchilazione ***glucuronidazione***

Oxycodone



Hydromorphone



Opioid Metabolites

Jörn Lötsch, MD, PhD

*Pharmazentrum Frankfurt, Institute of Clinical Pharmacology, Johann Wolfgang Goethe-University
Hospital, Frankfurt, Germany*

Opioid Metabolism

HOWARD S. SMITH, MD

TABLE 1. Metabolic Pathway/Enzyme Involvement

Opioid	Phase 1 metabolism	Phase 2 metabolism	Comment
Morphine ¹²	None	Glucuronidation via UGT2B7	
Codeine ¹³	CYP2D6	None	
Hydrocodone ¹⁴	CYP2D6	None	One of the metabolites of hydrocodone is hydromorphone, which undergoes phase 2 glucuronidation
Oxycodone ¹¹	CYP3A4 CYP2D6	None	Oxycodone produces a small amount of oxymorphone, which must undergo subsequent metabolism via glucuronidation
Methadone ¹⁵	CYP3A4 CYP2B6 CYP2C8 CYP2C19 CYP2D6 CYP2C9	None	CYP3A4 and CYP2B6 are the primary enzymes involved in methadone metabolism; other enzymes play a relatively minor role
Tramadol ¹⁶	CYP3A4 CYP2D6	None	
Fentanyl ¹⁰	CYP3A4	None	
Hydromorphone ¹⁷	None	Glucuronidation via UGT2B7	
Oxymorphone ¹⁸	None	Glucuronidation via UGT2B7	

CYP = cytochrome P450; UGT2B7 = uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7.

Polimorfismi del CYP2D6

100 varianti alleliche identificate

10%-40%



metabolizzatori lenti

due alleli con funzionalità
assente o ridotta (PM, IM)

metabolizzatori estensivi

EM

40%-60%



4% - 7%

metabolizzatori ultrarapidi

portatori di copie alleliche funzionali multiple o con promoter mutato (UM)



VARIABILITA' GENETICA

INTERAZIONI
METABOLICHE

Risposta attesa

Eventi
overoi

Interferenza con
terapie
specifiche

VARIABILITA' GENETICA

INTERAZIONI
METABOLICHE

Risposta attesa

Eventi

Interferenza con
terapie
specifiche

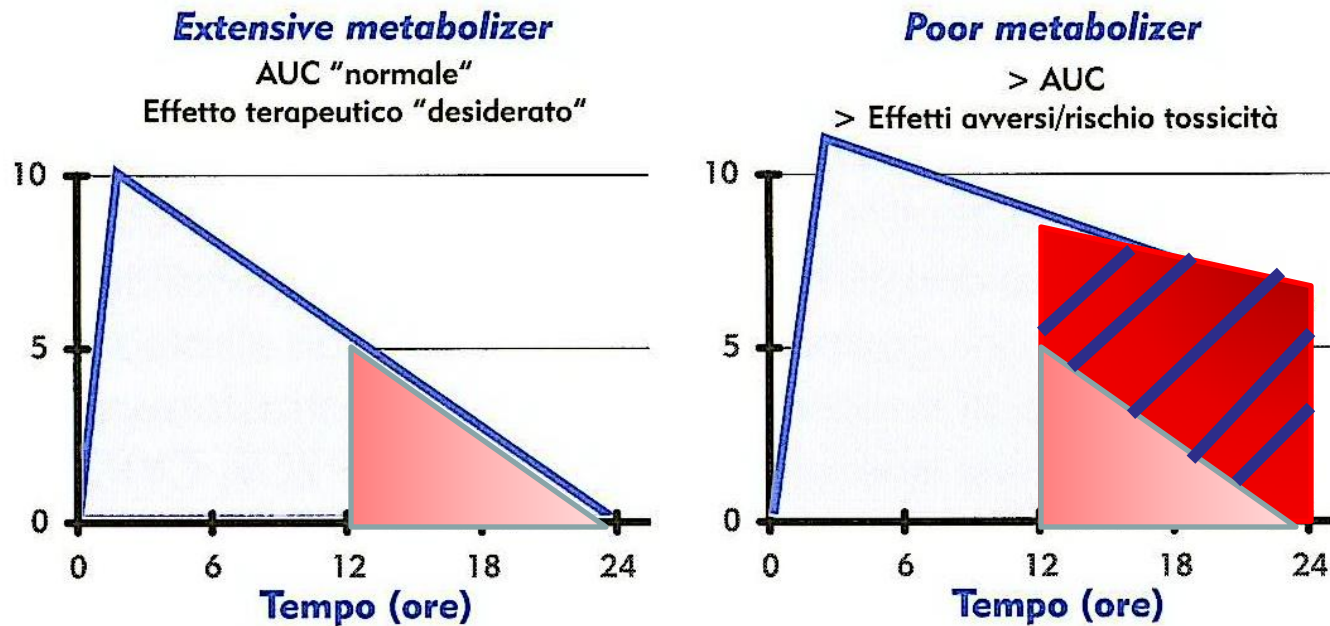


Figura 21

Metabolismo polimorfico e variabilità di esposizione a dose standard

VARIABILITA' GENETICA

INTERAZIONI
METABOLICHE

Risposta attesa

Eventi
adversari

Interferenza con
terapie
specifiche



A clinical
guide to

OPIOID ANALGESIA

Drug metabolism and potential interactions



I pazienti possono perdere i normali livelli di
attività enzimatica a metabolizzare i farmaci al
ritmo atteso a causa di fattori genetici,
insufficienza epatica severa
o per competizione con altri farmaci

Russell K. Portenoy, MD

Perry G. Fine, MD

Interazioni farmacocinetiche di considerevole rilevanza clinica si possono verificare ogni qualvolta l'attività delle varie isoforme del CYP450 si modifichi per effetto di sostanze che riducano o aumentino l'efficienza del sistema metabolizzante. Tali sostanze vengono definite, rispettivamente, "inibitori" e "induttori" enzimatici.

Opioid Metabolism and Effects of Cytochrome P450

Gregory L. Holmquist, PharmD

Group Health, Seattle, Washington, Palliative Care Strategies, Bothell, Washington, USA

In relazione al Citocromo, possono comportarsi:

- da substrato e venir metabolizzato da quello specifico enzima
- inibitore e ridurre fino ad annullare l' attività enzimatica dell' enzima, con aumento eccessivo dei livelli ematici del farmaco substrato
- induttore e determinare una più veloce metabolizzazione con riduzione in tempi rapidi dei livelli del farmaco substrato.

- Time course is difficult to predict. Can be affected by drug half-lives and enzyme turnover.

VARIABILITA' GENETICA

INTERAZIONI
METABOLICHE

Risposta attesa

Eventi

Interferenza con
terapie
specifiche

2.2 | Il sistema microsomiale del citocromo P450 (CYP)

Il citocromo P450 (CYP) è il principale sistema enzimatico responsabile del metabolismo ossidativo dei farmaci a livello epatico. Esso rappresenta la più rilevante via di eliminazione di farmaci dall'organismo, nonché la principale "causa" di interazioni farmacocinetiche in corso di politerapia.

Opioid Metabolism

HOWARD S. SMITH, MD

FACTORS INFLUENCING OPIOID METABOLISM

METABOLIC PATHWAYS

Opioids undergo phase 1 metabolism by the CYP pathway, phase 2 metabolism by conjugation, or both. Phase 1 metabolism of opioids mainly involves the CYP3A4 and CYP2D6 enzymes. The CYP3A4 enzyme metabolizes more than 50% of all drugs; consequently, opioids metabolized by this enzyme have a high risk of drug-drug interactions. The CYP2D6 enzyme metabolizes fewer drugs and therefore is associated with an intermediate risk of drug-drug interactions. Drugs that undergo phase 2 conjugation, and therefore have little or no involvement with the CYP system, have minimal interaction potential.

Genotipizzazione CYP2D6

61 pain patients.

CYP2D6 genotyping (*3, *4, *5, *6, *7, *8 and gene duplication)

Steady-state plasma concentrations of methadone, oxycodone, hydrocodone and tramadol

54% EM, 41% IM, 5% PM

PM highest steady-state drug concentrations

Tolerability

80% of pts reporting ADR also had impaired CYP2D6 metabolism.

20% with ADR had other cofactors (i.e., drug-drug interactions)

TABLE 2. Cytochrome P450 3A4 Substrates, Inhibitors, and Inducers

Substrates			Inhibitors			Inducers
<i>CCBs</i>	<i>Other psychiatric drugs</i>	<i>Antiretroviral agents</i>	<i>CCBs</i>	<i>Antibiotics</i>	<i>Chemotherapeutic agents</i>	<i>Statins</i>
Amlodipine	Aripiprazole	Indinavir	Amlodipine	Ciprofloxacin	4- <i>Ipomeanol</i>	Atorvastatin
Diltiazem	Bromocriptine	Lopinavir	Diltiazem	Clarithromycin	Imatinib	Fluvastatin
Felodipine	Buspirone	Nelfinavir	Felodipine	Erythromycin	Irinotecan	Lovastatin
Nicardipine	Carbamazepine	Nevirapine	Nicardipine	Josamycin	Tamoxifen	Simvastatin
Nifedipine	Donepezil	Ritonavir	Nifedipine	Norfloracin	<i>Hormonal therapies</i>	<i>Antiretroviral agents</i>
Verapamil	Haloperidol	Saquinavir	Verapamil	Oleandomycin	Ethinyl estradiol	Efavirenz
<i>Statins</i>	Mirtazapine	Tipranavir	<i>Statin</i>	Roxithromycin	Levonorgestrel	Lopinavir
Atorvastatin	Nefazodone	<i>Chemotherapeutic agents</i>	Simvastatin	Telithromycin	Raloxifene	Nevirapine
Lovastatin	Pimozide	Cyclophosphamide	<i>Antiarrhythmic agents</i>	<i>Azole antifungal agents</i>	<i>Other drugs</i>	<i>Hypnotic agent</i>
Simvastatin	Reboxetine	Docetaxel	Amiodarone	Clotrimazole	Cimetidine	Pentobarbital
<i>Other cardiovascular agents</i>	Risperidone	Doxorubicin	Quinidine	Fluconazole	Disulfiram	<i>Anticonvulsant agents</i>
Amiodarone	Valproate	Etoposide	<i>Phosphodiesterase inhibitor</i>	Itraconazole	Methyl-prednisolone	Carbamazepine
Digoxin	Venlafaxine	Gefitinib	Tadalafil	Ketoconazole	Phenelzine	Oxcarbazepine
Ivabradine	Ziprasidone	Ifosfamide	<i>Psychiatric drugs</i>	Miconazole	<i>Foods</i>	Phenobarbital
Quinidine	<i>Sleep aids</i>	Paclitaxel	Bromocriptine	Voriconazole	<i>Bergamottin</i> (grapefruit juice)	Phenytoin
Warfarin	Zolpidem	Tamoxifen	Clonazepam	<i>Antiretroviral agents</i>	Star fruit	Primidone
<i>Phosphodiesterase inhibitors</i>	Zopiclone	Teniposide	Desipramine	Amprenavir		Valproic acid
Sildenafil	<i>Antibiotics</i>	Vinblastine	Fluoxetine	Atazanavir		<i>Food</i>
Tadalafil	Azithromycin	Vindesine	Fluvoxamine	Delavirdine		Cafestol (caffeine)
<i>Benzodiazepines</i>	Erythromycin	<i>Hormonal therapies</i>	Haloperidol	Efavirenz		
Alprazolam	Oleandomycin	Estradiol	Nefazodone	Indinavir		
Clonazepam	<i>Azole antifungal agents</i>	Ethinyl estradiol	Norclomipramine	Lopinavir		
Flunitrazepam	Itraconazole	Levonorgestrel	Nortriptyline	Ritonavir		
Midazolam	Ketoconazole	Raloxifene	Sertraline	Nelfinavir		
Triazolam		Testosterone		Nevirapine		
<i>SSRIs</i>				Saquinavir		
Citalopram				Tipranavir		
Fluoxetine						

TABLE 3. Cytochrome P450 2D6 Substrates, Inhibitors, and Inducers

Substrates		Inhibitors		Inducers
<i>Antiarrhythmic agents</i>	<i>SSRIs</i>	<i>Antiarrhythmic agents</i>	<i>Antihistamine</i>	<i>Antibiotic</i>
Encainide	Fluoxetine	Amiodarone	Chlorpheniramine	Rifampin
Flecainide	Fluvoxamine	Quinidine	<i>Histamine H₁ receptor antagonists</i>	<i>Glucocorticoid</i>
Lidocaine	Paroxetine	<i>Antipsychotic agents</i>	Cimetidine	<u>Dexamethasone</u>
Mexiletine	<i>Tricyclics</i>	Chlorpromazine	Ranitidine	
Propafenone	Amitriptyline	Reduced haloperidol	<i>Other drugs</i>	
Sparteine	Amoxapine	Levomepromazine	<u>Celecoxib</u>	
<i>β-Blockers</i>	Clomipramine	<i>SNRI</i>	Doxorubicin	
Alprenolol	Desipramine	Duloxetine	Ritonavir	
Carvedilol	Doxepin	<i>SSRIs</i>	Terbinafine	
Metoprolol	Imipramine	Citalopram		
Propranolol	Nortriptyline	Escitalopram		
Timolol	<i>Other drugs</i>	Fluoxetine		
<i>Antipsychotic agents</i>	Amphetamine	Paroxetine		
Aripiprazole	Chlorpheniramine	Sertraline		
Haloperidol	Debrisoquine	<i>Tricyclic</i>		
Perphenazine	Dextromethorphan	Clomipramine		
Risperidone	<i>Histamine H₁ receptor antagonists</i>	<i>Other antidepressant/antianxiolytic agents</i>		
Thioridazine	Metoclopramide	Bupropion		
Zuclopendixol	Phenformin	Moclobemide		
<i>SNRIs</i>	Tamoxifen			
Duloxetine				
Venlafaxine				

SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.
 From Indiana University School of Medicine,²⁸ with permission.

Potential for drug interactions involving cytochrome P450 in patients attending palliative day care centres: a multicentre audit

A. Wilcock, J. Thomas, J. Frisby, M. Webster, V. Keeley,¹ G. Finn,² K. Fossey,² B. Wee,³ J. Beale³ & M. S. Lennard⁴

- (i) Interazioni clinicamente importanti
- (ii) Interazione potenzialmente importante
- (iii) Interazioni improbabili

British Journal of Clinical Pharmacology

Il 77% dei pazienti riceveva da 2 a più farmaci

che erano substrato, inibitori o induttori

di 1 a 5 isoforme di Citocromo

con una media di 4 farmaci per Citocromo per paziente

24 combinazioni erano classificate come clinicamente importanti o potenzialmente clinicamente importanti che riguardavano **34 pazienti** (> 20%)

British Journal of Clinical Pharmacology

.., delle 24 interazioni tra farmaci clinicamente importanti o potenzialmente clinicamente importanti sui CYP, la metà era associata con **Corticosteroidi** e un quarto con analgesici, segnatamente **Codeina ed Ossicodone**

Pharmacokinetics and Metabolic Drug Interactions

Sorin E. Leucuta* and Laurian Vlase

.., la frequenza delle Adverse Drug Reactions
(ADRs) aumenta in maniera esponenziale quando il
paziente assume 4 o più medicinali

Farmaci metabolizzati da CYP 2D6

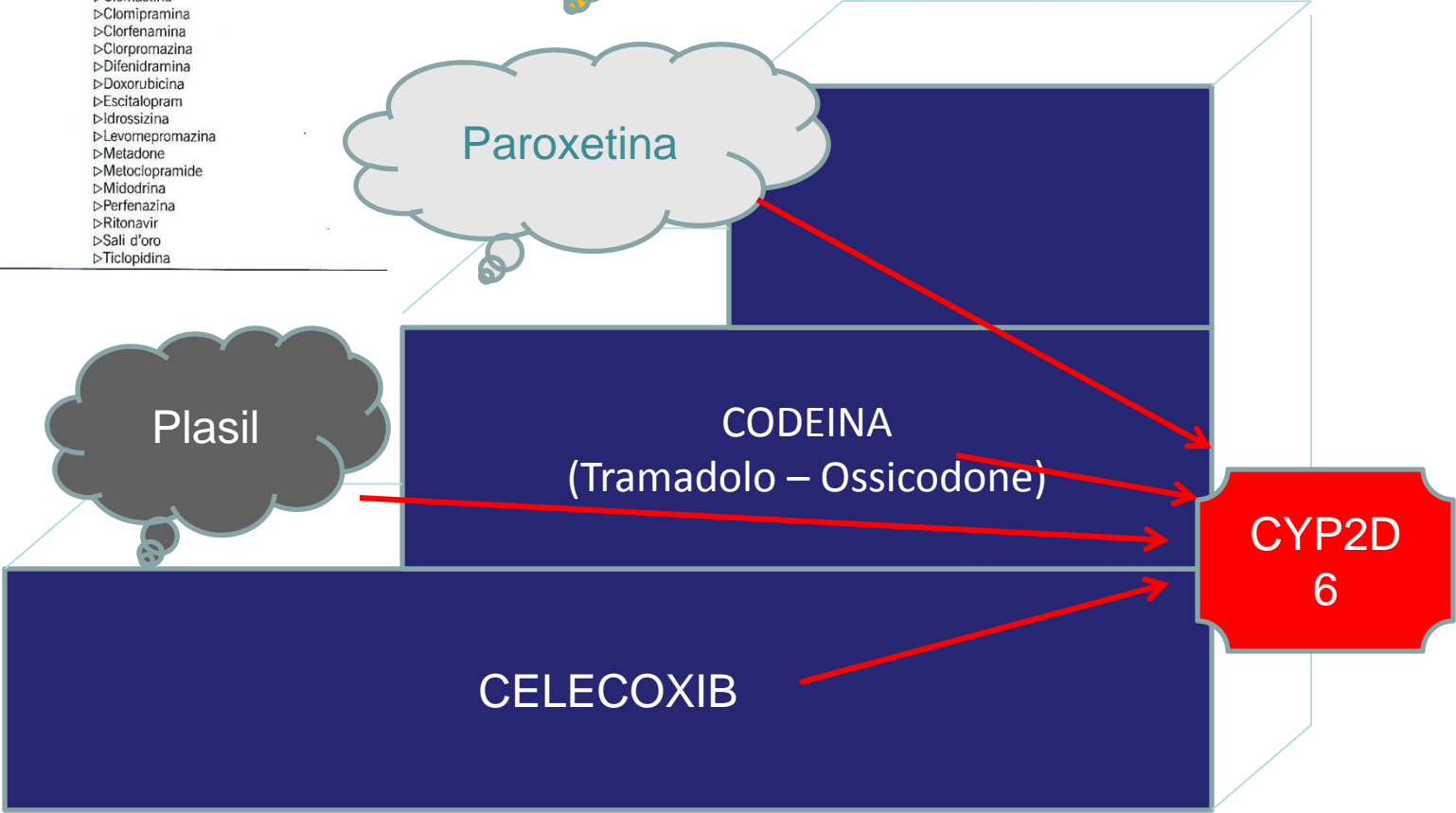
Substrati	Inibitori*	Induttori
Betabloccanti	Antipsicotici	▷Bupropione ▷Chinidina
Carvedilolo	Aloperidolo	Desametasone Rifampicina
S-Metoprololo	Perfenazina	
Nebivololo	Clorpromazina	
Propranololo	Risperidone	
Timololo	Tioridazina	
Antidepressivi	Zuclopentixolo	
Amitriptilina	Miscellanei	▷Amiodarone ▷Cimetidina
Clomipramina	Aripiprazolo	▷Sertralina
Desipramina	Alomoxetina	▷Aloperidolo
Duloxetina	Clorfenamina	▷Altri antistaminici anti-H ₁
Fluoxetina	Codeina	▷Celecoxib
Fluvoxamina	Destrometorfano	▷Cinacalcet
Imipramina	Fenformina	▷Citalopram
Nortriptilina	Flecainide	▷Clemastina
Paroxetina	Lidocaina	▷Clomipramina
Venlafaxina	Metoclopramide	▷Clorfenamina
	Mexiletina	▷Clorpromazina
	Ondansetron	▷Difenidramina
	Ossicodone	▷Doxorubicina
	Prometazina	▷Escitalopram
	Propafenone	▷Idrossizina
	Tamoxifene	▷Levomopromazina
	Tramadolo	▷Metadone
		▷Metoclopramide
		▷Midodrina
		▷Perfenazina
		▷Ritonavir
		▷Sali d'oro
		▷Ticlopidina

Anti-Aritmico

Beta-Bloccante

Paroxetina

Plasil



VARIABILITA' GENETICA

INTERAZIONI
METABOLICHE

Risposta attesa

Eventi

Interferenza con
terapie
specifiche

INTERAZIONI DEI PRINCIPALI FARMACI UTILIZZATI IN MEDICINA INTERNA E/O ONCOLOGIA CON GLI ANALGESICI OPPIACEI ORALI

Terapia	CYP2D6	CYP3A4	Somministrato contemporaneamente a			
			Codeina ^{1,3,8}	Tramadolo ^{2,3}	Ossicodone ^{1,3}	Idromorfone ³
Antifettiva						
Claritromicina ⁴		●	●	●	●	●
Eritromicina ⁴		●	●	●	●	●
Itraconazolo ⁴		●	●	●	●	●
Ketoconazolo ⁴		●	●	●	●	●
Antineoplastica						
Anastrozolo ²⁰		●	●	●	●	●
Busulfan ⁴		●	●	●	●	●
Ciclofosfamida ²¹		●	●	●	●	●
Docetaxel ⁴		●	●	●	●	●
Doxorubicina ²¹		●	●	●	●	●
Erlotinib ⁴		●	●	●	●	●
Etoposide ²²		●	●	●	●	●
Gefitinib ⁴		●	●	●	●	●
Imatinib ²³		●	●	●	●	●
Irinotecan ⁴		●	●	●	●	●
Lapatinib ¹⁹		●	●	●	●	●
Sorafenib ²⁴		●	●	●	●	●
Sunitinib ²⁵		●	●	●	●	●
Paclitaxel ^{4,21}		●	●	●	●	●
Tamoxifene ^{21,23,26,27}	●	●	●	●	●	●
Vinblastina ²¹		●	●	●	●	●
Vinorelbina ²⁸		●	●	●	●	●

● Inibitore isoenzima ● Substrato isoenzima ● Nessuna interazione ● Possibile interazione ● Interazione altamente probabile

Opioid Metabolism

HOWARD S. SMITH, MD

Understanding the metabolism of opioids is of great practical importance to primary care clinicians. Opioid metabolism is a vital safety consideration in older and medically complicated patients, who may be taking multiple medications and may have inflammation, impaired renal and hepatic function, and impaired immunity. Chronic pain, such

Opioid Metabolism

HOWARD S. SMITH, MD

CLINICAL IMPLICATIONS OF METABOLIC PATHWAYS

which undergo glucuronidation. In patients prescribed complicated treatment regimens, physicians may consider initiating treatment with an opioid that is not metabolized by the CYP system. However, interactions between opioids

REVIEW ARTICLE

Role of active metabolites in the use of opioids

Janet K. Coller • Lona L. Christrup •
Andrew A. Somogyi

Gli oppiacei hanno
metaboliti attivi che possono diventare clinicamente
importanti, per esempio in caso di patologie, interazioni tra
farmaci e polimorfismi genetici degli enzimi
che metabolizzano i farmaci

Table 2 Opioid classification of active metabolites based on clinical relevance

No known or minimal metabolite activity	Active metabolite clinically not important	Active metabolite clinically important
Alfentanil	Buprenorphine	Codeine
Butorphanol	Hydromorphone	Dextropropoxyphene ^a
Fentanyl	Loperamide	Dihydrocodeine
Ketobemidone	Nalbuphine	Diacetylmorphine
Levorphanol	Nalorphine	Hydrocodone
Methadone	Oxymorphone	LAAM
Naloxone		Morphine
Pentazocine		Naltrexone
Remifentanil		Nicomorphine
Sufentanil		Oxycodone
		Pethidine ^b
		Tramadol
		Tilidine

^aCardiotoxic^bNeurotoxic

PeriMed

MEDICINA PERIOPERATORIA

www.perimedweb.it

Editor
Gukdo Fanelli

Criteri di scelta di un oppiaceo

Estratto
2009

Organo ufficiale di:



European Society
of Regional Anesthesia
and Pain Therapy Italian Chapter



Club Italiano
di Anestesiologia Ospedaliera



Società di Anestesia
e Rianimazione Neonatale
e Pediatrica Italiana



Friends of Orthopedic
Anesthesia and Pain

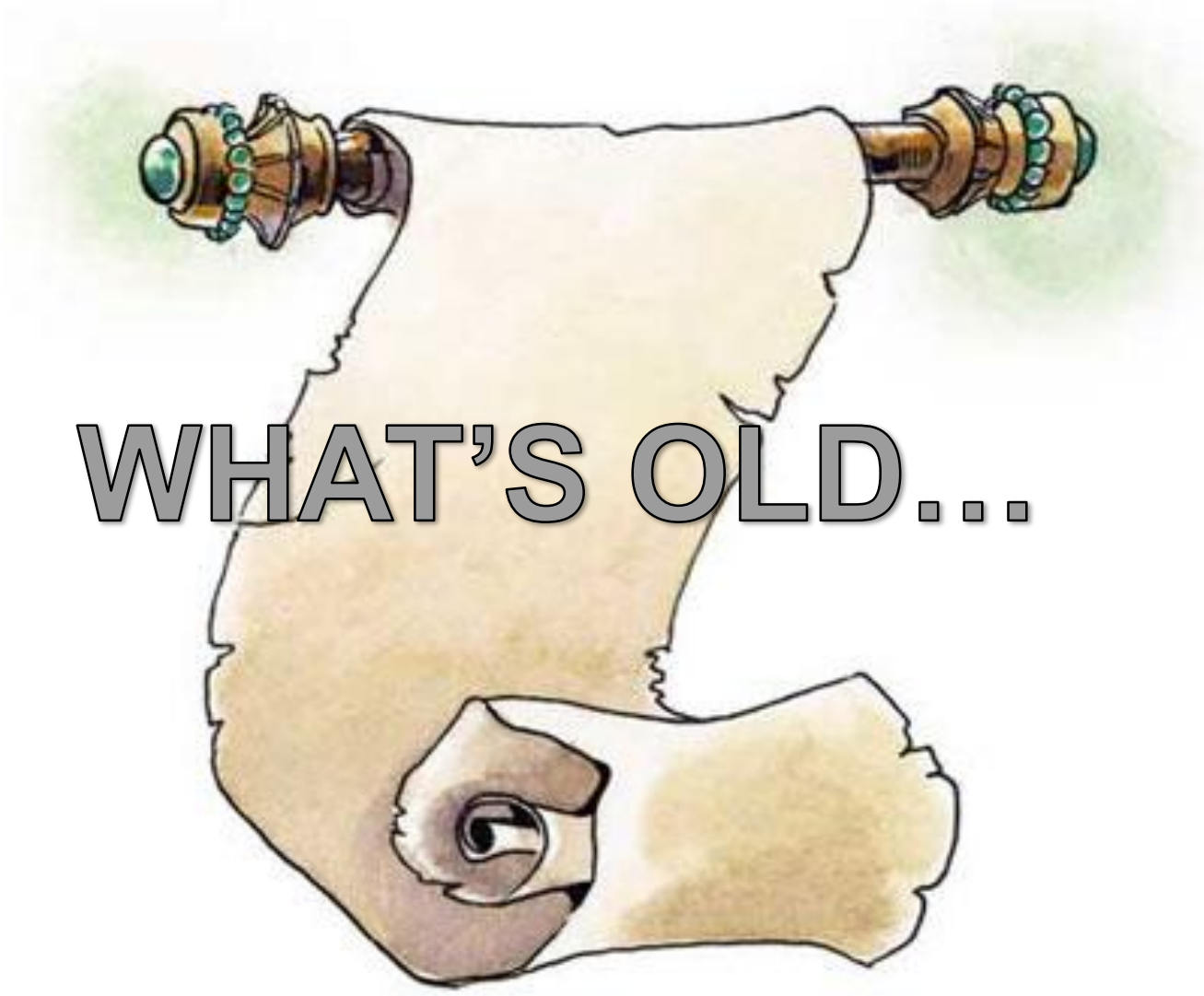
Pain Physician 2008; 11:201-214 • ISSN 1533-3159

Howard S. Smith, MD

Focused Review

Combination Opioid Analgesics

“Although there is no ‘ideal analgesic’, scientists and clinicians alike continue to search for compounds with qualities which may approach the ‘ideal analgesic’. Characteristics of an ‘ideal’ analgesic may include: the agent is a full agonist providing optimal/maximal analgesia for a wide range/variety of pain states (e.g., broad spectrum analgesic activity), it does not exhibit tolerance, it produces no unwanted effects and minimal adverse effects, it has no addictive potential, it does not facilitate pain/hyperalgesia, it has a long duration, it has high oral bioavailability, it is not vulnerable to important drug interactions, it is not significantly bound to plasma proteins, it has no active metabolites, it has linear kinetics, and it is eliminated partly by hydrolysis to an inactive metabolite”.



WHAT'S OLD...

Caratteristiche di un oppioide ideale

- ☀ Agonista puro
- ☀ Attività analgesica ad ampio spettro
- ☀ Ridotto rischio di tolleranza ed effetti collaterali
- ☀ Elevata biodisponibilità
- ☀ Non evoca dolore o iperalgesia
- ☀ Lunga durata
- ☀ Scarso legame proteico
- ☀ Assenza di metaboliti attivi
- ☀ Cinetica lineare

Strategie per il controllo degli effetti collaterali da

oppioidi - 1

Utilizzo farmaci antagonisti degli oppioidi

❖ **utile in situazioni di sovradosaggio (errore posologico) o di accumulo acuto e grave con rischio di depressione respiratoria**

- **grave bradipnea**
- **stato di coscienza obnubilato**
- **miosi**
- **iperidrosi**
- **cianosi**



Strategie per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi - 2

Somministrazione di farmaci sintomatici sugli effetti indesiderati:

- ❖ **Stipsi: incremento dell' idratazione e somministrazione di farmaci lassativi (lassativi osmotici e derivati della senna)**
- ❖ **Nausea/vomito: utilizzo di antiemetici (metoclopramide, aloperidolo, scopolamina, ondansetron)**
- ❖ **Depressione respiratoria: da trattare con naloxone ev (???)**

Strategie per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi - 3

Rotazione degli oppioidi o *switching*: quando ?

- ❖ **Dolore controllato, ma vi sono effetti collaterali intollerabili per il paziente.**
- ❖ **Il dolore non è adeguatamente controllato ed è impossibile aumentare la dose di oppioide a causa degli effetti collaterali.**
- ❖ **Il dolore non è adeguatamente controllato**

perché ?

- ❖ **migliorare il rapporto analgesia/tollerabilità in relazione all'esistenza di una tolleranza crociata incompleta tra i diversi**

Strategie per il controllo degli effetti collaterali da oppioidi - 4

Rotazione degli oppioidi o switching come ?

- ❖ **da un oppioide agonista ad un altro oppioide agonista**
- ❖ **Dose finding a cui inserire il nuovo oppioide:**

EQUIANALGESIA

Le complicanze da trattamento cronico con oppiacei: un falso mito?? Prevenzione o trattamento??



Prevenzione



Trattamento



WHAT'S NEW...
...nuovi scenari??

Table 2 **What prescribers can do to safely and effectively use opioids for CNCP^a**

Opioid treatment agreement

Screen for prior or current substance abuse/misuse (alcohol, illicit drugs, heavy tobacco use)

Screen for depression

Prudent use of random urine drug screening (diversion, nonprescribed drugs)

Do not use concomitant sedative-hypnotics or benzodiazepines

Track pain and function to recognize tolerance and track effectiveness

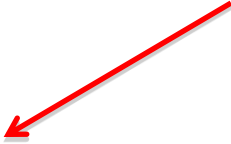
Track daily MED using an online dosing calculator

Seek help if MED reaches 80-120 mg and pain and function have not substantially improved


Use the state Prescription Drug Monitoring Program to monitor all sources of controlled substances

Tapentadolo

Capostipite **MOR-NRI**
(agonista recettori mu-oppioidi e
inibitore della ricaptazione della
noradrenalina)



**Dolore nocicettivo
periferico, con
trasmissione di
input “di
allarme” al cervello**



**Dolore neuropatico
espressione di
lesione nervosa
persistente , può
persistere per lungo
tempo dopo danno
iniziale**



DOLORE CRONICO



Genesi nocicettiva/neuropatica

TAPENTADOLO

A livello spinale ↓ i messaggi ascendenti del dolore attivando i recettori degli oppioidi e inibendo la trasmissione degli stimoli dolorosi.

Inibisce in modo significativo il reuptake della noradrenalina: ↑ dei livelli di noradrenalina nella giunzione sinaptica e l'attivazione dei recettori alfa2 a livello della membrana post-sinaptica.



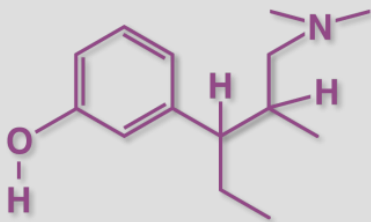
inibizione della trasmissione del dolore al talamo

La sinergia fra le componenti μ e NA spiega sia l'effetto analgesico nei vari tipi di dolore che la migliore tollerabilità/sicurezza dovute al minor "peso" della componente μ -agonista

La bassa affinità per MOR è associata a minori effetti collaterali tipici degli oppioidi senza perdita di efficacia analgesica grazie alla concomitante inibizione della ricaptazione di NA

Clear pharmacokinetic profile

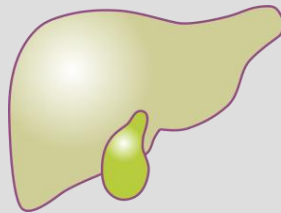
Not a racemate
Not a prodrug



No active metabolites

Efficacy independent of metabolic activation

No accumulation risk of active metabolites



Low interaction potential

Low serum protein binding

No influence on the CYP enzyme system



Tapentadol is an easy to use analgesic with a low interaction potential

TAPENTADOL HYDROCHLORIDE: A NEXT-GENERATION, CENTRALLY ACTING ANALGESIC WITH TWO MECHANISMS OF ACTION IN A SINGLE MOLECULE

*Thomas M. Tzschentke¹, Ulrich Jähnel¹, Babette Kögel¹, Thomas Christoph¹,
Werner Englberger¹, Jean De Vry¹, Klaus Schiene², Akiko Okamoto², David Upmalis²,
Horst Weber¹, Claudia Lange¹, Jens-Ulrich Stegmann¹ and Regina Kleinert¹*

Da un punto di vista cinetico:

- 1) non richiede attivazione metabolica**
- 2) non interagisce con il citocromo P450**
- 3) ha un basso legame proteico**
- 4) non ha metaboliti attivi, evitando così problemi di accumulo o d'interazioni farmacologiche.**

TRAMADOLO

Metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (poor metabolizers?)

L'Analgesia del tramadolo segue prevalentemente la via dell'inibizione del re-uptake della **serotonina** -

tramadolo efficace nel dolore cronico e in quello acuto

VS

TAPENTADOLO

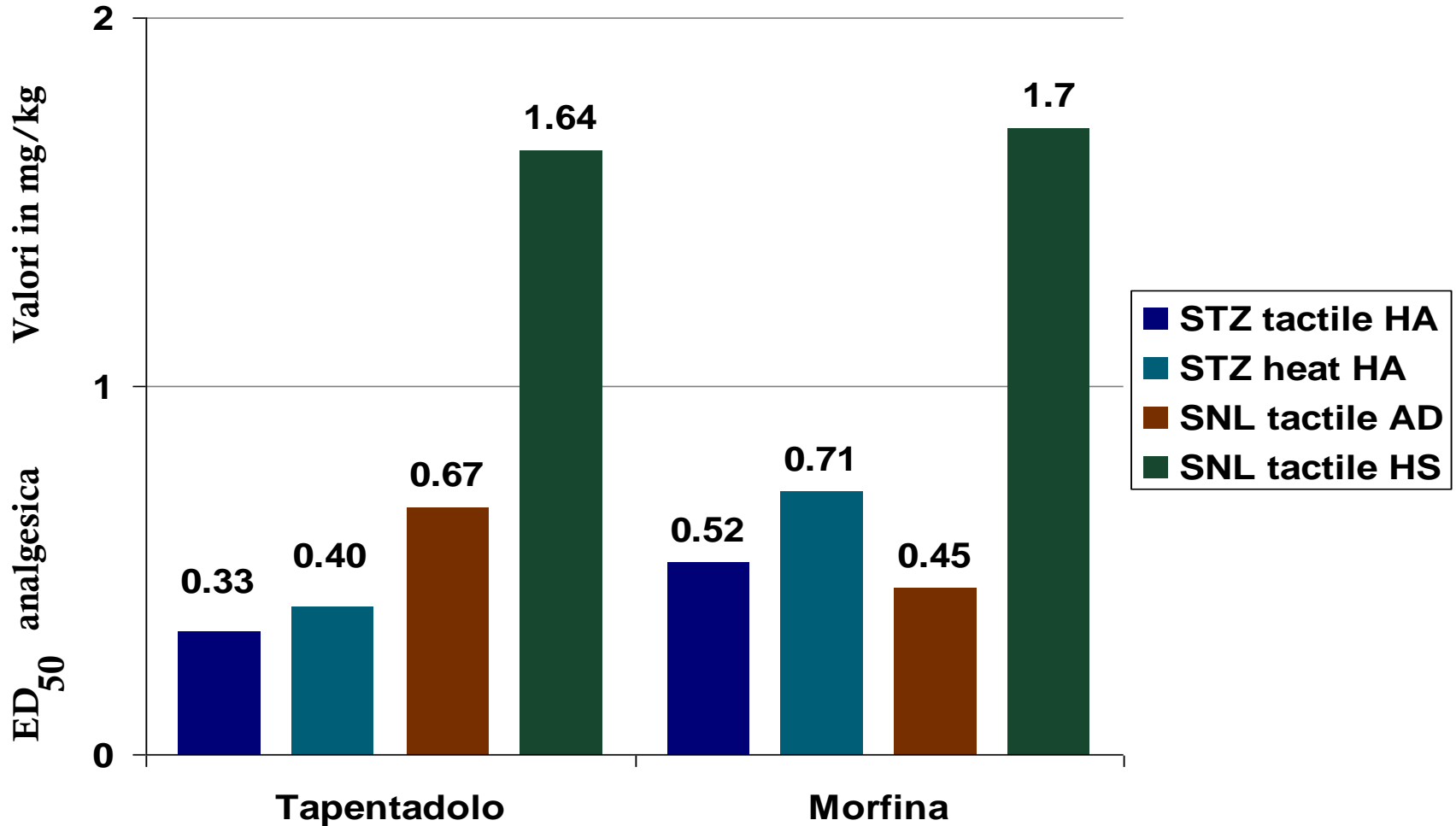
Metabolismo indipendente dal sistema del citocromo P450 (poor metabolizers OK)

L'analgesia indotta da tapentadolo segue prevalentemente la via d'inibizione del reuptake della **noradrenalina**

tapentadolo piu' efficace nel dolore cronico che in quello acuto

Tapentadolo nei modelli di dolore neuropatico

Maggiore potenza rispetto a morfina



High potency in neuropathic pain models

Model*	Gabapentin	(±)-Pregabalin	S-Pregabalin	Tapentadol
Chronic constriction injury (Bennett), rat	≈ 464 (mg/kg i.p.)	ED ₅₀ not calculable (36 % inh. @ 100 mg/kg i.p.)	42 (mg/kg p.o.)	13 (mg/kg i.p.)
Spinal nerve ligation (Chung), rat	296 (mg/kg i.p.)	20.4 (mg/kg i.p.)	170 (mg/kg p.o.)	8.2 (mg/kg i.p.)
Diabetic polyneuropathy (STZ), rat	225 (mg/kg i.p.)	-	1-10 (mg/kg i.p.)	8.9 (mg/kg i.p.)
Vincristine polyneuropathy, rat	372 (mg/kg p.o.)	ED ₅₀ not calculable (46 % inh. @ 46.4 mg/kg p.o.)	-	5.1 (mg/kg i.p.)

* ED₅₀ values (mg/kg)

Tapentadolo PR nel dolore cronico severo ha un'efficacia analgesica almeno pari a quella di un oppioide forte

In clinica l'efficacia analgesica nel dolore severo è risultata elevata, pari almeno a quella di ossicodone, con un profilo di tollerabilità migliore, soprattutto per quanto riguarda gli eventi avversi gastrointestinali, centrali e cutanei (Afilalo, 2010; Buynak, 2010; Schwartz, 2010)

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Clin Drug Investig 2010; 30 (8): 489-505
1173-2566/10/0008-0489/\$49.55/0

© 2010 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release Compared with Oxycodone Controlled Release for the Management of Moderate to Severe Chronic Pain Related to Osteoarthritis of the Knee

A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Phase III Study

Marc Afilalo,¹ Mila S. Etropolski,² Brigitte Kuperwasser,² Kathy Kelly,² Akiko Okamoto,² Ilse Van Hove,³ Achim Steup,⁴ Bernd Lange,⁴ Christine Rauschkolb² and Juergen Haeussler²

Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study

Robert Buynak, Douglas Y Shapiro, Akiko Okamoto, Ilse Van Hove, Christine Rauschkolb, Achim Steup, Bernd Lange, Claudia Lange & Mila Etropolski[†]

[†]Tapentadol Chronic Pain Program, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Titusville, New Jersey, USA

CMRO

Current Medical Research & Opinion Vol. 27, No. 1, 2011, 151-162

0300-7995
doi:10.1185/03007995.2011.537589

Article 5648/537589
All rights reserved: reproduction in whole or part not permitted

Original article

Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial

Sherwyn Schwartz
Cetero Research, San Antonio, TX, USA

Attività sinergica fra tapentadolo e pregabalin

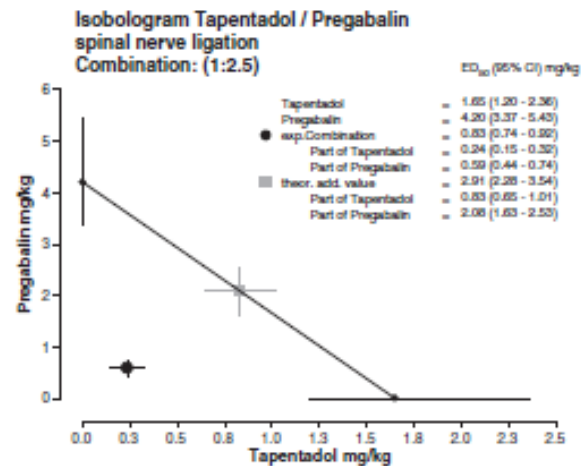


Fig. 3. Isobolographic analysis of the activity of tapentadol and pregabalin (mg/kg, IV), and of the interaction between a fixed combination of both compounds in spinal nerve ligated rats. Calculations are based on % MPE values, 30 min after administration (mean \pm S.E.M.). The ED₅₀ value on the line (gray symbol) indicates the theoretical additive ED₅₀ value for the 1:2.5 combination of both compounds (CI confidence interval).



Neuropharmacology and Analgesia

Synergistic antihypersensitive effects of pregabalin and tapentadol in a rat model of neuropathic pain

Thomas Christoph ^{a,*}, Jean De Vry ^a, Klaus Schiene ^a, Ronald J. Tallarida ^b, Thomas M. Tzschentke ^a

La somministrazione contemporanea di dosi equianalgesciche di pregabalin e tapentadolo determina un' interazione sinergica, mentre l' associazione di pregabalin con morfina o ossicodone risulta solo in un' interazione additiva.

Tapentadolo PR nella DPN: efficacia confermata

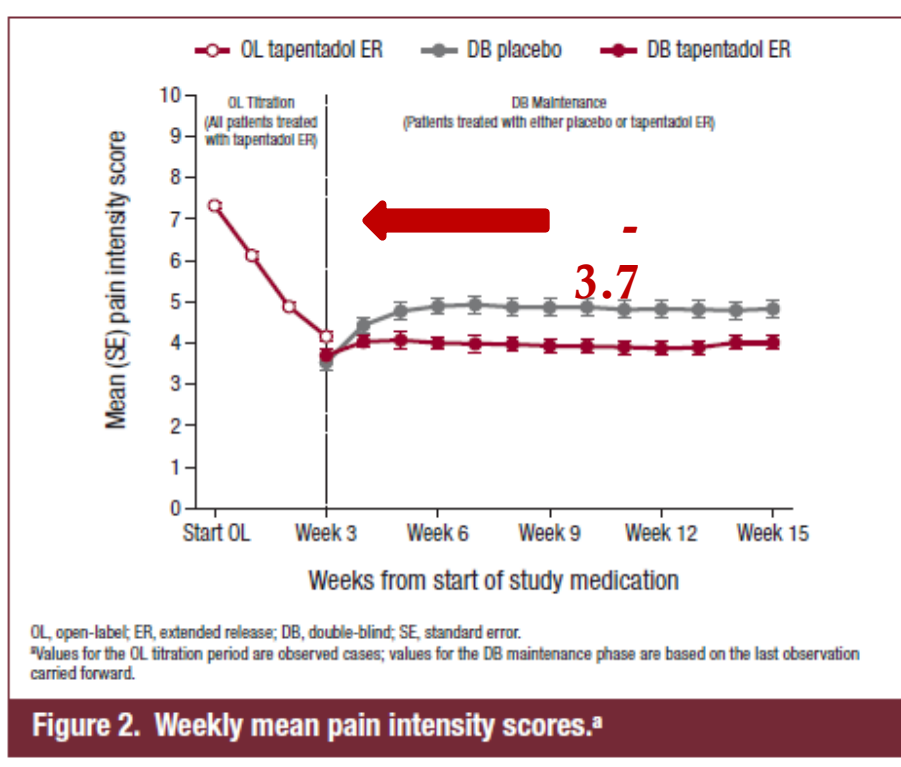
Efficacy and Tolerability of Tapentadol Extended Release in Patients With Chronic, Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Results of a Phase 3, Randomized-Withdrawal, Placebo-Controlled Study

Aaron Vinik,¹ Douglas Y. Shapiro,² Christine Rauschkolb,^{2,*} Bernd Lange,³ Keith Karcher,² Deborah Pennett,² Mila S. Etropolski²

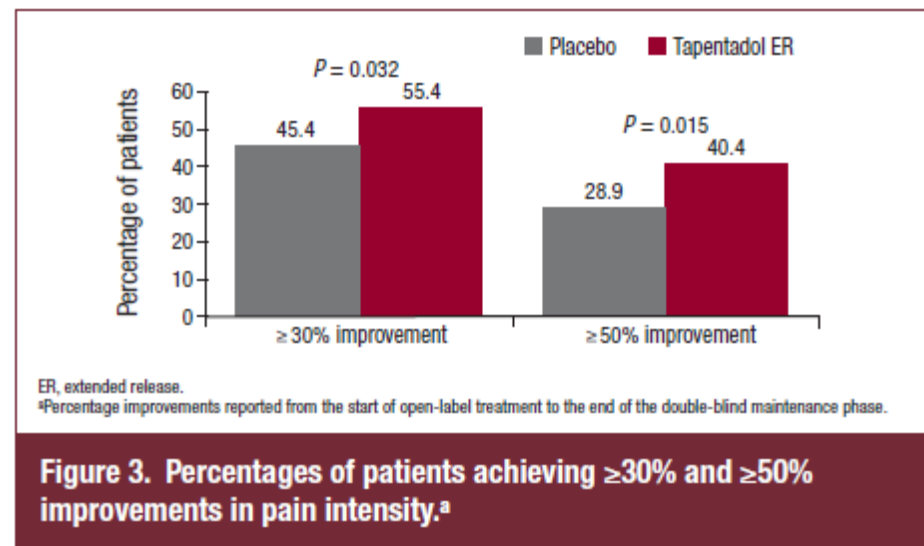
Characteristic	OL safety population	DB safety population	
	Tapentadol ER (n = 459)	Placebo (n = 152)	Tapentadol ER (n = 166)
Sex, n (%)			
Male	266 (58.0)	88 (57.9)	99 (59.6)
Female	193 (42.0)	64 (42.1)	67 (40.4)
Age, y			
Mean (SD)	59.8 (10.30)	59.0 (9.00)	58.5 (10.63)
Range	28-86	28-82	30-83
Age category, n (%)			
<65 y	305 (66.4)	109 (71.7)	122 (73.5)
≥65 y	154 (33.6)	43 (28.3)	44 (26.5)

POSTER PRESENTED AT THE 31ST ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN PAIN SOCIETY (APS),
MAY 16-19, 2012, HONOLULU, HAWAII.

Tapentadolo PR nella DPN: efficacia confermata



In 2 studi gemelli tapentadolo PR ha garantito uno stesso elevato successo terapeutico con riduzione dell'intensità del dolore superiore ai 3 punti su scala NRS



Tapentadolo: efficace nella DPN come l'associazione ossicodone duloxetina

Translational Medicine @ UniSa, - ISSN 2239-9747

2012 Special Issue 1(3) 7-9

Efficacy and Safety of Tapentadol, compared with Oxycodone associated with Duloxetine, in Painful Diabetic Neuropathy

Rosa Palomba¹, M. Graffi¹, R. Melillo¹, P. Bonaccia¹, R. Rossi¹

16 Gruppo A (10M/6F età media 70 anni)

Dose media giornaliera a fine studio:

ossicodone 56 mg + duloxetina 60 mg

16 Gruppo B (8F/8M

età media 67 anni,)

Dose media giornaliera a fine studio:

tapentadolo 287 mg

	Mean VAS ± SD (<i>[Mean ΔVAS] ± SD</i>)			
	Baseline (T0)	Visit 2 (T1)	Visit 3 (T2)	Visit 4 (T3)
Group A (Oxy + Dul)	7.2 ± 1.14	4.13 ± 1.30 (3.06 ± 0.88)	2.8 ± 1.47 (4.4 ± 0.63)	1.6 ± 1.24 (5.6 ± 0.91)
Group B (Tap)	7.2 ± 1.08	4.80 ± 1.01 (2.40 ± 0.73)	3.06 ± 0.79 (4.13 ± 1.18)	1.93 ± 0.96 (5.26 ± 1.22)

Tapentadolo PR: ben tollerato nella DPN

Tapentadolo PR a dosi medie di circa 280 mg/die risulta analogamente efficace e tendenzialmente meglio tollerato dell'associazione ossicodone/duloxetina

Adverse Effect	Number of patients	
	Group A (Oxy + Dul)	Group B (Tap)
Nausea	5	3
Constipation	4	3
Drowsiness	3	3
Dizziness	3	0
Vomiting	2	2

Palexia®
Tapentadolo

**Tapentadolo PR è il primo analgesico
centrale che ha ottenuto un preciso
riconoscimento dall'FDA di specifica e
documentata efficacia nel trattamento
della DPN
(agosto 2012)**



DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration
Silver Spring, MD 20993

NDA 200533/S-001

SUPPLEMENT APPROVAL

(54) **USE OF TAPENTADOL FOR INHIBITING AND/OR TREATING DEPRESSION AND ANXIETY**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Apr. 29, 2011 (EP) 11 003 508.6

(75) Inventors: **Iiona STEIGERWALD**, Aachen (DE); **Ulrich Jahnel**, Remscheid (DE); **Thomas Tzschentke**, Aachen (DE)

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(73) Assignee: **Gruenenthal GmbH**, Aachen (DE)

(21) Appl. No.: **13/458,510**

(52) **U.S. Cl.** **514/654**

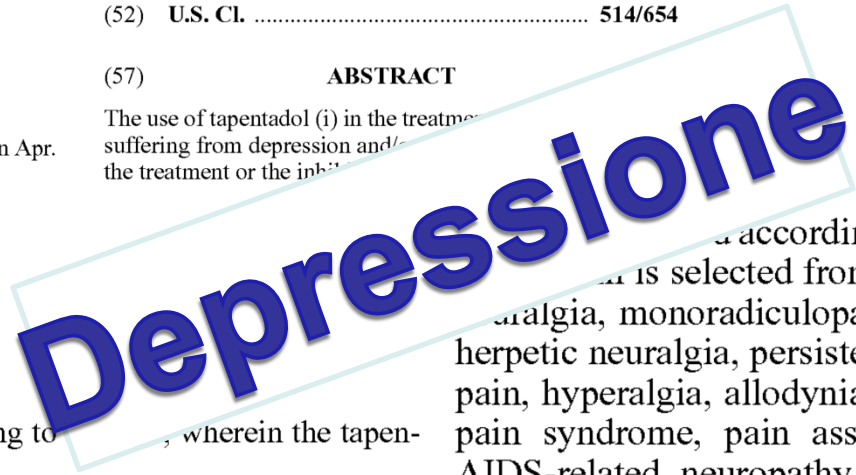
(22) Filed: **Apr. 27, 2012**

(57) **ABSTRACT**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/480,621, filed on Apr. 29, 2011.

The use of tapentadol (i) in the treatment of a subject suffering from depression and/or anxiety, or the treatment or the inhibition of depression and/or anxiety in a subject suffering from pain, according to claim 11, wherein the neuro-
is selected from the group consisting of diabetic neuropathic pain, trigeminal neuralgia, post-herpetic neuralgia, persistent postoperative or posttraumatic pain, hyperalgalgia, allodynia, fibromyalgia, complex regional pain syndrome, pain associated with multiple sclerosis, AIDS-related neuropathy, thalamic pain, paraplegic pain caused by myelopathy, anesthesia dolorosa, low back pain, reflex sympathetic dystrophy/causalgia, cancer pain, chemotherapy-induced pain, post-thoracotomy pain, entrapment neuropathy, and peripheral neuropathy.



16. The method according to claim 1, wherein the tapentadol is used for

- a) the treatment of pain in a subject suffering from depression or from anxiety;
- b) the treatment of depression in a subject suffering from depression or the treatment of anxiety in a subject suffering from anxiety;
- c) the treatment of depression or anxiety in a subject suffering from pain;
- d) the inhibition of depression or of anxiety;
- e) the treatment of pain and the simultaneous treatment of depression or anxiety; or
- f) the treatment of pain and simultaneous inhibition of depression or anxiety.



WHAT'S NEW...
...ma anche vecchi
effetti collaterali??

A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans

I. D. Jeong¹, M. Camilleri^{1,*}, A. Shin¹, J. Iturrino¹, A. Boldingh¹, I. Busciglio¹, D. Burton¹, M. Ryks¹, D. Rhoten¹, A. R. Zinsmeister²

Article first published online: 21 FEB 2012

Summary

Background

Tapentadol is a mu-opioid receptor agonist and norepinephrine reuptake inhibitor. In clinical trials, tapentadol provided somatic pain relief comparable to mu-opioids such as oxycodone, with significantly less gastrointestinal adverse effects. The acute effects of tapentadol on gastrointestinal and colonic transit are unclear.

Aim

To compare acute effects of oral tapentadol and oxycodone on gastric, small bowel and colonic transit of solids in 38 healthy human subjects.

Methods

In a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of the effects of identical-appearing tapentadol immediate release (IR), 75 mg t.d.s., or oxycodone IR, 5 mg t.d.s., for 48 h, we measured gastric (GE), small bowel (SBT measured as colonic filling at 6 h) and colonic transit by validated scintigraphy. Drug was commenced on the evening before the start of the transit test. The primary endpoints were overall colonic transit (geometric centre, GC) at 24 h and GE half-time ($t_{1/2}$). ancova of transit data included gender or BMI as covariates. Adverse effects were summarised.

A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans

I. D. Jeong¹, M. Camilleri^{1,*}, A. Shin¹, J. Iturrino¹, A. Bolding¹, I. Busciglio¹, D. Burton¹, M. Ryks¹, D. Rhoten¹, A. R. Zinsmeister²

Article first published online: 21 FEB 2012

Results

At the doses tested, oxycodone delayed gastric emptying $t_{1/2}$ and SBT, but not oxycodone delayed colonic transit in all regions we tested. Tapentadol delayed gastric emptying $t_{1/2}$ and SBT, but not oxycodone delayed colonic transit in all regions we tested. Tapentadol at the doses tested was associated with nausea and central effects.

Conclusions

Tapentadol significantly delayed gastric emptying $t_{1/2}$ and small bowel transit, similar to oxycodone. These data suggest that acute administration of tapentadol may not have significant advantages over standard mu-opioids, in terms of the potential to avoid upper gastrointestinal motor dysfunction.

Rallentato transito GI

[Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone. A meta-analysis of randomized controlled comparative studies].

[Article in German]

Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM.

Source

Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Philipps-Universität Marburg, Baldingerstrasse, Marburg, Germany.

Abstract

OBJECTIVE:

Tapentadol is a new centrally acting analgesic with a dual mode of action as an agonist of the μ -opioid receptor and as a norepinephrine reuptake inhibitor. The aim of the present study was to evaluate the results from randomized controlled trials investigating the relative amount of adverse effects using tapentadol or oxycodone for the treatment of pain.

METHODS:

A quantitative systematic review was carried out according to the PRISMA recommendations on randomized controlled trials comparing tapentadol and oxycodone. The incidences of typical adverse side effects of opioid-based analgesic therapy (e.g. nausea, vomiting, constipation, dizziness, somnolence, and pruritus) were extracted and the pooled relative risks (RR) with corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated.

RESULTS:

A total of 9 trials involving 7,948 patients were included and of these 2,810 patients were treated with oxycodone and 5,138 were treated with tapentadol in equivalent analgesic dosages as documented by an equivalent analgesic effect. The risk of typical opioid-based adverse effects, such as nausea (RR 0.61; 95% CI 0.57-0.66), vomiting (RR 0.50, 95% CI: 0.41-0.60), obstipation (RR 0.47, 95%-CI 0.40-0.56), dizziness (RR 0.86, 95% CI 0.78-0.95), somnolence (RR 0.76, 95% CI 0.67-0.86) and pruritus (RR 0.46, 95% CI 0.37-0.58) was reduced when tapentadol was used for analgesic treatment. These adverse effects were investigated in all nine trials. The risk for dryness of the mouth (6 trials, 6,218 patients, RR 1.79, 95% CI 1.40-2.29) and dyspepsia (1 trial, 646 patients, RR 2.75, 95% CI 1.09-6.94) was increased when tapentadol was used instead of oxycodone. There were no significant differences in the relative risk for any other investigated adverse effect such as dysentery, headache or fatigue.

CONCLUSION:

The results show that using tapentadol significantly reduces the risk of the typical opioid-based adverse effects compared with oxycodone while providing equivalent analgesic treatment.

NO OIC??

Neurology®

Opioids for chronic noncancer pain: A position paper of the American Academy of Neurology

Gary M. Franklin

Neurology 2014;83:1277-1284

DOI 10.1212/WNL.0000000000000839

This information is current as of September 29, 2014

ABSTRACT

The Patient Safety Subcommittee requested a review of the science and policy issues regarding the rapidly emerging public health epidemic of prescription opioid-related morbidity and mortality in the United States. Over 100,000 persons have died, directly or indirectly, from prescribed opioids in the United States since policies changed in the late 1990s. In the highest-risk group (age 35–54 years), these deaths have exceeded mortality from both firearms and motor vehicle accidents. Whereas there is evidence for significant short-term pain relief, there is no substantial evidence for maintenance of pain relief or improved function over long periods of time without incurring serious risk of overdose, dependence, or addiction. The objectives of the article are to review the following: (1) the key initiating causes of the epidemic; (2) the evidence for safety and effectiveness of opioids for chronic pain; (3) federal and state policy responses; and (4) recommendations for neurologists in practice to increase use of best practices/universal precautions most likely to improve effective and safe use of opioids and to reduce the likelihood of severe adverse and overdose events. ***Neurology*® 2014;83:1277-1284**

Figure 1 Hospitalizations from opioid overdose (Washington State, 1987-2008)

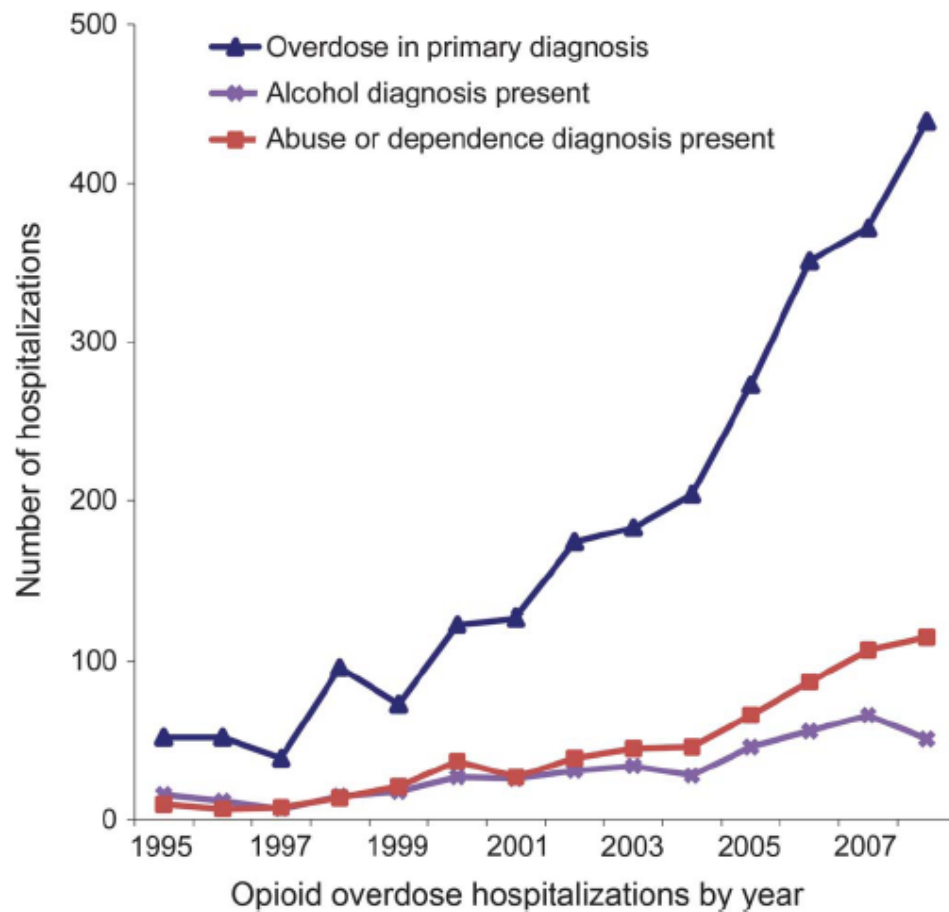
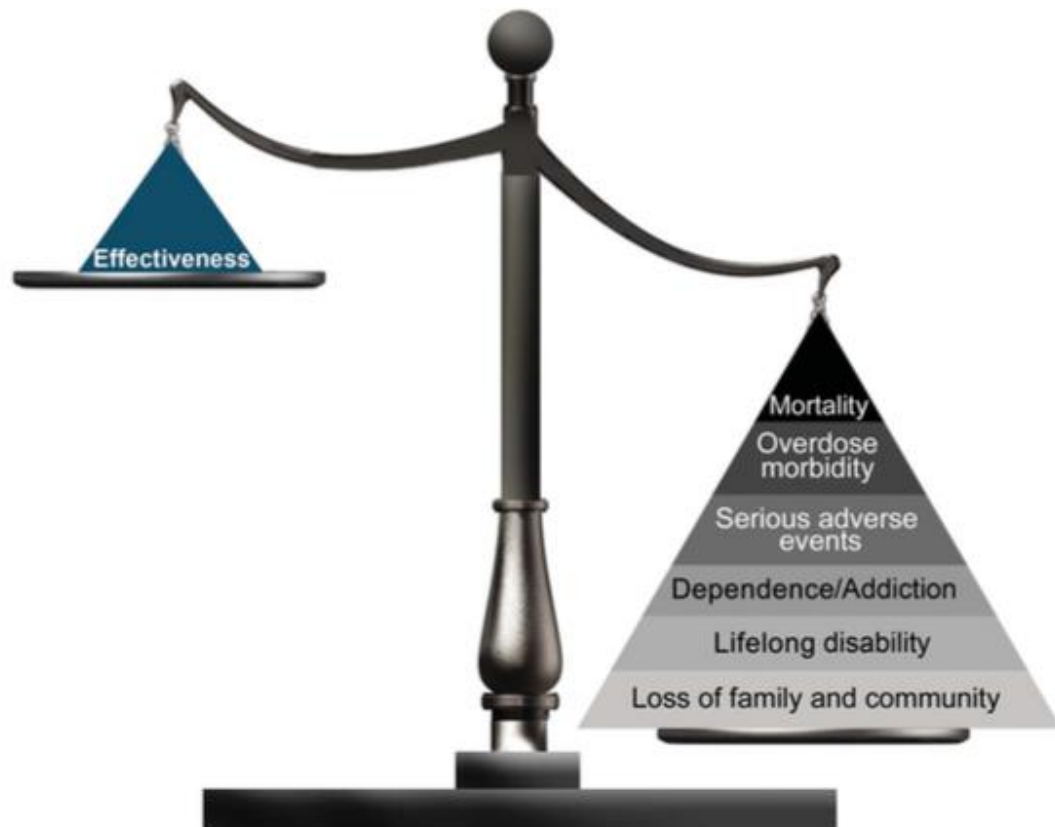


Figure 2 Risk/benefit of opioids for chronic noncancer pain



consensus on this is under active reassessment. It seems likely that, in the long run, the use of opioids chronically for most routine conditions, such as chronic low back pain, chronic headaches, or fibromyalgia, will not prove to be worth the risk. However, even for more severe conditions, such as destructive rheumatoid arthritis, sickle-cell disease, severe collagen disease, or severe neuropathic pain, prescribers need specific guidance on dosing, publicly available brief tools to effectively screen patients for risk, and guidance on how to monitor patients for early signs of severe adverse events, misuse, or opioid use disorder.

Primary care physicians are the principal prescribers in practice, and they are more likely to use opioids with confidence in environments that support use of best practice tools to assist with these often complex and difficult patients.⁴³⁷ Table 2 summarizes the types of best practices and brief, publicly available tools³² that are virtually universally agreed upon if one is to safely and effectively use opioids for CNCP. The most crucial best practices would be as follows:

— *Continued on next page*

CONSUMER REPORTS INSIGHTS

Opioid painkillers: Fact and myth

America is in pain — and being killed by its painkillers. † It starts with drugs such as OxyContin, Percocet and Vicodin — prescription narcotics that can make days bearable if you are recovering from surgery or suffering from cancer. But they can be as addictive as heroin and are rife with deadly side effects.

Use of these and other opioids has skyrocketed in recent years. Prescriptions have climbed 300 percent in the past decade, and Vicodin and other drugs containing the narcotic hydrocodone are now the most commonly prescribed medications in the United States.

With that increased use have come increased deaths: 40 people per day or almost 15,000 people per year, die from overdoses of the drugs. That's up more than 400 percent from 1999. And for every death, more than 20 people go to an emergency room because of opioid complications.

With numbers like that, some argue that the Food and Drug Administration needs to do all it could to cover the level. But against the recommendations of its own panel of expert advisers, the agency last December approved Zohydro ER, a long-acting version of hydrocodone.

"We think the benefits of the drug outweigh its risks," says Douglas Throckmorton, who oversees regulation of drugs for the FDA. He says that Zohydro ER offers an option to some people in pain and that the FDA has taken steps to make all opioids safer by, for example, requiring stronger warnings on drug labels. The FDA says it will also keep close eye on how Zohydro ER is used in the marketplace.

But attorneys general from 24 states have asked the FDA to reconsider its decision because the drug offers no clear advantage over others already on the market and its potency makes it a target for misuse and abuse. And

more than a dozen Republican and Democratic members of Congress have signed a bill that would ban Zohydro ER.

Deadly misconceptions

One of the biggest misconceptions people have about opioids is that the risks apply to other people, not themselves. But the typical victims of overdose might not be where you think. About 60 percent of overdoses occur in people prescribed the drugs by a single physician, not in those who "doctor-shopped" or who got the drugs on the black market. And a third of those were taking a low dose.

That properly opioids can ease severe short-term pain from, say, surgery or a broken bone. But people run into trouble when they inadvertently misuse the drugs — combining them with alcohol or other drugs (such as sleeping pills), taking them in too high a dose or for too long, or using them while driving or in other situations when they need to be alert.

The general public and health care providers further muddled and dangerous notions about opioids. Here are three of the biggest misconceptions and the facts you need to know to stay safe.

•**Misconception: Opioids work well for chronic pain.** Chronic pain is defined as pain that lasts longer than three to six months and that is not associated with a treatable illness. An estimated 50 percent of people with chronic pain wind up being prescribed an opioid despite little evidence that the drugs help



PHOTO BY AP/WIDEWORLD

much or are safe in such situations.

People who take opioids for more than a few weeks often develop tolerance, so they require higher doses, which lowers effectiveness. And although higher doses can ease pain, they can cause nausea and constipation, disrupt your immune system and sex life, and leave you feeling too fatty-laden to participate in things such as physical activity that can speed your recovery. And in a cruel twist, the drugs can make some people more sensitive to pain.

The safer approach: For certain types of pain — including nerve pain, migraines and fibromyalgia — other prescription medications usually work better than opioids. For other types of

chronic pain, ask your doctor about trying over-the-counter drugs such as acetaminophen, ibuprofen and naproxen before prescription drugs. Finding reasons such as exercise, massage, behavioral therapy and acupuncture might also help.

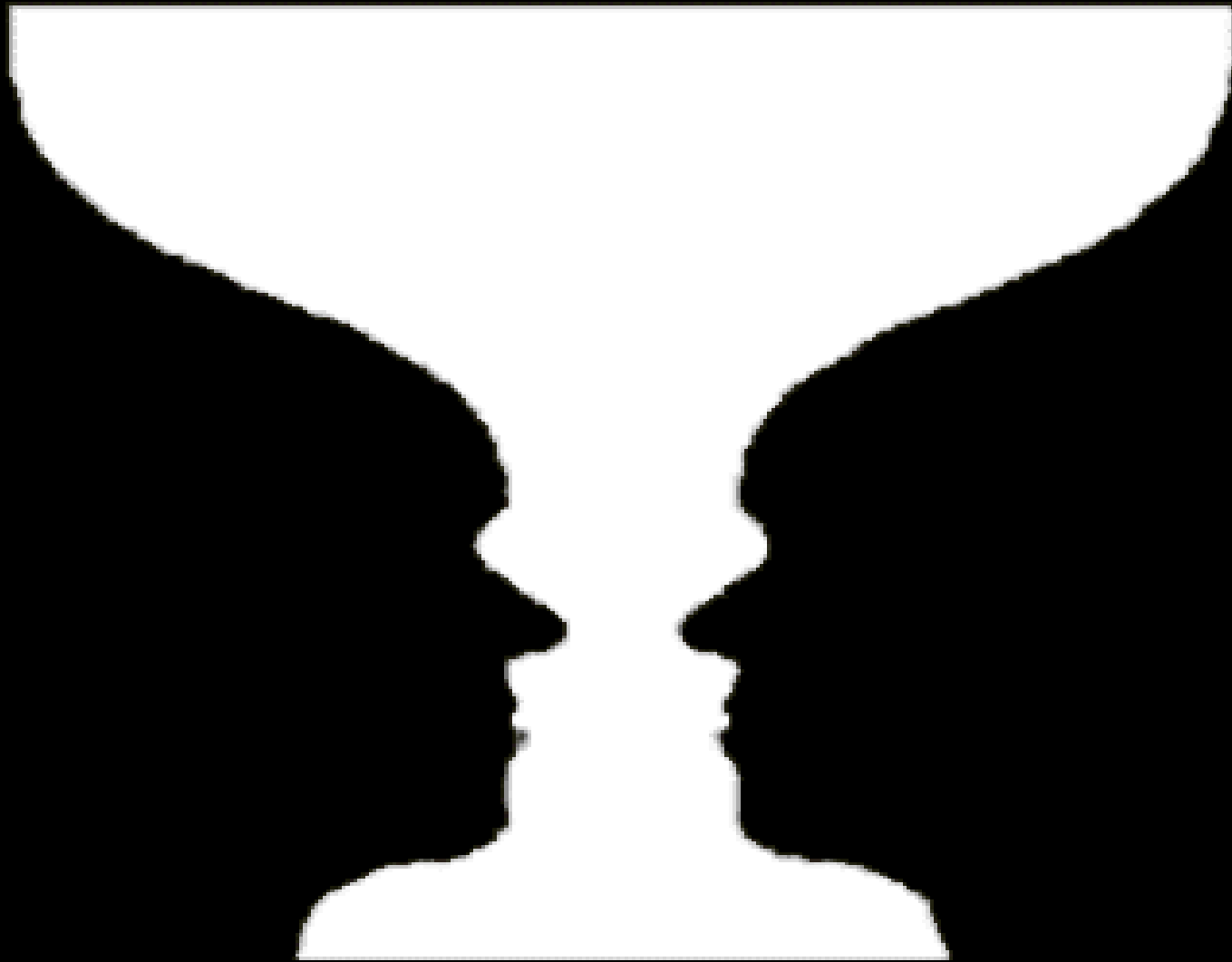
•**Misconception: Opioids are not addictive when used to treat pain.** Between 5 and 25 percent of people who use prescription pain pills long-term get addicted. Some women are dependent on prescription painkillers that men, but they may become dependent more quickly and are more likely to abuse drugs.

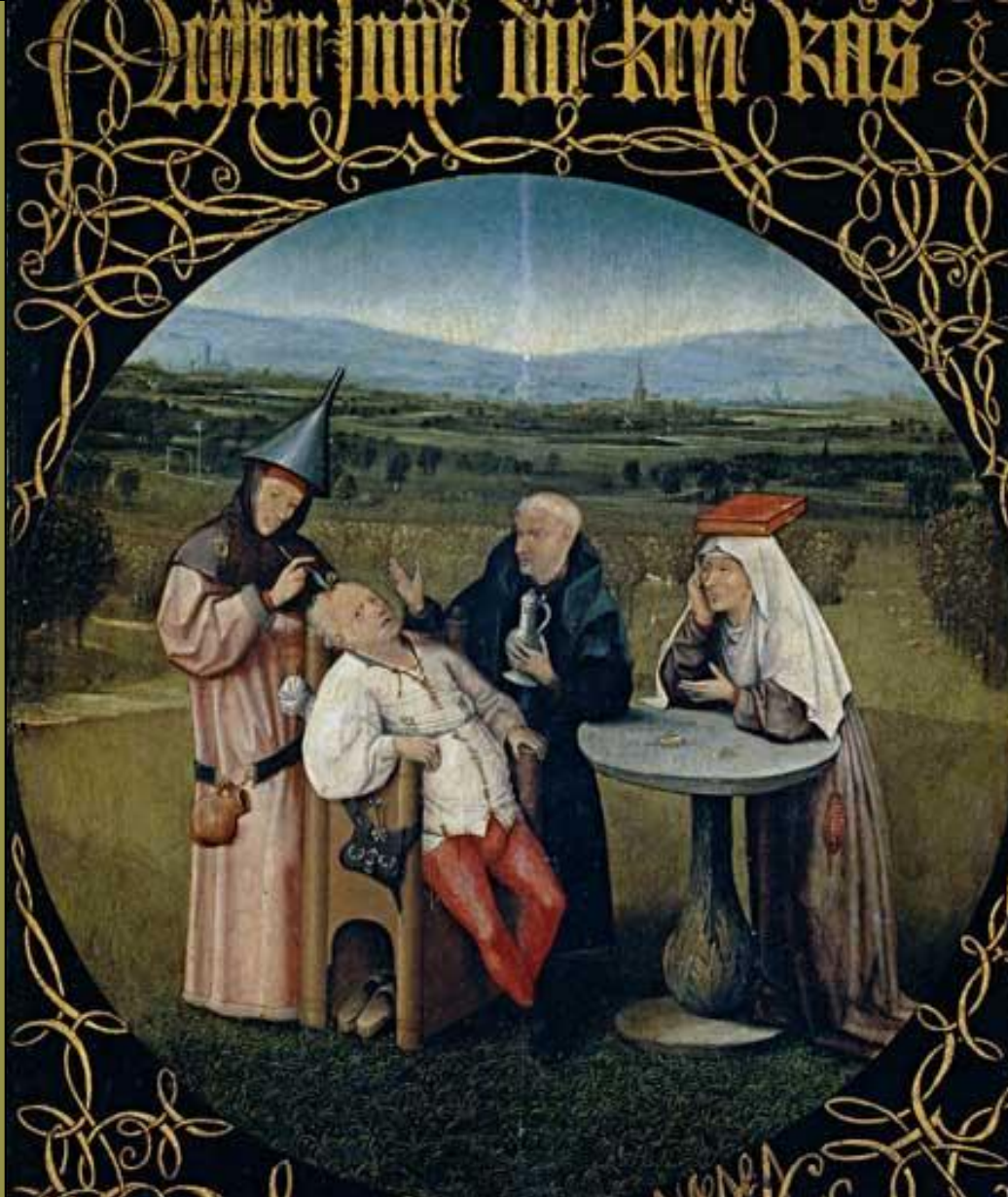
The safer approach: Chronic pain often waxes and wanes. If you and your doctor feel you need an opioid, reserve it for flare-ups.

•**Misconception: Extended-release versions are safer.** Opioids such as hydrocodone (Vicodin), oxycodone (OxyContin and related generics), morphine (Kadian, MS Contin and generics), and the newly approved Zohydro ER may be the best long-acting opioids, but they are not as effective as extended-release opioids. They should be reserved for patients who need round-the-clock relief. But doctors sometimes prescribe them to nonsevere — patients need to take fewer pills — and because they believe that long-acting drugs are less likely to cause a drug high and lead to addiction. But there's no evidence these drugs work better or are safer than short-acting ones.

The safer approach: It's usually best to start with a short-acting opioid. Because long-acting drugs are more likely to be abused, misused and abused, experimental monitoring if your doctor prescribes one. For example, your physician may insist that you return for regular refills so that he must give pills to ensure that you are taking them on the prescribed schedule.

© Copyright 2014 Consumer News & Book Reviews





“ il copricapo a imbuto è simbolo di stupidità: il dotto crede di sapere, ma alla fine forse è più ignorante del folle che deve curare ”

Hieronymus Bosch , 1480