

Controllo del dolore cronico per via percutanea Focus on fentanyl TTS

Il sistema di somministrazione per via transdermica di fentanyl (TTS) costituisce una modalità innovativa, efficace e ben tollerata per il trattamento del dolore cronico di grado moderato-severo. Oltre alla maggiore compliance associata alla singola somministrazione ogni tre giorni, questa via di somministrazione presenta numerosi altri vantaggi rispetto a quella orale. Il trattamento transdermico è titolato sulla base della quantità di morfina orale necessaria nelle 24 ore a raggiungere una soddisfacente analgesia. Poiché gli effetti collaterali non sono prontamente reversibili con il distacco del cerotto, i pazienti che vanno incontro ad effetti avversi devono essere monitorati nelle successive 24-48 ore. Raggiunta la dose minima efficace i pazienti possono continuare con prudenza le normali attività quotidiane.

Transdermal chronic pain control Focus on fentanyl TTS

Summary

The Transdermal Therapeutic System (TTS) of fentanyl is a new, effective and well tolerated medication for the treatment of moderate to severe chronic pain. A part of a major compliance due to a single administration up to 72 hours, this administration's route shows many others advantages when compared with the oral one. Generally, treatment can be initiated based on the 24-hour opioid requirement once adequate analgesia has been achieved. Since adverse effects do not improve immediately after patch removal, patients who experience adverse events should be closely monitored for at least 24-48 hours. Gained stable dosage, patients may prudently continue in daily activities.

De Conno F. *Transdermal chronic pain control. Focus on fentanyl TTS. Trends Med 2005; 5(4):281-293.*

© 2005 Pharma Project Group srl

Key words:
percutaneous drug(s)
fentanyl
analgesia
pain

La somministrazione di farmaci per via percutanea costituisce una modalità terapeutica relativamente recente e suggestiva. Le prime molecole veicolate per via transdermica sono state, fra la fine degli anni '70 ed i primi anni '80, la clonidina (ipertensione) e la nitroglicerina (angina). Successivamente sono stati introdotti gli estrogeni e, nel 1992 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato un cerotto contenente fentanyl per il trattamento del dolore neoplastico. Il fentanyl era un oppioide ben noto nella formulazione endovenosa che, per le sue caratteristiche molecolari, ben si presta alla via di somministrazione transdermica. Nonostante numerosi tentativi,

che testimoniano la necessità di disporre di questa via di somministrazione per il trattamento del dolore cronico, non è mai stato possibile somministrare morfina per via transdermica¹. Sino al 2001 dunque, anno di introduzione della buprenorfina transdermica, fentanyl è stato l'unico analgesico maggiore somministrabile per questa via. Le differenze cinetiche fra via orale e transdermica sono molteplici e determinate dal passaggio del farmaco direttamente nel torrente ematico dopo una prima fase di accumulo negli strati più profondi del derma: ciò determina il superamento del *first pass* epatico, con conseguenze importanti sui processi di biotrasformazione ed interferenze

✉ **Franco De Conno**
Unità di Terapia del Dolore
e Cure Palliative
IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Via Venezian, 1
20100 Milano

metaboliche. Inoltre, non essendo impegnato l'apparato digerente, è possibile trattare anche pazienti con alterazioni funzionali (disfagia e gastroresezione) o con compromissione neoplastica dello stesso: tumori dell'esofago e della prima parte del digerente, mucositi esofagee, etc.

Status normativo

Il sistema terapeutico contenente fentanyl a rilascio transdermico (Transdermal Therapeutic System -TTS-) è costituito da un cerotto a serbatoio di quattro diverse dimensioni, da 10 cmq in grado di rilasciare 25 µg/h per 72 ore consecutive (per complessivi 1,8 mg), fino alla misura di 40 cmq, in grado di rilasciare 100 µg/h, pari ad una dose di 2,4 g/die per 72 ore consecutive (per complessivi 7,2 mg). Questo sistema terapeutico a rilascio controllato è stato approvato dalla FDA nel 1992 con l'indicazione al trattamento del dolore neoplastico di grado severo (step 3 OMS). Nel 1995, il farmaco è stato disponibile in Germania ed in altri Paesi europei per il trattamento dei pazienti con dolore neoplastico in unità di terapia del dolore e cure palliative. Nel 1998, grazie ai positivi risultati ottenuti su molte centinaia di pazienti inclusi in studi clinici controllati che avevano confermato l'iniziale profilo di sicurezza, fentanyl è stato approvato in molti Paesi dell'area EC anche su prescrizione non specialistica e per pazienti trattati in regime domiciliare; sempre sulla scorta del favorevole profilo di sicurezza, ne è stato quindi approvato l'uso nel dolore non neoplastico. Con il Decreto Legge del 19 Febbraio 2001, volto a semplificare la prescrizione degli op-

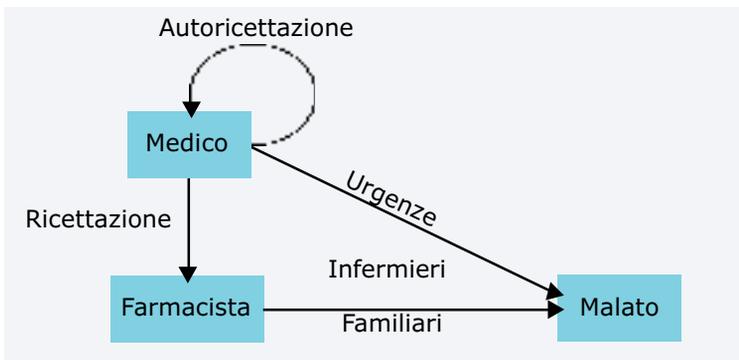
pioidi nel dolore cronico, fentanyl è stato inserito nell'elenco dei farmaci per i quali ne è prevista la dispensazione "agevolata" presso le farmacie esterne, con ricettario speciale in triplice copia o direttamente presso la farmacia ospedaliera del Centro che ha eseguito la prescrizione². Con l'introduzione della nuova normativa è stato in parte colmato il gap legislativo con altri Paesi europei, non penalizzati dalla vecchia norma (DPR 309 del 1990) sostanzialmente volta a scoraggiare l'abuso degli oppioidi da parte dei tossicodipendenti piuttosto che regolamentarne l'impiego nel paziente con dolore cronico³. Con il successivo decreto del Ministero della Salute del 4 Marzo 2003, e relativa circolare esplicativa del 10 Gennaio 2004, è stato compiuto un ulteriore passo in avanti, che ha definitivamente separato la gestione del paziente con dolore cronico dalle problematiche relative al rischio di abuso degli oppioidi^{4,5}. La lista degli oppioidi soggetti a prescrizione agevolata, inizialmente costituita da soli 10 farmaci, si è progressivamente ampliata ed è stata aggiornata il 21 Dicembre 2004 con l'introduzione di altri oppioidi ritenuti necessari per un'adeguata ge-

stione sia del dolore cronico sia del dolore incidente. Tutti i farmaci appartenenti a questo elenco (Allegato III bis) possono essere forniti al paziente anche su autoprescrizione da parte del medico di medicina generale. La nuova disciplina autorizza inoltre il trasporto del farmaco presso il domicilio del paziente sia da parte degli infermieri dei centri di cure palliative che dei familiari stessi, una misura innovativa rispetto alla vecchia norma del 1990. Le tre possibilità di dispensazione degli oppioidi inseriti nell'elenco speciale e per i quali ne è prevista "l'agevolazione prescrittiva" sono riassunte in figura 1.

Chi trattare con fentanyl TTS

La somministrazione di fentanyl è consentita nel dolore cronico di grado moderato-severo di origine sia neoplastica che non neoplastica. Nell'ambito del dolore non maligno ricadono tutte le patologie caratterizzate da quadri clinici dolorosi di tipo cronico o persistente: osteoartrite, artrite reumatoide, spondilodisciti. Fentanyl TTS è stato inoltre impiegato con successo nelle lombalgie severe su base osteoporotica non responsive al

Figura 1. Modalità di dispensazione "agevolata" degli oppioidi secondo quanto disposto dal Decreto Legge del 19 Febbraio 2001 e successive integrazioni.



trattamento con antinfiammatori non steroidei (FANS) e non adeguatamente controllate dall'associazione codeina/paracetamolo⁶. Il farmaco è stato impiegato anche nel dolore cronico AIDS-correlato con risposte simili sia nei tossicodipendenti che in quelli che non avevano precedente storia di abuso da eroina⁷.

Più controverso è il suo impiego nel dolore neuropatico, nel quale i dati appaiono discordanti e per i quali sarebbe opportuna una metanalisi degli studi clinici controllati. A fronte di risultati negativi registrati da Bleeker e collaboratori, il gruppo di Delleman ha registrato buoni risultati nel trattamento protratto e con dosi intermedie di fentanyl transdermico^{8,9}. Va inoltre ricordato che nei trial condotti in pazienti neoplastici, il 25-35% dei pazienti presentava dolore neuropatico, il 15-20% dolore nocicettivo ed oltre il 60% dolore di tipo misto¹⁰.

Grazie al profilo farmacocinetico relativamente semplice, il farmaco può essere impiegato sia negli anziani che nei bambini, senza incremento significativo del rischio di tossicità e di eventi avversi. Il farmaco è disponibile in quattro differenti cerotti, in grado di rilasciare rispettivamente 25, 50, 75 e 100 µg/h fino a 72 ore consecutive. Queste formulazioni corrispondono al rilascio di una quantità di fentanyl rispettivamente pari a 0,6, 1,2, 1,8 e 2,4 mg/die.

Risultati clinici nel dolore neoplastico

Le Linee Guida 2001 della European Association for Palliative Care (EAPC) prevedono che tutti i pazienti con dolore neoplastico di grado moderato-severo debbano essere trattati con

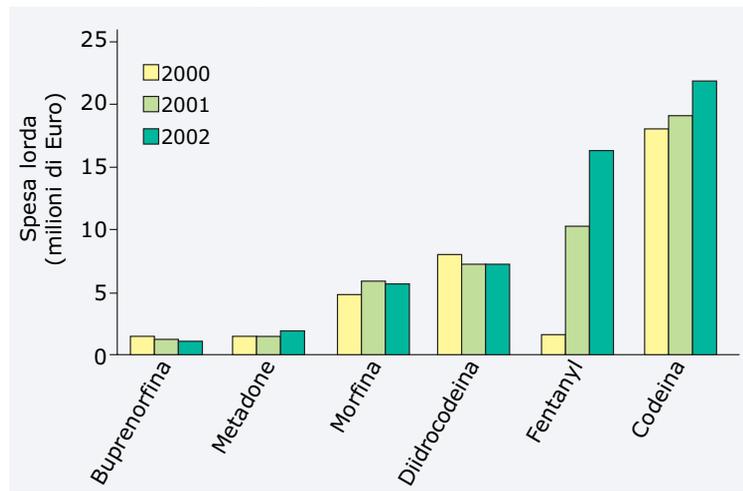
oppioidi forti se non sufficienti i farmaci dello step 2¹¹. In questo documento di consenso, la morfina costituisce il trattamento elettivo; questa raccomandazione tuttavia, come ampiamente sottolineato in più punti, non nasce da un presunta superiorità terapeutica della morfina rispetto ad altri oppioidi, ma dalla sua maggiore maneggevolezza soprattutto nella formulazione a breve rilascio, dal suo minor costo di acquisto e dalla adattabilità del dosaggio alle necessità dell'induzione. Con la crescente sensibilità e diffusione delle terapie antalgiche nella vasta area del dolore cronico, e non solo nei pazienti terminali, oltre ai palliativisti ed ai terapisti del dolore, hanno acquisito maggiore familiarità con la via transdemica (e con gli oppiacei in generale) anche i medici non specialisti.

La maggior diffusione di fentanyl TTS si è avuta nei Paesi dell'Europa settentrionale: in Germania fra il 1990 ed il 2000 le prescrizioni di morfina a rilascio controllato sono cresciute di circa 10 volte, da 1,6 milioni di dosi giornaliere (DG) a 15,4

milioni, contemporaneamente le prescrizioni di fentanyl TTS sono cresciute di circa 30 volte, da poche centinaia di dosi giornaliere nel 1995 a 34 milioni nel 2000, divenendo il farmaco due volte più prescritto della morfina a rilascio controllato (rc) e quattro volte più prescritto dell'ossicodone. Il consumo in Italia mostra andamento analogo (figura 2).

In questo arco di tempo i pazienti con dolore neoplastico sono stati trattati nelle più svariate condizioni cliniche e nei più diversi contesti, raccogliendo un'imponente mole di informazioni circa le interferenze farmacologiche, le precauzioni d'impiego e la variabilità interindividuale. Nel più ampio studio di farmacovigilanza condotto nel dolore neoplastico (1.005 pazienti seguiti per oltre un anno), è stato somministrato un dosaggio medio di 1,2 mg/die di fentanyl nei primi 30 giorni di trattamento (1 cerotto da 50 µg/h ogni 3 giorni), dosaggio stabilizzato a 2,4 mg/die (1 cerotto da 100 µg/h ogni 3 giorni) a partire dal primo mese e mantenuto per il successivo periodo

Figura 2. Principali oppioidi prescritti in Italia nel 2001-2002. (Dati da Ministero della Salute accessibili on line al sito www.ministerosalute.it).



di follow-up¹². A questo dosaggio medio si è ottenuto controllo del dolore buono o ottimo in oltre il 70% dei trattati (figura 3).

I risultati ottenuti in questa popolazione sono rilevanti per molti motivi: 1) innanzitutto si tratta di un "campione reale" di pazienti adulti non preventivamente selezionati per entrare in uno studio clinico controllato; 2) i pazienti sono stati monitorati per il 75% da medici di medicina generale o comunque non specialisti in cure palliative; 3) il monitoraggio è stato sufficientemente lungo da rilevare tutte le possibili reazioni avverse; il dosaggio è stato particolarmente ampio, da 1 cerotto da 1,2 mg/die a 21,6 mg/die (9 cerotti da 100 µg/h).

Questo studio osservazionale può quindi essere considerato rappresentativo di condizioni operative reali, con medici non sempre specialisti in terapia del dolore e pazienti standard non sempre collaborativi. A fronte di queste limitazioni, il 46% dei

trattati ha impiegato il cerotto di fentanyl sino al decesso, manifestando elevata compliance nel corso dei controlli periodici. Interruzione del trattamento con fentanyl per insufficiente controllo del dolore è avvenuta in una quota molto esigua di pazienti (10%), così come modesti sono risultati gli effetti collaterali una volta raggiunta la dose stabile (figura 3B).

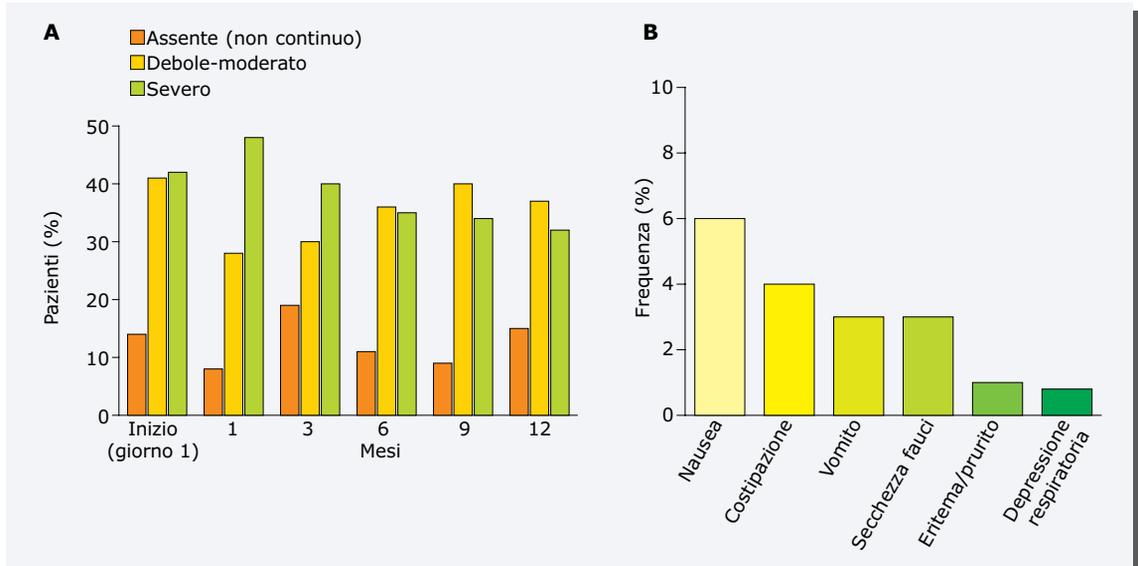
Trattamento precoce

Uno degli aspetti più interessanti degli ultimi anni è la tendenza ad iniziare il trattamento direttamente con il cerotto, senza stabilizzazione con morfina orale. Le modalità di esecuzione del trattamento precoce in pazienti non precedentemente trattati con oppioidi sono discusse in dettaglio nel successivo paragrafo. Diversi studi clinici hanno valutato efficacia e sicurezza dell'inizio del trattamento direttamente con cerotto in pazienti *naive* o trattati solo con codeina e comunque senza titolazione con morfina rapida^{10,13-15}. Lo stu-

dio più recente è stato pubblicato da Tawfik e riguarda un gruppo di 292 pazienti oncologici¹³. Il 25% di questi pazienti (n=73) non era mai stato trattato con oppioidi e costituisce la corte realmente *naive*; il 29% era già in trattamento con oppioidi deboli e solo il 46% riceveva un oppioide forte.

La comparazione di questi tre gruppi ha permesso di verificare i benefici ed i rischi connessi alla somministrazione di fentanyl transdermico in pazienti non precedentemente stabilizzati con morfina per os. Il follow-up pianificato era di 28 giorni. Complessivamente, 38 pazienti (13%) non hanno terminato lo studio e sono passati ad altro trattamento. Dopo la prima settimana di trattamento gli effetti avversi sono stati sostanzialmente sovrapponibili nei tre gruppi, con una lieve prevalenza registrata nei pazienti *naive*, attenuatasi nel prosieguo del trattamento. Risultati analoghi sono stati recentemente pubblicati da Mystakidou, che ha va-

Figura 3. Intensità e frequenza del dolore registrato con una dose media di 100 mg/h in pazienti oncologici seguiti per circa un anno (A). In (B) incidenza di effetti collaterali registrata nello stesso studio. (Dati da Radbruch et al. 2001¹²).



lutato efficacia, compliance, accettabilità ed effetti avversi in una coorte di 1.828 pazienti comprendente un'importante quota di pazienti passati dallo step 1 OMS (paracetamolo e FANS) direttamente a fentanyl TTS¹⁶. I risultati complessivi di questi studi suggeriscono che il trattamento di pazienti *naive*, partendo con il cerotto a dosaggio più basso e procedendo per incrementi successivi, è procedura sicura ed efficace in mani esperte. In questi studi vi sono pazienti stabilizzati a dosaggi di fentanyl estremamente elevati (4-5 cerotti da 100 mg/h) e monitorati a domicilio. In molti studi emerge una maggior frequenza di breakthrough pain nei pazienti naive trattati con fentanyl rispetto a quelli trattati con morfina orale

Fentanyl nel dolore non oncologico

Dopo pochi anni dalla commercializzazione, l'impiego di fentanyl TTS è stato esteso anche ai pazienti con dolore di natura

reumatica. In questo contesto il farmaco è stato sperimentato in numerosi studi clinici controllati e risultati interessanti sono attesi da trial ancora in corso^{6,17,18}.

Artrite reumatoide ed osteoartrosi

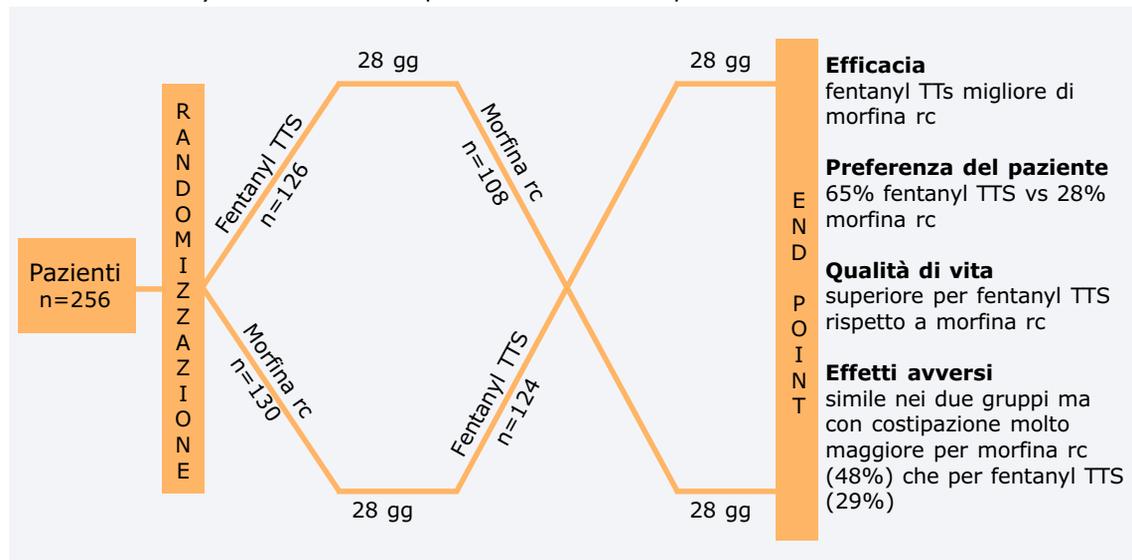
Nei pazienti con dolore da artrite reumatoide (AR) o osteoartrosi (OA) il farmaco alla dose media di 0,6-1,2 mg/die si è dimostrato efficace quanto la morfina, ma molto più maneggevole^{17,19}. Nello studio di Allan, 256 pazienti con dolore cronico di lunga data (9 anni) e trattati con vari oppioidi forti sono stati randomizzati a ricevere morfina o fentanyl TTS per 28 giorni. Al termine di questo periodo, ciascuno dei due gruppi è stato allocato al trattamento opposto: quelli che ricevevano morfina sono stati trattati con fentanyl TTS e viceversa (figura 4). La valutazione in crossover ha consentito di valutare con precisione i 4 end-point prefissati: 1) efficacia; 2) qualità di vita; 3) preferenza del paziente; 4)

sicurezza dei due trattamenti. In questo studio la maggior parte dei pazienti che era già in trattamento cronico con altri oppioidi forti ha optato per il trattamento transdermico (65%) quando ha sperimentato tale via; per contro, la morfina orale è stata preferita sola dal 28% dei pazienti. Le motivazioni ad una così netta preferenza sono state la minor incidenza di costipazione ed una migliore qualità di vita.

Dolore vertebrale da osteoporosi

Risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli prima riportati sono stati ottenuti più recentemente nel dolore lombare moderato-severo associato a cedimenti vertebrali di natura osteoporotica: in uno studio i trattati sono stati in grado di riprendere molto più rapidamente la terapia fisica (61%) e di migliorare così ulteriormente le proprie condizioni⁶. Al termine del follow-up (28 gg) il dolore a riposo ed in movimento si erano ridotti di oltre il 50% rispetto al basale. In questi pazienti il

Figura 4. Disegno dello studio e risultati del trattamento in pazienti con dolore cronico non neoplastico trattati con fentanyl TTS o morfina rc. (Dati da Allan L 2001¹⁷).



trattamento con fentanyl transdermico si è dimostrato efficace e sicuro.

Gestione ottimale della via transdermica

La via transdermica presenta, rispetto a quella orale, numerose peculiarità e vantaggi se gestita in modo appropriato e razionale. I primi pazienti a giovare della via transdermica sono ovviamente quelli che non possono assumere farmaci per os, ma, in dieci anni di uso in numerose tipologie di pazienti, questa via di somministrazione si è rivelata più gradita della via orale e, negli studi controllati che avevano come end-point primario la preferenza del paziente, il cerotto ha sempre riscontrato una maggiore preferenza rispetto alla via convenzionale^{20,21}. Tuttavia, un approccio più maneggevole al paziente con dolore cronico, quale è sicuramente quello con cerotto, non esime il medico di famiglia da una perfetta conoscenza della via transdermica. Inoltre, informazioni utili e dettagliate devono essere fornite anche al paziente ed ai suoi familiari: come recentemente sottolineato, una “prescrizione informata” e razionale è indispensabile per massimizzare i benefici di questa via di somministrazione²².

Obiettivi del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con qualunque oppioide è necessario: 1) valutare l'eleggibilità del paziente al trattamento con questa classe di farmaci; 2) prendere nota di tutti gli altri farmaci assunti e non sospensibili; 3) iniziare la profilassi degli effetti collaterali più tipici e frequenti; 4) realizzare un monitoraggio continuo soprattutto nei primi giorni di trattamento.

Molte di queste misure sono valide per la somministrazione di tutti gli oppioidi forti, mentre alcune sono tipiche della via transdermica. Possono essere trattati con fentanyl transdermico tutti i soggetti di età superiore ai due anni e senza pregressa storia di intolleranza agli oppioidi. Come per tutti gli oppioidi, nei pazienti non collaborativi è necessario lo stretto monitoraggio dei principali parametri vitali (frequenza cardiaca e respiratoria, pressione arteriosa e pO_2) per almeno tre giorni e comunque fino a stabilizzazione del dosaggio. Nel trattamento con cerotto TTS è estremamente importante verificare che il cerotto sia sempre in sito, in particolare nel periodo estivo (si può staccare a causa della ipersudorazione) e controllare attentamente che l'erogazione copra effettivamente le 72 ore. In realtà esistono delle variazioni individuali, legate a particolarità come per esempio la temperatura corporea. Il piano terapeutico varia in relazione alla condizione clinica da gestire ed agli obiettivi che si intendono raggiungere. Un paziente con dolore cronico in fase terminale pretende obiettivi diversi e pone allo specialista problemi di gestione differenti rispetto ad un soggetto giovane ed in attività lavorativa. La definizione di obiettivi terapeutici chiari e ragionevoli, costituisce il primo gradino di qualunque programma terapeutico a lungo termine. Nel caso di sindromi dolorose che compromettono le funzioni motorie, il ripristino della funzione costituisce un'efficace misura dei risultati, sia per il paziente che per il terapeuta. Tale approccio comporta il coinvolgimento attivo del paziente, una condizione essenziale nelle terapie di lungo termine.

Come iniziare il trattamento

L'inizio del trattamento con oppioidi, siano essi somministrati per via orale che transdermica, costituisce un momento fondamentale e deve essere eseguito da personale opportunamente preparato. Nei primi tre giorni è inoltre prudente che il paziente sia monitorato in una struttura di cure palliative o di terapia intensiva. Il trattamento è abitualmente iniziato con morfina a rilascio immediato, somministrata ogni 4-6 ore fino al raggiungimento della dose minima efficace. Dopo titolazione iniziale, il paziente può continuare o con morfina o con altri oppioidi secondo le preferenze e le abitudini del terapeuta.

Se si opera lo switch ad un differente oppioide, è indispensabile “convertire” la dose efficace di morfina nella *dose equivalente* del nuovo farmaco. Il passaggio alla dose giornaliera equivalente del nuovo oppioide può essere eseguito utilizzando apposite tavole di conversione. Inoltre, poiché la risposta agli oppioidi è variabile da soggetto a soggetto, è prudente un attento monitoraggio della risposta e delle eventuali reazioni avverse quando si passa da un farmaco all'altro. In caso di switching dalla morfina al fentanyl, si deve tener conto che questo oppioide ha una potenza 70-80 volte superiore a quella della morfina. Il paziente che inizia il trattamento con oppioidi, compreso fentanyl, deve essere adeguatamente preparato nei tre giorni precedenti per prevenire gli effetti collaterali tipici di questa classe di farmaci: adeguata idratazione, dieta sufficientemente liquida e somministrazione precoce di lassativi osmotici per prevenire la stipsi e la secchezza delle fauci. Devono inoltre es-

sere prese in considerazione le eventuali interferenze farmacologiche con altre molecole in grado di alterare il metabolismo del farmaco.

Switching alla via transdermica dopo stabilizzazione con morfina

Nella grande maggioranza degli studi clinici, il passaggio dalla morfina orale a rilascio rapido a fentanyl transdermico è stato eseguito usando un rapporto di conversione compreso fra 70-100 mg di morfina per 1 mg di fentanyl (ratio 70-100:1). Ciò significa che ad ogni 70-100 mg/die di morfina per os corrispondeva 1 mg/die di fentanyl TTS per ottenere lo stesso effetto analgesico (equianalgesia). Il rapporto di equianalgesia ufficiale, riportato cioè come ottimale nella scheda tecnica del Produttore è di 100:1. Questo rapporto è stato validato come prudenziale da numerosi trial controllati^{12,23}. Usando un cerotto da 25 µg/h si ha un rilascio di farmaco nelle 24 ore pari a 600 µg/die (25 µg/ora x 24 ore = 600 µg), pari cioè a 0,6 mg/die. Quindi, usando un rapporto di 100:1, il cerotto da 25 µg/h copre un fabbisogno di morfina orale pari a 60 mg/die. Sulla base di questo rapporto di equivalenza si ottengono i dosaggi di conversione ottimale riportati in tabella 1.

Il rapporto 100:1 è quello standard ed è da considerarsi prudente; in numerosi studi clinici sono stati usati rapporti di conversione pari a 75:1 o 70:1 senza incremento sostanziale degli effetti collaterali. Nello studio di Donner e collaboratori 38 pazienti, trattati per 6 giorni con morfina a rilascio controllato, sono stati successivamente allocati al trattamento con fentanyl transdermico per 15 giorni: per

ottenere equianalgesia fu impiegato un rapporto di conversione pari a 1 mg/die di fentanyl ogni 70 mg/die di morfina a rilascio lento (ratio 70:1), senza effetti collaterali importanti rispetto al trattamento con morfina e con una minore incidenza di stipsi (59% vs 35%)²⁴.

Fra il 1996 ed il 1998 un pool di 1.005 pazienti oncologici pretrattati con oppioidi forti (52%) o oppioidi deboli (23%) fu allocato al trattamento con fentanyl TTS a causa dell'insufficiente controllo del dolore o degli effetti collaterali occorsi¹². Il dosaggio medio di morfina a rilascio controllato assunto da questi pazienti era pari a 90 mg/die: per ottenere lo stesso livello di analgesia fu usato un rapporto di conversione di 75:1, con un dosaggio medio di fentanyl di 1,2 mg/die, corrispondente ad un cerotto da 50 µg/h.

Via transdermica in pazienti "naive"

A partire dal 2000, la letteratura si è progressivamente arricchita di trial nei quali non era prevista una fase di *titolazione* con morfina orale, ma l'inizio del trattamento avveniva direttamente con il cerotto a dosaggio

più basso (25 µg/h), accompagnato per le prime 24 ore dalla morfina a rilascio immediato in attesa della distribuzione sistemica di fentanyl dopo formazione del deposito sottocutaneo (15-20 ore). Questa procedura presenta aspetti sia teorici sia pratici rilevanti. Già nello studio di farmacovigilanza di Radbruch, su 1.005 pazienti inclusi, 231 erano passati a fentanyl direttamente dallo step II OMS (tramadolo o codeina); inoltre 140 non avevano mai ricevuto alcun trattamento antalgico, neppure FANS o paracetamolo¹². Ciò significa che in un'importante quota di pazienti lo step II OMS è stato saltato e che in una quota non trascurabile (14%) è stato saltato anche lo step I. Il concetto sotteso a tale atteggiamento terapeutico consiste nell'assunzione che talune forme neopastiche sono accompagnate *sempre e comunque* da dolore di grado severo non controllabile con FANS, paracetamolo e talvolta neppure con oppioidi deboli.

L'inizio del trattamento antalgico direttamente per via transdermica presume: 1) una buona conoscenza delle caratteristiche cinetiche di fentanyl TTS e

Tabella 1. Quantità di fentanyl rilasciata per via transdermica, utilizzando varie combinazioni, e dosi corrispondenti di morfina per os.

Fentanyl TTS	Quantità rilasciata		Pari a morfina orale (mg/die)
	µg/h	mg/die	
25	25	0,6	60
50	50	1,2	120
75	75	1,8	180
100	100	2,4	240
125	125	3,0	300
150	150	3,6	360
200	200	4,8	480
250	250	6,0	600
300	300	7,2	720

dei fattori che ne possono modificare l'assorbimento percutaneo e la distribuzione; 2) che il paziente sia adeguatamente monitorato nelle prime 72 ore. Il trattamento deve essere iniziato con il cerotto da 25 µg/h. Dopo la prima applicazione del cerotto, il farmaco passa lentamente negli strati profondi del derma dove si accumula e da cui, attraverso la sottile rete capillare sottocutanea, entra nel circolo sistemico. Grazie all'elevata lipofilia, fentanyl attraversa la barriera ematoencefalica in misura maggiore rispetto alla morfina solfato e qui andrà a legarsi ai recettori μ . Questo processo richiede circa 12-20 ore, durante le quali il paziente è privo di copertura antalgica. Questa è la ragione per cui è necessaria una titolazione con morfina orale a breve rilascio.

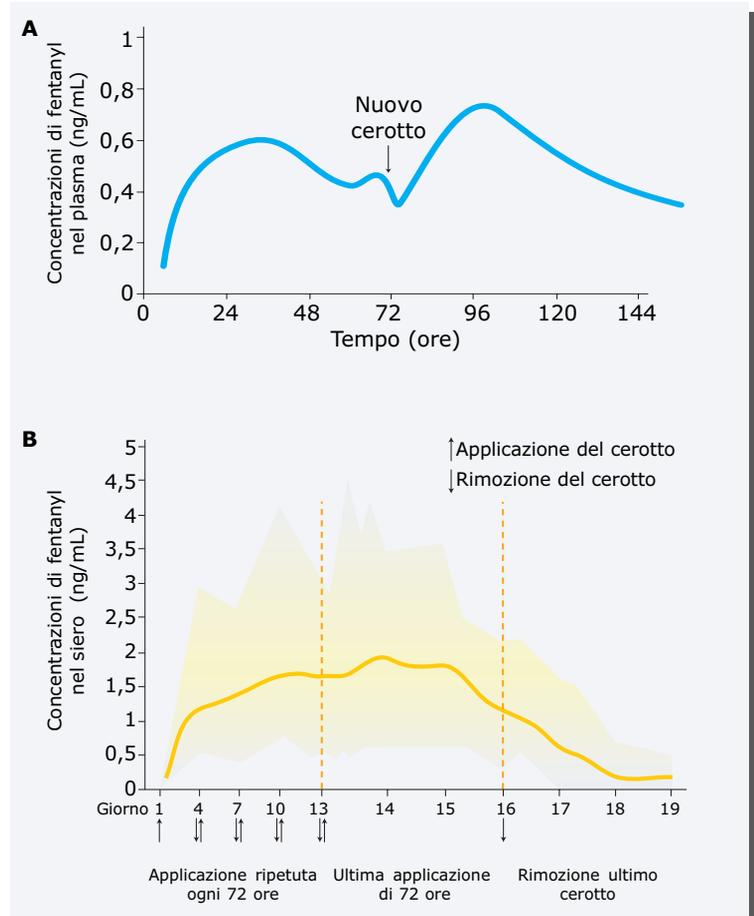
Affinché si abbia un buon effetto antalgico, le concentrazioni plasmatiche del farmaco devono essere comprese fra 0,5 e 2,0 ng/mL, con un valore ottimale intorno a 1,5 ng/mL. Poiché si ha incremento significativo degli effetti avversi a partire da concentrazioni plasmatiche >2,0 ng/mL, la "finestra terapeutica" è relativamente ristretta. In figura 5 è riportata la curva plasmatica standard osservata dopo applicazione ripetuta di un cerotto da 25 µg/h in soggetti adulti e normale funzionalità epato-renale.

Una volta ottenuta la diffusione sistemica del farmaco, questo tenderà a raggiungere una condizione di equilibrio fra quota assorbita e quota eliminata, con concentrazioni proporzionali alla dose somministrata nell'arco delle 24 ore. Fino al raggiungimento dell'equilibrio, in genere dopo applicazione del 3°-4° cerotto, non si può dire se quel dosaggio è adeguato o

meno a controllare il dolore; viceversa, alla fine della prima settimana, ovvero in coincidenza del giorno successivo all'applicazione del terzo cerotto, la presenza di dolore residuo suggerisce che il dosaggio deve essere aumentato. Il cerotto sarà quindi integrato da dosi extra di morfina orale a breve rilascio e, alla sostituzione successiva, si utilizzerà un cerotto a dosaggio immediatamente maggiore (50 µg/h). Con il cerotto da 50 µg/h si ha una somministrazione di fentanyl pari a 1,2 g/die, pari a 120 mg di morfina a rilascio controlla-

to (ratio 100:1), una quantità sufficiente a controllare in modo adeguato il dolore di grado moderato-severo (VAS 6-8) nel 65-75% dei trattati. Le concentrazioni plasmatiche medie ottenute dopo le prime due settimane di trattamento sono stabili e si aggirano intorno ad 1,5 ng/mL. In studi clinici controllati, nei quali sono stati eseguiti dosaggi seriali delle concentrazioni plasmatiche della molecola, questo valore garantisce un elevato grado di analgesia nel 75-80% dei trattati, con ricorso a dosi di morfina *rescue* molto rare (figura 5B).

Figura 5. In (A) concentrazioni plasmatiche di fentanyl dopo applicazione ripetuta di due cerotti da 25 µg/h; in (B) concentrazioni plasmatiche all'equilibrio dopo applicazione di 6 cerotti consecutivi da 100 µg/h: si noti la stabilità delle concentrazioni ematiche, con valori ottimali compresi fra 1,5 e 2,0 ng/mL.



Interruzione del trattamento transdermico

L'effetto depot esercitato dagli strati profondi del derma si osserva anche nella fase inversa, quando si decide cioè di sospendere l'applicazione del cerotto. Quando allo scadere delle 72 ore dall'ultima applicazione il cerotto non è sostituito, il derma continua a rilasciare nel circolo sottocutaneo fentanyl per ulteriori 17 ore. In questo arco di tempo quindi, il dolore è ancora controllato dal flusso di molecole che continuano a diffondere dal deposito sottocutaneo. Questo flusso sarà tuttavia progressivamente decrescente all'esaurirsi del deposito e, a partire dalla 12^{ma} ora, inizierà a comparire dolore. Si deve quindi ricordare che il depauperamento del deposito sottocutaneo non è istantaneo e che il suo tempo di dimezzamento è proporzionale al cerotto impiegato: in un paziente trattato con un cerotto di 10 cm² (25 µg/h) le concentrazioni plasmatiche scenderanno al disotto del range terapeutico dopo un tempo medio di 17 ore ma, come è stato recentemente dimostrato in una valutazione di cinetica comparativa, dopo applicazione di un singolo cerotto da 50 µg/h le concentrazioni plasmatiche dopo 24 ore dal distacco del cerotto erano ancora comprese fra 0,5 e 1,0 ng/mL²⁵. Nel paziente che ha raggiunto lo stato di equilibrio con il cerotto da 100 µg/h, tre giorni dopo la sospensione dell'ultimo cerotto si registrano ancora concentrazioni plasmatiche antalgiche prossime a 0,15 ng/mL (figura 5B). Ne consegue che dosi integrative di morfina somministrate immediatamente dopo la rimozione dell'ultimo cerotto vanno a sommarsi a quelle rilasciate dal deposito sottocutaneo.

Prevenzione degli effetti avversi

Il paziente da avviare a terapia con oppioidi deve essere informato sulla natura del trattamento cui sta per essere sottoposto e sugli effetti avversi più frequenti cui può andare incontro. Sufficienti informazioni devono essere fornite anche ai familiari, che costituiscono parte integrante del piano terapeutico. Come precedentemente riportato, gli effetti avversi del trattamento con fentanyl sono prevedibili e controllabili se il paziente è seguito, almeno nelle prime fasi, da un palliativista esperto. In tabella 2 sono riportati i principali effetti collaterali registrati da Mystakidou in pazienti sottoposti a switching con fentanyl a causa di insufficiente controllo del dolore o di effetti collaterali severi dopo trattamento con morfina orale a rilascio controllato¹⁰.

In questo studio i pazienti erano trattati in modo ottimale, come dimostrato dalla bassa incidenza dei più comuni e prevedibili effetti collaterali tipici degli oppioidi. Ciò nonostante, si può rilevare che dopo il primo mese di trattamento la stipsi interessa ancora il 10-12% dei trattati.

Depressione respiratoria

La depressione dei centri del respiro costituisce l'effetto più temibile del trattamento con oppioidi; nell'uso cronico essa è presente nel 5-10% dei trattati con oppioidi forti. Se sopraggiunge insufficienza respiratoria il cerotto deve essere staccato ed il paziente trattato con naloxone e monitorato per le successive 48 ore. Nei pazienti con insufficienza ventilatoria cronica (brocopneumopatia cronica, enfisema, asma e bronchiectasie) vi è aumentato rischio di

ipossiemia. In questi pazienti deve essere effettuato un sufficiente compenso respiratorio prima di iniziare il trattamento con oppiacei forti. Nella survey di Radbruch, depressione respiratoria è stata osservata in 8 pazienti/1.000 trattati con fentanyl TTS¹². Il rischio di depressione respiratoria aumenta nei pazienti con febbre o quando la temperatura esterna è molto elevata: in questi casi l'assorbimento del fentanyl nel cerotto diviene massivo e non predicabile. L'imminente introduzione del cerotto a matrice dovrebbe risolvere questo ed altri problemi connessi all'attuale tecnologia a serbatoio (distacco, irritazione cutanea e maggiore stabilità delle dosi rilasciate).

Ipotensione

L'ipotensione è presente prevalentemente in ortostatismo ed è aggravata dal concomitante uso di depressori del SNC (bezodiazepine e anticonvulsivanti). Nel paziente allettato è un evento raro e complessivamente non supera il 2%. Effetti analoghi sono stati riportati in pazienti che assumevano alcool; tutte le bevande contenenti alcool devono quindi essere sospese durante il trattamento con oppioidi.

Stipsi

In molti pazienti la stipsi può divenire un problema di gravità simile al dolore che si intende risolvere. Il paziente deve essere adeguatamente preparato a partire dai 3-4 giorni precedenti l'inizio del trattamento con una dieta ricca di fibre, sufficiente idratazione e, se necessario, lassativi osmotici. Con il prosieguo della terapia la stipsi tende a ridursi. Rispetto alla morfina orale, fentanyl ha dimostrato un'incidenza significativamente minore di stipsi e, negli studi di

Tabella 2. Principali effetti collaterali registrati in una coorte di pazienti oncologici trattati con fentanyl. A fianco a ciascun rilevamento è riportato il dosaggio medio impiegato in quel momento (Dati da Mystakidou et al 2003¹⁰).

Effetto avverso	Frequenza (%)						
	Tempo (gg)	0	14	28	60	120	240
	Dosaggio ($\mu\text{g/h}$)	25	58	64	67	78	81
Stipsi	15,3	5,9	7,9	11,3	11,2	11,0	
Nusea	11,2	7,5	3,8	6,1	4,1	2,4	
Vomito	7,5	1,2	2,8	3,5	0,3	0,4	
Diarrea	2,8	2,5	1,9	2,3	1,4	0,8	
Dispnea	2,2	3,1	0,9	1,6	1,7	2,4	
Disturbi del sonno	1,7	2,2	0,9	1,3	1,7	0,4	
Vertigini	0,6	1,9	1,3	1,9	1,7	2,0	

accettabilità da parte del paziente, la minore costipazione sembra favorire sensibilmente la scelta di fentanyl rispetto alla morfina. In figura 6 sono riportate le diverse incidenze di stipsi registrate in vari trial condotti sia in pazienti con dolore maligno sia in pazienti con dolore reumatologico.

Secchezza delle fauci

La xerostomia è un evento molto frequente, soprattutto con morfina orale (40-50%). Nei casi severi è indispensabile impiegare prodotti sostitutivi della saliva ed il paziente deve essere informato circa l'assoluta necessità di una costante ed approfondita igiene orale per evitare alitosi importante ed aumentata incidenza di carie dentali.

Sedazione

Sonnolenza e stanchezza sono presenti soprattutto nei primi 5 giorni di trattamento e possono dipendere da due distinte cause: 1) riduzione del dolore e quindi rilassamento psicofisico; 2) sovradosaggio. Come si può osservare la prima causa non può essere considerata un effetto collaterale ma è dipendente dal miglioramento delle condizioni generali. Altre possibili

concause sono la sinergia con alcuni sedativi o con antidepressivi ed antiepilettici eventualmente somministrati per aumentare l'efficacia in caso di dolore neuropatico. In tabella 3 sono riportati i farmaci e le misure più frequentemente utilizzate per contrastare gli effetti collaterali sin qui descritti ed associati all'impiego di oppioidi.

Interferenze farmacologiche

In presenza di altri farmaci che condividano la stessa via metabolica (Citocromo P 450 subunità 3A4 (CYP 450-3A4)) degli

oppioidi, il dosaggio deve essere ridotto in misura adeguata, fino al 50%. Nel paziente oncologico i farmaci metabolizzati dal CYP 450-3A4 sono numerosi: citostatici, triazoli ed alcuni macrolidi, sicché il loro uso ne riduce la clearance e ne aumenta i livelli sierici; effetti opposti si osservano con inibitori di questo enzima (tabella 4). I pazienti trattati con queste classi di farmaci devono essere opportunamente monitorati con aggiustamento del dosaggio sulla base della risposta. Interferenze importanti sono state

Figura 6. Incidenza di stipsi in pazienti con dolore maligno trattati con morfina a rilascio controllato o fentanyl (A); in (B) incidenza di stipsi registrata in pazienti con dolore non neoplastico. In (C) incidenza di stipsi dopo 42 giorni in pazienti naive. (Dati da Ahmedzai S 1997²¹ per (A), da Allan L 2001¹⁷ per (B) e da Mystakidou K 2002²⁶ per (C)).

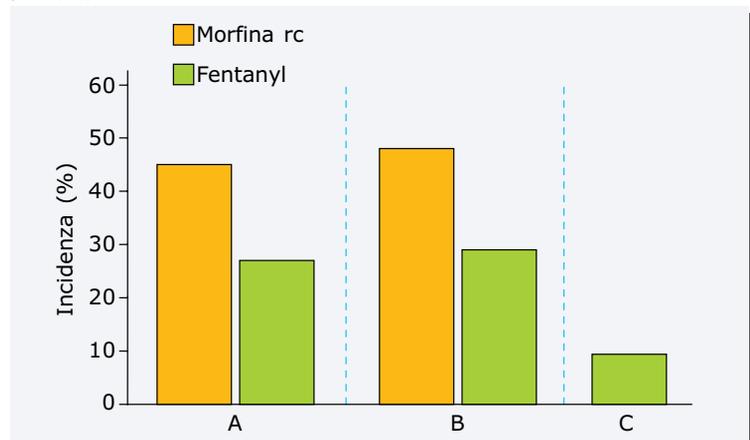


Tabella 3. Trattamento cronico per la riduzione degli effetti collaterali da oppioidi.

Effetto collaterale	Trattamento
Nausea	Metoclopramide 5-10 mg qid
Costipazione	Dieta adeguata (fibra >30 g/die); lattulosio o lassativi di contatto con regolarità
Sedazione	Destramfetamina (2-5 mg bid) o metilfenidato (2-5 mg bid) (non disponibile in Italia)
Mioclono	Clonazepam (0,5 mg tid) o nifedipina (10 mg bid)
Depressione respiratoria	Ridurre dosaggio o sospendere farmaco; naloxone se necessario

registrate in combinazione con benzodiazepine, ipnoinduttori, miorilassanti ed antistaminici. Con questi farmaci vi è un aumentato rischio di sedazione, ipotensione ortostatica (aumentato rischio di cadute accidentali) e sonnolenza diurna. Molti di questi farmaci possono essere sospesi quando si inizia il trattamento con fentanyl poiché viene a mancare l'originaria indicazione all'assunzione: il paziente in buona analgesia recupera il sonno (abolizione degli ipnoinduttori) (tuttavia gli ipnoinduttori non possono essere sospesi di colpo per evitare sindromi da astinenza), riduce il tono muscolare (abolizione dei miorilassanti) ed anzi necessita, in molti casi, di controllare il ridotto tono muscolare e l'affaticamento con attivatori centrali.

Aspetti economici del trattamento con fentanyl TTS

La comparazione economica fra il trattamento convenzionale (morfina a rilascio controllato) e fentanyl TTS varia notevolmente in relazione al tipo di paziente: in un paziente terminale allettato, che non esegue attività lavorative redditizie, l'impat-

to economico del dolore è marginale rispetto ad un paziente adulto con dolore non neoplastico ben controllato e che può quindi continuare a produrre effetti economici per se e per i suoi familiari. I parametri da includere in un'analisi di tipo farmacoeconomico sono sostanzialmente quattro: 1) costi diretti dei due farmaci che si intende comparare; 2) costi dei farmaci indispensabili per il controllo del dolore incidente o di altre forme di breakthrough pain e degli effetti collaterali (morfina *rescue*, lassativi, etc.); 3) costi indiretti (ore lavorative perse con l'uno o l'altro trattamento); 4) costi intangibili relativi alla qualità di vita (possibilità di guida-

re, grado di vigilanza, tono dell'umore, etc.).

Recentemente sono state pubblicate due valutazioni in pazienti con dolore non oncologico che hanno simulato l'impatto economico del trattamento con morfina rc o fentanyl^{27,28}. Entrambi gli studi hanno inserito nel modello i dati reali di frequenza e gravità degli effetti collaterali desunti dagli studi clinici controllati ed hanno assegnato un valore economico standard alle ore lavorative perse per l'insufficiente controllo del dolore o per altri effetti collaterali (stanchezza, sedazione, etc.). Nello studio di Lehmann, sulla base dei soli costi diretti, un anno di trattamento con morfina è risultato meno costoso (€ 3.163) rispetto al trattamento con fentanyl TTS (€ 3.553). Tuttavia, quando nel modello sono stati inseriti i costi indiretti e la qualità di vita, fentanyl TTS si è dimostrato molto più conveniente, con un incremento del rapporto costo-utilità per anno di trattamento pari ad € 8.160. Risultati simili sono stati ottenuti più recentemente da Frei e collaboratori²⁸. Questi dati indicano quindi che, quando al centro del modello economico viene posto il paziente e non il sistema erogatore del-

Tabella 4. Interferenze farmacologiche fra fentanyl ed altre classi di farmaci di uso frequente nel paziente con dolore cronico o in chemioterapia antitumorale.

Farmaco	Livelli sierici	
	Aumenta	Riduce
Carbamazepina		++
Fenitoina		++
Rifampina		+++
Azoli	+	
Macrolidi	+	
Statine	++	
Inibitori proteasi	+++	

la prestazione, il trattamento con fentanyl TTS si dimostra economicamente molto vantaggioso.

Conclusioni

Il trattamento con fentanyl TTS ha guadagnato sin dalla sua introduzione crescente interesse da parte dei palliativisti ed accettazione da parte dei pazienti. Il medico apprezza soprattutto la maneggevolezza del

trattamento ed una sensibile riduzione della stipsi, mentre il paziente preferisce questa via di somministrazione perché complessivamente più gradevole. I dati provenienti da studi condotti con molte migliaia di pazienti in tutto il mondo trattati stabilmente per mesi, ed in alcuni casi per anni, con un range posologico oltremodo ampio (25-1.200 µg/h), suggeriscono la elevata sicurezza di fentanyl TTS. Alcuni studi re-

centi indicano, in ambienti dove esiste la possibilità di un monitoraggio continuo, la possibilità di somministrare fentanyl in pazienti mai trattati con analgici o con oppioidi deboli, saltando quindi lo step 1 e 2, senza quindi precedente titolazione con morfina rapida. Nei pazienti in attività lavorativa, fentanyl TTS si dimostra economicamente vantaggioso rispetto al trattamento orale standard. **TiM**

Bibliografia

1. Westerling D, Høglund P, Lundin S, *et al.* Transdermal administration of morphine to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 571-576.
2. **Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei.** Legge n° 12 dell'8 Febbraio 2001. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* del 4 Marzo 2004.
3. **Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza.** Decreto del Presidente della Repubblica del 9 Ottobre 1990, n°309.
4. **Ministero della Salute.** Modifiche ed integrazioni al decreto del Ministro della sanità del 24 maggio 2001, concernente: "Approvazione del ricettario per la prescrizione dei farmaci di cui all'allegato III-bis al decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990, n. 309, introdotto dalla legge 8 febbraio 2001, n.12". D.M. del 4 Aprile 2003. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* del 10 Gennaio 2004.
5. **Ministero della Salute.** Farmaci Analgesici Oppiacei nella Terapia del Dolore. Circolare esplicativa del D.M. del 4 Aprile 2003. Novembre 2003.
6. Ringe JD, Faber H, Bock O, *et al.* Transdermal fentanyl for the treatment of back pain caused by vertebral osteoporosis. *Rheumatol Int* 2002; 22:199-203.
7. Newsham G, Lefkowitz M. Transdermal fentanyl for chronic pain in AIDS: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21:69-77.
8. Bleeker CP, Bremer RC, Dongelmans DA, *et al.* Inefficacy of high-dose transdermal fentanyl in a patient with neuropathic pain, a case report. *Eur J Pain* 2001; 5:325-329.
9. Dellemijn PL, van Duijn H, Vanneste JA. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Clin Oncol* 1998; 16:3238-3245.
10. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, *et al.* Long-term cancer pain management in morphine pre-treated and opioid naïve patients with transdermal fentanyl. *Int J Cancer* 2003; 107:486-492.
11. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, *et al.* Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84:587-593.
12. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, *et al.* Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med* 2001; 15:309-321.
13. Tawfik MO, Bryuzgin V, Kourteva G; **FEN-INT-20 Study Group.** Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:259-267.
14. Mystakidou K, Befon S, Kou-skouni E, *et al.* From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial. *Anticancer Res* 2001; 21: 2225-2230.
15. Vielvoye-Kerkmeier AP, Mat-tern C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid-naïve cancer pain patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naïve patients and a group using codeine. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19:185-192.
16. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, *et al.* Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, & III transfers. *J Pain* 2004; 5:119-132.
17. Allan L, Hays H, Jensen NH, *et al.* Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322:1154-1158.
18. Simpson RK Jr, Edmondson EA, Constant CF, *et al.* Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14:218-224.
19. Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol* 2001; 2:165-172.
20. Payne R. Factors influencing quality of life in cancer patients: the role of transdermal fentanyl in the management of pain. *Semin Oncol* 1998; 25(3 Suppl 7):47-53.
21. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl *versus* sustained-

- release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:254-261.
22. **Ross JR, Quigley C.** Transdermal fentanyl: informed prescribing is essential. *Eur J Pain* 2003; 7:481-483.
 23. **Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, et al.** Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med* 2000; 14:111-119.
 24. **Donner B, Zenz M, Tryba M, et al.** Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996; 64 :527-534.
 25. **Thompson JP, Bower S, Liddle AM, et al.** Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients. *British J Anaesthesia* 1998; 81:152-154.
 26. **Mystakidou K, Befon S, Tsilika E, et al.** Use of TTS Fentanyl as a single opioid for cancer pain relief: a safety and efficacy clinical trial in patients naive to mild or strong opioids. *Oncology* 2002; 62:9-16.
 27. **Lehmann KA, Radbruch L, Gockel HH, et al.** Costs of opioid therapy for chronic nonmalignant pain in Germany: an economic model comparing transdermal fentanyl (Durogesic) with controlled-release morphine. *Eur J Health Economic* 2002; 3:111-119.
 28. **Frei A, Andersen S, Hole P, et al.** A one year health economic model comparing transdermal fentanyl with sustained-release morphine in the treatment of chronic noncancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2003; 17:5-26.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Denominazione del medicinale GLUCOBAY 50 mg compresse - GLUCOBAY 100 mg compresse 2. Composizione qualitativa e quantitativa una compressa contiene: Principio attivo: acarbose 50 mg - Principio attivo: acarbose 100 mg - Per gli eccipienti vedere sez. 6.1 3. Forma farmaceutica compresse 4. Informazioni cliniche - 4.1 Indicazioni terapeutiche Diabete mellito non-insulina-dipendente in pazienti sottoposti a trattamento mediante la sola dieta o con l'associazione di dieta e ipoglicemizzanti orali. Diabete mellito insulina-dipendente in pazienti sottoposti a terapia insulinica e dietetica. 4.2 Posologia e modo di somministrazione la posologia deve essere stabilita caso per caso dal medico curante in quanto efficacia e tollerabilità del preparato variano per ogni singolo paziente. Salvo diversa prescrizione medica, il dosaggio previsto per un adulto è: - 1 compressa da 50 mg o 1/2 compressa da 100 mg 3 volte al giorno all'inizio del trattamento; - 2 compresse da 50 mg o 1 compressa da 100 mg 3 volte al giorno per la fase di mantenimento, se necessario aumentabile a 2 compresse da 100 mg 3 volte al giorno. La posologia può essere aumentata dopo 4-8 settimane dall'inizio della terapia se il paziente non ottiene un adeguato miglioramento del quadro clinico durante il trattamento. Qualora si manifestino effetti collaterali, nonostante il rispetto scrupoloso della dieta prescritta, si consiglia di non aumentare ulteriormente il dosaggio del farmaco ed eventualmente di ridurlo. In media la dose efficace per un soggetto adulto è pari a 100 mg x 3 volte al giorno, il paziente che riceve 200 mg per 3 volte al giorno deve essere attentamente controllato dal medico. Modalità d'impiego - Le compresse di Glucobay vanno assunte intere assieme ad una piccola quantità di liquido oppure masticate e ingerite con i primi bocconi di cibo; in entrambi i casi all'inizio del pasto. Controlli consigliati in corso di trattamento - In singoli casi si può manifestare un'elevazione asintomatica degli enzimi epatici. Pertanto, si dovrebbe considerare l'opportunità di controllare il livello degli enzimi epatici nei primi 6-12 mesi di trattamento. In casi documentati questi effetti sono scomparsi dopo la sospensione della terapia con Glucobay. Anziani (oltre i 65 anni d'età) - Non sono necessari aggiustamenti posologici in relazione all'età del paziente. Bambini - Non essendo disponibili informazioni sufficienti sugli effetti e sulla tollerabilità del farmaco nei bambini e negli adolescenti, Glucobay non deve essere somministrato in pazienti di età inferiore ai 18 anni. Insufficienza epatica - Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con preesistente insufficienza epatica. Insufficienza renale - Glucobay non dev'essere impiegato in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 25 ml/min). Durata del trattamento - Glucobay può essere assunto senza alcuna restrizione temporale. 4.3. Controindicazioni - Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Gravidanza e allattamento. Glucobay non deve essere somministrato in pazienti di età inferiore ai 18 anni. Enteropatie croniche associate a disturbi della digestione e dell'assorbimento. Malattie da glutine. Stati patologici che possono essere aggravati da un aumento della produzione di gas a livello intestinale, quali sindrome di Roemheld, grosse ernie, ostruzioni o ulcerazioni intestinali. Pazienti gastrosessati. Glucobay non dev'essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale grave (creatinina clearance < 25 ml/min). 4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso - La stretta aderenza al regime dietetico rimane una condizione necessaria anche quando viene somministrato Glucobay. La regolare assunzione di Glucobay non deve essere sospesa senza il parere del medico curante dal momento che si può verificare un aumento della glicemia alla interruzione del trattamento. Glucobay non induce ipoglicemia nei soggetti che assumono solo un regime dietetico. L'insorgenza di sintomi ipoglicemici durante trattamento con Glucobay può essere quindi il risultato di un minore fabbisogno di insulina o di ipoglicemizzanti orali. In presenza di tali situazioni deve essere utilizzato glucosio e non saccarosio. In singoli casi si può manifestare un'elevazione asintomatica degli enzimi epatici. Pertanto, si dovrebbe considerare l'opportunità di controllare il livello degli enzimi epatici nei primi 6-12 mesi di trattamento. In casi documentati questi effetti sono scomparsi dopo la sospensione della terapia con Glucobay. La terapia con Glucobay va segnalata nel documento che certifica lo stato diabetico del paziente. 4.6. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione - Il consumo di saccarosio (zucchero) e di cibi contenenti zucchero durante trattamento con Glucobay, spesso causa disturbi intestinali ed in taluni casi diarrea per l'aumentata fermentazione dei carboidrati nel colon. Glucobay possiede un effetto antiperistaltico ma non è in grado di per sé di indurre ipoglicemia. Quando Glucobay viene prescritto in aggiunta ad un trattamento con preparati a base di insulina, sulfaniluree o metformina, è opportuno ridurre adeguatamente il dosaggio di questi ultimi al verificarsi di un'eccessiva diminuzione dei valori glicemici, in quanto sono stati segnalati singoli casi di shock ipoglicemico. In presenza di reazioni ipoglicemiche, va ricordato che digestione e assorbimento degli zuccheri avvengono più lentamente durante terapia con Glucobay; la somministrazione orale dello zucchero alimentare (saccarosio) è pertanto inadeguata come rimedio immediato degli episodi ipoglicemici. In alternativa è consigliabile l'assunzione di glucosio. In singoli casi Glucobay può influenzare la biodisponibilità della digossina, in modo tale da richiedere un aggiustamento del dosaggio di quest'ultima. In linea generale, durante il trattamento con Glucobay va evitata, se possibile, la somministrazione concomitante di prodotti contenenti colestiramina, adsorbenti intestinali o enzimi digestivi, per la possibile attenuazione dell'efficacia del farmaco. Non si è osservata interazione con il dimetico e il simetico. 4.8. Gravidanza e allattamento - Glucobay è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento. 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari - Nessuno noto. 4.8. Effetti indesiderati - (Frequenza d'incidenza: molto frequente > 10%; frequente > 1% < 10%; non frequente > 0,1% < 1%; raro > 0,01% < 0,1%; molto raro < 0,01%) Eventi avversi osservati nelle sperimentazioni cliniche controllate: Molto frequentemente flatulenza, frequentemente diarrea e dolore addominale, non frequentemente nausea. La loro intensità tende ad essere accentuata dal mancato rispetto della dieta antidiabetica prescritta. Qualora i sintomi in causa si manifestino con particolare intensità nonostante la corretta osservanza della dieta, previa consultazione del medico, è opportuno ridurre in via transitoria o permanente il dosaggio di Glucobay. In pazienti trattati con la dose raccomandata di 150-300 mg/die di acarbose, raramente sono state osservate alterazioni dei test di funzionalità epatica rilevanti da un punto di vista clinico (3 volte sopra il limite superiore di norma). In corso di terapia con acarbose, possono riscontrarsi temporaneamente dei valori anomali (vedere anche sez. 4.4). Eventi avversi da segnalazioni spontanee: Molto raramente si possono manifestare reazioni cutanee da ipersensibilità quali eruzione cutanea, eritema, esantema ed orticaria. Molto raramente si è osservato edema. Molto raramente si può manifestare subileo/ileo. Molto raramente sono stati segnalati casi di epatite e/o ittero e danno epatico associato. In Giappone, sono stati segnalati singoli casi di epatite fulminante ad esito infelice. La relazione di tali eventi con acarbose non è chiara. 4.9. Sovradosaggio - Quando il farmaco venga assunto in quantità superiori ai dosaggi consigliati (sovradosaggio), con cibi o bevande contenenti carboidrati [oligosaccaridi, disaccaridi e polisaccaridi] si possono accentuare meteorismo, flatulenza e diarrea. Tali sintomi non sono prevedibili qualora il sovradosaggio di Glucobay si verifichi in assenza di cibo. In caso di sovradosaggio il paziente non dovrà introdurre cibi o bevande contenenti carboidrati [oligosaccaridi, disaccaridi e polisaccaridi] nelle 4-6 ore successive all'assunzione del farmaco. 5. Proprietà farmacologiche - 5.1. Proprietà farmacodinamiche - Farmaco usato nel diabete; ipoglicemizzanti orali. Codice ATC: A10BF01 Glucobay contiene come principio attivo acarbose, uno pseudotetrasaccaride di origine microbica. In tutte le specie esaminate acarbose esplica la sua attività a livello dell'intestino tenue. Glucobay è un inibitore degli enzimi intestinali (α -glucosidasi), deputati alla degradazione dei principali di-, oligo-, e poli-saccaridi presenti nella dieta. L'inibizione di questi enzimi comporta un ritardo dose-dipendente nella digestione dei carboidrati, per cui il glucosio da essi derivante viene liberato e assorbito più lentamente nel circolo sanguigno. In tal modo Glucobay riduce gli incrementi glicemici post-prandiali. L'azione che il preparato esercita sull'assorbimento intestinale dei carboidrati si traduce inoltre in un calo dei livelli glicemici medi e delle loro escursioni giornaliere. Glucobay riduce i livelli patologicamente elevati di emoglobina glicosilata. 5.2. Proprietà farmacocinetiche - Ricerche di farmacocinetica, relative all'assorbimento intestinale ed alla escrezione urinaria, condotte sia sull'animale sia sull'uomo, hanno consentito di osservare che dopo somministrazione orale l'acarbose viene reperito in quantità oscillanti intorno all'1-2% della dose assunta, mentre l'escrezione urinaria media dopo 24 ore è di circa il 0,40% della dose totale ingerita. Dopo 48 ore non è stato più possibile rilevare tracce di acarbose in circolo e nelle urine. L'acarbose viene metabolizzato per degradazione batterica intestinale e segue due vie metaboliche: idrolisi dei composti D- oppure N-glicosidici che producono il metabolita componente 2 e composti da reazione di coniugazione (componente 1). Questi metaboliti sono stati reperiti per la massima parte nelle feci. 5.3. Dati preclinici di sicurezza Tossicità subacuta - ratto e cane (più di 12 settimane); dosaggi: 50-150-450 mg/kg/die per OS, non mostrano effetti tossici; incremento dell'effetto farmacodinamico (variazioni di peso ed eccessivo effetto inibente le glucosidasi) derivante da sovradosaggio del farmaco. La somministrazione orale di acarbose a dosaggi di 50, 100, 200 e 400 mg/kg/die per oltre un anno nel ratto e nel cane, ha consentito di evidenziare l'influenza del principio attivo sullo sviluppo del peso corporeo, in particolare nei gruppi di animali trattati con le dosi più elevate. Le condizioni generali degli stessi animali miglioravano molto rapidamente allorché veniva raddoppiata la quantità di cibo somministrato. Non sono emerse alterazioni relativamente a tutti gli altri parametri considerati, incluso l'esame istologico di organi e/o apparati. Non sono stati forniti dati significativi di tossicità sulla funzione riproduttiva e sul potere mutageno. Ulteriori studi di tossicità cronica a 24 mesi sul ratto, non hanno permesso di rilevare effetti cancerogeni imputabili al principio attivo. Non è stato infine osservato alcun effetto dannoso del preparato in corso di gravidanza ed allattamento. 6. Informazioni farmaceutiche - 6.1. Elenco degli eccipienti - amido di mais, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, silice colloidale anidra 6.2. Incompatibilità - Non note 6.3. Validità - 3 anni 6.4. Speciali precauzioni per la conservazione - Le compresse, contenute nell'apposita confezione, vanno conservate a temperatura non superiore ai 25°C. Proteggere dall'umidità. 6.5. Natura e contenuto del contenitore e prezzo - Natura del contenitore - Blister di PVC bianco opaco/PVDC-Aluminio - Blister di PVC/PE/PVDC bianco opaco-Aluminio - Confezione 40 compresse da 50 mg - 40 compresse da 100 mg 6.6. Istruzioni per l'uso e la manipolazione - Non pertinente 7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio - Bayer S.p.A. Viale Certosa 130 - Milano - Concessionaria esclusiva per la vendita: Merck Pharma S.p.A., Via G. Stephenson, 84 - Milano B. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio - Glucobay - 50 mg compresse AIC 026851028 - Glucobay 100 mg compresse AIC 026851016 8. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione - Rinnovo autorizzazione: 15.11.2004 (in commercio dal 2 maggio 1995) 10. Data di revisione del testo: ottobre 2003

DL 50 Specie	Sesso	Via di somministrazione	DL50 (mg/kg)
topo	m	p.o.	15.400
topo	m	l.v.	7.700
ratto	m	p.o.	15.400
ratto	m	l.v.	7.360
ratto	f	l.v.	5.530
cane	m e f	p.o.	10.000
cane	m e f	l.v.	3.850