

I PROFILI DI EFFICACIA E DI SICUREZZA DELLE NUOVE FORMULAZIONI



Concettina Varango
U.S.C. Servizio Dipendenze ASST di Lodi

RELAZIONE AL PARLAMENTO

Secondo l'ultima «Relazione annuale al parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze In Italia 2019 riferita ai dati del 2018, il problema della dipendenza da sostanza in Italia risulta essere di grande importanza e tutti i dati indicano un aumento di consumi e fenomeni di dipendenza.

Il sistema d'intervento italiano opera a livello ambulatoriale, domiciliare, in strada, ospedaliero, carcerario e in strutture comunitarie.

Il 63% dei pazienti sono in carico per uso primario di eroina.

Nel 2018 il 64.7% degli utenti trattati, ha fatto uso, come sostanza primaria, di eroina.

Si stima comunque che 230.000 persone abbiano assunto eroina nel 2018.

Gli oppiacei in genere sono al secondo posto tra le sostanze psicoattive il cui reperimento avviene via Internet.

Circa il 22.1% delle nuove sostanze riscontrate sul mercato e segnalato allo SNAP appartengono al gruppo degli oppioidi.



LA PRESA IN CURA DEI TOSSICODIPENDENTI

I medici che si prendono cura dei tossicodipendenti conoscono bene quanto si difficile la clinica delle dipendenze per varie ragioni, le principali delle quali sono l'incertezza degli esiti degli interventi e l'incapacità da parte del clinico di determinare con precisione i fattori prognostici.



Questi elementi non sono soltanto dovuti all'essenza della malattia e quindi, alla possibile natura cronica e recidivante della stessa, ma sono spesso determinati da una serie di elementi, alcuni imprevedibili, che sono legati al paziente, al contesto in cui vive, al medico curante, alle risorse strutturali ed organizzative che quest'ultimo possiede e non in ultimo alle caratteristiche farmacologiche della molecola da somministrare ed eventualmente da dare in affido.

EVOLUZIONE DEL TRATTAMENTO

Gli approcci al trattamento del disturbo da uso di oppiacei, soprattutto in Italia, si sono molto evoluti.

La clinica delle dipendenze ha fatto sostanziali passi in avanti.

Negli anni '80 si imponevano “programmi terapeutici” della durata di 30 giorni con dosaggi a scalare di farmaci agonisti, quasi mai somministrati ad un dosaggio superiore a 40 mg die di metadone o equivalenti per il timore di essere accusati di “drogare i pazienti”.

Oggi i concetti di empowerment e recovery guidano gli interventi multidisciplinari e integrati predisposti dai Ser.D.

Oggi si cerca di somministrare il dosaggio adeguato del farmaco, diverso per ogni singolo paziente sia per il metadone che per la buprenorfina

Le conoscenze fisiopatologiche e l'approccio clinico hanno fatto molti passi avanti, ma La disponibilità di nuovi prodotti farmacologici non ha avuto una evoluzione significativa come ci sarebbe potuto aspettare

Da molti anni i principali centri di ricerca al mondo cercano di superare l'approccio terapeutico con farmaci agonisti alla ricerca di farmaci che agiscano sui meccanismi fisiopatologici che generano i comportamenti di dipendenza.

LA TERAPIA CON AGONISTI – PROBLEMI APERTI

Revisioni sistematiche hanno evidenziato che oltre all'efficacia del trattamento l'elemento essenziale è l'aderenza alle terapie ⁽¹⁾

Buprenorfina SL – dopo ogni dose sublinguale le concentrazioni plasmatiche possono avere fluttuazioni rapide facendo sperimentare sintomi di astinenza nei pazienti ⁽²⁾

Metadone – rapidi/lenti metabolizzatori e necessità di frazionamento

Stigma

1- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2014;11: CD000011

2 - Lopatko OV, White JM, Huber A, Ling W. Opioid effects and opioid withdrawal during a 24 h dosing interval in patients maintained on buprenorphine. *Drug Alcohol Depend.* 2003;69:317–322

FORMULAZIONI A RILASCIO PROLUNGATO

La nuova disponibilità di formulazioni «a rilascio prolungato» di farmaci agonisti, Buprenorfina e metadone, meritano molta attenzione perché l'opportunità di ben comprendere ed usare in maniera appropriata i vantaggi che dalla loro introduzione nella clinica possano trarre specifici pazienti non va sottovalutato.

Le terapie dei pazienti ad oggi in trattamento sono terapie croniche.

Il trattamento del disturbo da uso di oppiacei prevede, in Italia, un approccio multidisciplinare, che, seguendo le linee guida dell'OMS, e le relative normative nazionali in materia, abbina al trattamento farmacologico (metadone, buprenorfina e l'associazione Buprenorfina con naloxone) interventi psico-socioriabilitativi.

Il trattamento di mantenimento del disturbo da uso di oppioidi con metadone o buprenorfina è un trattamento di prima linea ormai consolidato per la dipendenza da oppioidi.



FARMACI

- Nuovi Farmaci
- Nuove formulazioni di molecole già in uso
 - Nuove preparazioni che utilizzano vie di assorbimento note
 - Nuove vie di somministrazione

Levometadone

Buprenorfina/naloxone film

Buprenorfina depot

Buprenorfina impianto

Naloxone Spray Nasale

MOLECOLE



LEVOMETADONE CLORIDATO

- Isomero farmacologicamente attivo del metadone cloridrato
 - Miscela racemica di due enantiomeri in rapporto 1:1
 - Levometadone [R-(-)-metadone – L-metadone]
 - Destrometadone, [S-(+)-metadone – D-metadone]

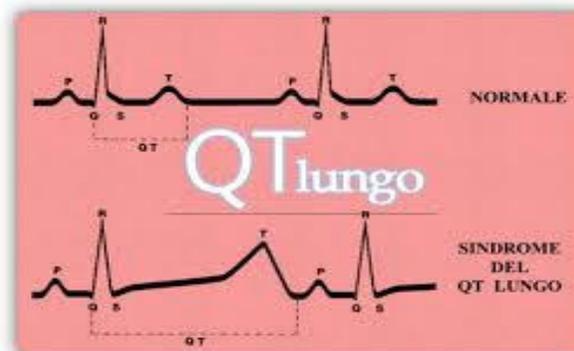
- Levometadone è l'enantiomero farmacologicamente attivo del metadone ¹
- Il Levometadone ha un profilo di sicurezza cardiaca migliore della formulazione racemica.²
- Levometadone può rimpiazzare il metadone racemico in un rapporto 1:2 ⁴
- L'uso di Levometadone è associato ad una riduzione degli effetti collaterali e, dovuto a differenti vie metaboliche, ad un diminuito rischio di interazioni farmacologiche con altri concomitanti trattamenti.⁵

LEVOMETADONE

LEVOMETHADONE (R-Methadone)	DEXTROMETHADONE (S-Methadone)
Legame proteico 86 %	Legame proteico 90 %
Emivita plasmatica 37,9 - 58,9 h	Emivita plasmatica 28,1 - 41,3 h
Biodisponibilità 65 – 100 %	Biodisponibilità 65 – 100 %
Metabolizzato da CYP3A4 e CYP2C19	Metabolizzato da CYP3A4 e CYP2B6.
Levometadone ha un'affinità per il recettore μ 10 volte superiore al destrometadone, e una potenza analgesica 50 volte superiore	Alcuni effetti indesiderati sono correlati al destrometadone, in particolare fatica, tensione, confusione e depressione
Gli effetti oppioidi del metadone racemico (antidolorifico, controllo della sintomatologia di astinenza) sono principalmente attribuibili al levometadone.	Il Destrometadone ha una capacità di bloccare i canali del potassio a livello cardiaco 3,5 volte superiore al Levometadone Questo blocco determina un ritardo nella fase 3 della ripolarizzazione ventricolare con conseguente prolungamento del tratto QT

FATTORI DI RISCHIO PER PROLUNGAMENTO QT

Farmaci	Altri fattori
<ul style="list-style-type: none">• Metadone ad alto dosaggio (> 100mg/die) o usato per via ev• Antibiotici (claritromicina, cotrimossazolo, eritromicina, etc)• Antidepressivi (fluoxetina, citalopram, venlafaxina)• Antipsicotici (aloperidolo, risperidone, quetiapina)	<ul style="list-style-type: none">• Fattori cardiaci (miocardiopatia alcolica, endocarditi infettive, QT lungo congenito, scompenso cardiaco)• Alterazioni elettrolitiche (basso K⁺ o Ca⁺⁺)• Malnutrizione/anoressia• HIV• Epatiti virali• Abuso di alcol, cocaina o benzodiazepine



POSSIBILI INDICAZIONI

- Metadone cloridrato a dosaggi superiori di 100 mg/die
- Malattie cardiache in corso
- Familiarità per patologie cardiache
- Concomitante utilizzo di farmaci che prolungano il QTc
- Infezione da HIV e Virus Epatite
- Concomitante uso di alcol ad alto rischio e cocaina
- Anomalie elettrolitiche (bassi livelli di Ca^{++} e K^+)
- Malnutrizione ed anoressia



BUPRENORFINA / NALOXONE FILM

- L'associazione buprenorfina/naloxone è stata sviluppata come deterrente per il misuso endovenoso.
- BUP/NAL contiene buprenorfina e naloxone in rapporto 4:1
 - Buprenorfina è un agonista parziale degli oppiacei, ed è il principio attivo principale quando preso per via sublinguale
 - Naloxone, antagonista degli oppiacei è presente per disincentivare l'uso per via endovenosa o inalatoria. Per via sublinguale non è attivo.
- Disponibile in due dosaggi 2/0,5 mg e 8/2 mg
- Sovrapponibile alle compresse sublinguali
- Film e confezione sono child resistant



BUPRENORFINA / NALOXONE FILM

- Studi sulla sicurezza e tollerabilità (open label) per 12 settimane su 194 pazienti trasferiti dalle compresse al film. La dose di inizio era la stessa delle compresse (4 – 32 mg) e La dose poteva essere aggiustata a discrezione del medico curante
- Nessuna variazione di dosaggio significativa nel corso dello studio
- La maggior parte dei pazienti è rimasta in trattamento con il film
- L'evento avverso più frequente (> 1%) è stata l'ipoestesia orale nella sede di adesione del film
- Altri eventi avversi registrati sono stati: stipsi, glossodinia, eritema della mucosa orale, vomito, intossicazione, insonnia, disturbi dell'attenzione, palpitazioni, sindrome di astinenza, iperidrosi, visione offuscata



BUPRENORFINA / NALOXONE FILM

- Sapore al lime ¹
- Possibili due metodi di somministrazione: sotto la lingua o all'interno della guancia
- Il film si attacca velocemente alla mucosa buccale entro 30'' garantendo l'assorbimento completo
- L'aderenza alla mucosa impedisce, quanto meno rende più difficile la rimozione del film ²



- 1. Lintzeris N *et al.* *Drug Alcohol Depend* 2013;131:119–26; 2. Graham RL. *Mental Health Clinician* 2014;4:17–21;

BUPRENORFINA DEPOT – RBP 6000®

Pharmacometrics



Population Pharmacokinetic Modeling After Repeated Administrations of RBP-6000, a New, Subcutaneously Injectable, Long-Acting, Sustained-Release Formulation of Buprenorphine, for the Treatment of Opioid Use Disorder

The Journal of Clinical Pharmacology
2016, 00(0) 1–10
© 2016, The American College of
Clinical Pharmacology
DOI: 10.1002/jcph.665

Celine M. Laffont, PhD¹, Roberto Gomeni, PhD², Christian Heidbreder, PhD¹,
J. P. Jones III, PhD¹, and Azmi F. Nasser, PhD¹

RBP 6000 ha sviluppato una tecnologia che permette una somministrazione mensile. RBP 6000 contiene 200mg/ml di buprenorfina in un sistema biodegradabile, il quale a contatto con l'acqua solidifica e permette un rilascio prolungato di buprenorfina per un minimo di 28 giorni.

BUPRENORFINA DEPOT – RBP 6000®

- Trial clinico in fase 3 in doppio cieco su soggetti che richiedono trattamento con disturbo da uso di oppiacei moderato o severo in 38 centri
- Durata dello studio: 24 settimane
- 3 gruppi: 6 dosi da 300mg, 2 dose da 300mg + 4 dosi da 100mg, placebo
- Analisi del consumo di sostanze dalla 5 settimana
- Risultati: entrambi i gruppi di trattamento significativamente superiori al placebo
- Esito migliore per concentrazioni plasmatiche superiori a 2ng/ml
- Nessun evento avverso presente in una percentuale di pazienti superiore al 10%.
- Nessun evento avverso serio.

RBP-6000 BUPRENORPHINE MONTHLY DEPOT PHASE III CLINICAL RESULTS

RBP-6000 Investors Event June 29th, 2017

Our vision is that all patients around the world will have access to quality treatment for the chronic relapsing condition and its associated risks of addiction.

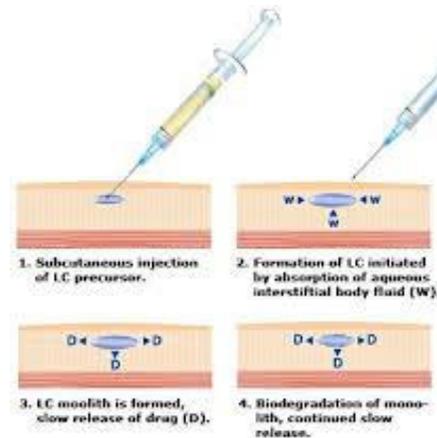


FORMULAZIONI LONG TERM

Diverse sono le nuove formulazioni a rilascio prolungato di buprenorfina che sono state sviluppate e approvate come trattamento del disturbo da uso di oppiacei. Tra queste ci si sofferma su CAM2038 per gli aspetti di ricaduta sui modelli di intervento dei Servizi.

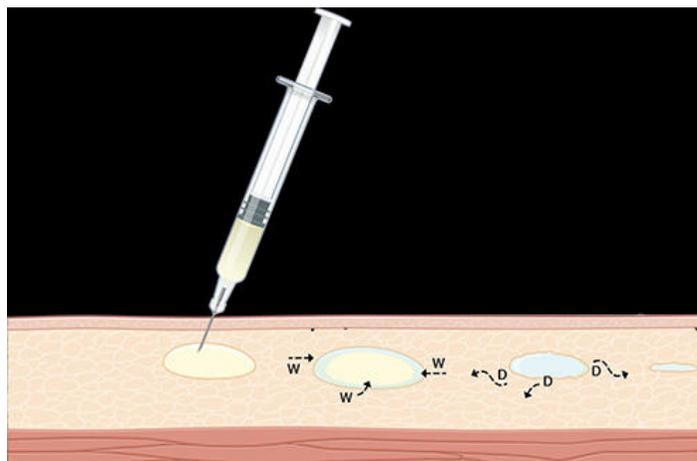
Una nuova formulazione di buprenorfina, specificamente progettata per fornire un rilascio prolungato nel tempo in modo da raggiungere e garantire livelli terapeutici efficaci di buprenorfina plasmatica equivalenti a quelli della formulazione in compresse sublinguali di buprenorfina.

E' disponibile in formulazioni a rilascio settimanale, con dosaggi multipli (8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg) e mensile (64 mg, 96 mg, 128 mg) rispettivamente, equivalenti alle posologie convenzionali di trattamento giornaliero ottenute con compresse sublinguali di buprenorfina.



FORMULAZIONI LONG TERM

Il rilascio prolungato del farmaco è stato ottenuto grazie all'applicazione della tecnologia FluidCrystal® basata su due lipidi naturali, fosfatidilcolina e glicerolo dioleato, che incapsulano la buprenorfina in una matrice cristallina, che si forma a contatto dell'ambiente acquoso, rilasciandola lentamente attraverso la progressiva degradazione della matrice stessa.



La matrice cristallina, dopo l'iniezione nel tessuto sottocutaneo, forma un gel altamente viscoso che normalmente non è visibile o palpabile grazie anche al basso volume di farmaco iniettato anche alle dosi più elevate (da un minimo 0,16 ad un massimo di 0,64 ml a seconda della dose).

IMPATTO DEI FARMACI LONG TERM

- Maggiore flessibilità di trattamento con miglioramento dei percorsi di cura.
- Miglioramento della qualità della vita (familiare, sociale, lavorativa, relazionale)
- Riduzione degli episodi di overdose dopo interventi a carattere residenziale.
- Riduzione delle conseguenze sanitarie di misuso e di diversione della terapia.
- De-stigmatizzazione del percorso di cura con maggiore attrattività dei Servizi specie per i giovani adulti (12-24 anni).
- Migliore controllo del craving grazie alla possibilità di avere concentrazioni plasmatiche stabili di farmaco per periodi prolungati.

NUOVE FORMULAZIONI

Negli ultimi anni, sta assumendo sempre maggiore rilevanza clinica, in tale ambito, il trattamento farmacologico con buprenorfina, sia nella mono formulazione che in quella associata con naloxone che per peculiari caratteristiche farmacocinetiche e dinamiche, molto diverse dal metadone, presenta alcuni vantaggi nel trattamento di tale disturbo

In particolare:

1. l'elevato profilo di sicurezza legata al ridotto rischio di induzione di depressione respiratoria (curva a campana sui livelli di CO₂ plasmatica);
2. rapidità di stabilizzazione clinica del paziente con conseguente riduzione del rischio di mortalità già nella fase di induzione (il raggiungimento della dose bloccante i recettori oppiacei di 16 mg/die si ottiene in 2/3 giorni dall'inizio del trattamento con conseguente blocco del 96% dei recettori μ degli oppioidi a livello degli oppioidi a livello del SNC);
3. assenza di effetto di-sforizzante, tipico invece degli agonisti pieni degli oppioidi (buprenorfina è un agonista parziale dei recettori μ degli oppioidi ed antagonista dei recettori Kappa degli oppioidi);
4. assenza di interferenze negative sulle funzioni cognitive anche per trattamenti prolungati ad alti dosaggi.

NUOVE FORMULAZIONI

Recentemente, diverse nuove formulazioni a rilascio prolungato di buprenorfina sono state sviluppate e approvate o in corso di approvazione come il trattamento del disturbo da uso di oppiacei.

Oltre al nuovo deposito di buprenorfina iniettabile per via sottocutanea settimanale e mensile CAM 2038, che è già disponibile in Germania, Regno Unito, Svezia, Norvegia, Finlandia, Danimarca e Australia ed è stato approvato dall'AIFA in Italia.

Nel prossimo futuro potrebbero essere introdotte altre due formulazioni di buprenorfina a lunga durata d'azione: la formulazione di deposito mensile RBP-6000 e un impianto di deposito di buprenorfina di 6 mesi.

CAM 2038 contiene il principio attivo buprenorfina ed è un «medicinale ibrido». Questo significa che è simile a un “medicinale di riferimento” che contiene lo stesso principio attivo, ma viene somministrato in un modo diverso (il medicinale di riferimento è il subutex).

Mentre Subutex è disponibile sotto forma di compresse sublinguali, CAM 2038 è disponibile come soluzione iniettabile per via sottocutanea.

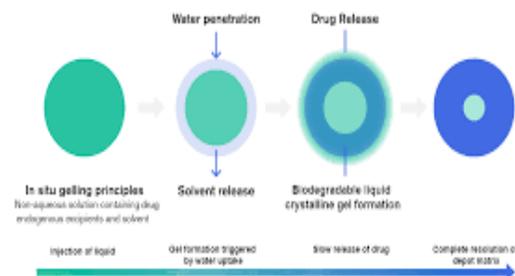
NUOVE FORMULAZIONI

CAM 2038 è somministrato ad adulti e adolescenti di età superiore a 16 anni che ricevono già sostegno dal punto di vista medico, sociale e psicologico, tramite iniezione sottocutanea una volta alla settimana o una volta al mese. Può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica e può essere somministrato soltanto da un operatore sanitario.

I pazienti non possono portare il medicinale al proprio domicilio né eseguire l'iniezione da soli.

I primi dati a disposizione nella letteratura di riferimento sono incoraggianti: il farmaco rappresenta realmente un nuovo strumento di cura per i pazienti con disturbo da uso di oppiacei.

Walsh et al. hanno documentato che la somministrazione della buprenorfina depot settimanale, da 24 e 32mg, è stata tollerata e ha prodotto un blocco degli oppiacei immediato e prolungato e la soppressione della sindrome da astinenza.



STUDI SULLE FORMULAZIONI

I risultati supportano l'uso di questa formulazione di buprenorfina a lento rilascio per l'inizio del trattamento e la stabilizzazione dei pazienti con un disordine da uso di oppioidi.

Nello studio condotto da Lofwall et al. si dimostra che il trattamento con buprenorfina per il disturbo da uso di oppioidi può essere migliorato con l'introduzione di formulazioni a rilascio prolungato.

Gli autori dimostrano che CAM2038 produce risultati clinici non inferiori alla buprenorfina sublinguale e raggiunge risultati migliori per l'uso di oppioidi illeciti durante il trattamento.

Anche essi documentano i vantaggi della buprenorfina a lunga durata di azione nel ridurre diversione, mi-suso ed esposizione accidentale al farmaco dei bambini.



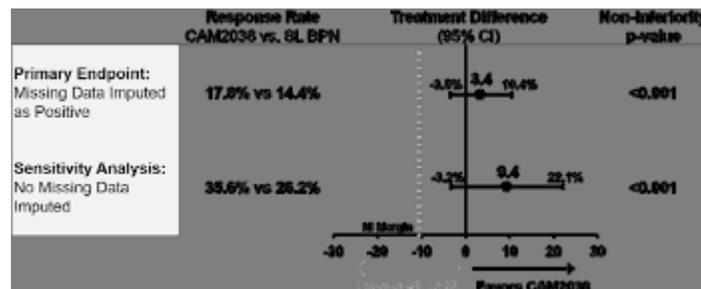
STUDI SULLE FORMULAZIONI

Tutti concordano nel documentare l'efficacia e la sicurezza della buprenorfina a rilascio prolungato nel trattamento del disturbo da uso di oppioidi.

Il trattamento del disturbo da uso di oppiacei ottiene i migliori risultati con l'integrazione di interventi farmacologici e psicosociali.

Il trattamento ha benefici ma anche limitazioni tra cui il rischio di diversione, l'impatto della supervisione giornaliera obbligatoria sulla compliance e sugli outcome, e lo stigma.

Le prime esperienze di trattamento con buprenorfina a rilascio prolungato mostrano risultati positivi in pazienti con diversi scenari clinici (**pazienti senza anamnesi di trattamento recente**, **pazienti che sostituiscono la terapia con metadone orale o con compresse di buprenorfina sublinguale**).



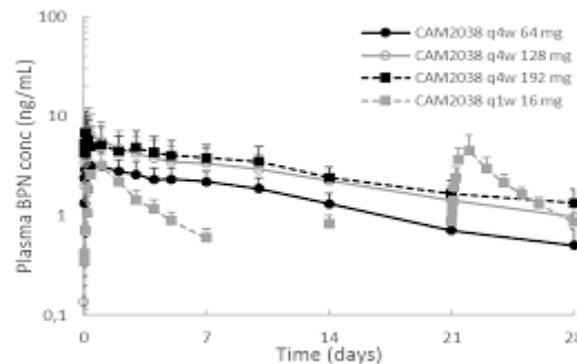
STUDI SULLE FORMULAZIONI

I pazienti hanno riportato esiti positivi, inclusa la riduzione dell'appetito e dell'ansia e un miglioramento dell'atteggiamento, delle relazioni e dell'umore generale.

Lo studio di Frost et al ha avuto l'obiettivo di valutare la sicurezza a lungo termine dei depositi sottocutanei settimanali e mensili di buprenorfina (CAM2038) con uno studio di fase 3 in aperto, osservazionale, multicentrico di 48 settimane (Clinical-Trials).

Lo studio ha coinvolto 228 pazienti di 7 Paesi in 3 continenti. Di questi 167 partecipanti hanno completato il trattamento. I partecipanti hanno riportato alti livelli di soddisfazione.

La buprenorfina sottocutanea somministrata settimanalmente o mensilmente è stata ben tollerata, con un profilo di sicurezza coerente con il profilo noto di buprenorfina sublinguale.



CAM2038

La somministrazione di CAM2038, sia settimanale che mensile è stata associato ad alti tassi di ritenzione e bassi livelli di uso illecito di oppioidi durante le 48 settimane di studio.

La disponibilità del trattamento con iniezioni di buprenorfina a lento rilascio una volta alla settimana o una volta al mese può avere diversi potenziali benefici.

1. Maggiore praticità per i pazienti in quanto essi non dovranno frequentare il Ser.D., a volte anche quotidianamente per una supervisione del dosaggio.
2. Questo vantaggio è tanto maggiore quanto maggiore è la distanza della abitazione dal Ser.D.
3. Si determina una significativa riduzione dei costi della terapia per il SSN.
4. Si riduce il tempo di impegno del personale sanitario medico e paramedico.
5. Si riducono i rischi di diversione e misuse, in special modo nei contesti di restrizione della libertà, migliorando la sicurezza della comunità e lo stigma nei confronti delle terapie agoniste.
6. Si realizza una maggior aderenza alla terapia (pensiamo in particolare ai senzatetto, a coloro che hanno una menomazione cognitiva, che vivono in contesti di violenza domestica, che hanno responsabilità di accudimento con neonati e bambini, che presentano una comorbilità psichiatrica o menomazioni fisiche con riduzione della mobilità) e migliorano i risultati delle stesse.

BUPRENORFINA DEPOT

La introduzione di formulazioni di buprenorfina depot mostrerà, molto probabilmente, benefici significativi per alcuni pazienti ma non per tutti.

Potrebbe non essere adatta ad alcuni pazienti in trattamento con agonisti, e altri potrebbero scegliere la terapia con assunzione quotidiana del farmaco.

Anche Soyka et al. dell'Università di Monaco sottolinea i possibili vantaggi nell'uso della buprenorfina a rilascio prolungato in particolari contesti, come nelle carceri.

Vantaggi significativi si possono avere quando ci si trovi nella condizione di incertezza tra rischi e benefici nell'affidare per più giorni il farmaco al paziente costretto ad allontanarsi dal luogo di cura per lavoro, o comunque per dover affrontare un viaggio lontano.

Ling et al. ha pubblicato nel dicembre 2019 i risultati di uno studio caso-controllo durato 24 mesi con l'uso di buprenorfina depot con somministrazione mensile per valutarne efficacia, sicurezza e tollerabilità.

I risultati hanno dimostrato che i pazienti trattati con buprenorfina depot mensile hanno riportato, rispetto al placebo, un miglioramento dello stato di salute generale, un miglior accoglimento della terapia (migliore compliance), un aumento dell'impegno occupazionale e lavorativo e una riduzione dell'utilizzo di altre prestazioni del SSN.

RISULTATI

I risultati indicano che la terapia con somministrazione mensile risulta essere preferita per evitare di pensare alle sostanze, per eludere lo stigma sociale, per favorire complessivamente quello che potremmo considerare la possibilità di una vita «normale».

Nel 2019 Camurus ha annunciato i risultati preliminari dello studio DEBUT. Sono stati randomizzati 120 pazienti con CAM2038 o buprenorfina sub-linguale.

Gli esiti secondari includevano gli outcome riportati dai pazienti per valutare l'efficacia del trattamento, la convenienza, l'onore del trattamento, la qualità di vita, la diversione, l'impatto economico sulla salute, nonché la ritenzione in trattamento, il craving e la sospensione della terapia, l'uso illegale di oppioidi e la sicurezza e al tollerabilità del farmaco.

Gli autori arrivano a concludere che la disponibilità a ricevere un determinato farmaco è complessa, individuale e mutevole. I consumatori di oppiacei sembrano gradire l'ampliamento delle possibilità di scelta e sembrano aderire maggiormente all'accettazione della terapia con buprenorfina depot se questa consente loro di ridurre il consumo illecito di droghe e facilita la loro guarigione.

RISULTATI

Il CAM2038 potrebbe costituire una opzione di trattamento promettente nei seguenti casi:

- 1) Fase iniziale della terapia con farmaci agonisti, anche nella presa in carico da personale medico non specializzato nella medicina delle dipendenze;
- 2) Dimissioni dalla prigione o dall'ospedale per ridurre diversione e misuse;
- 3) Deviazione/uso improprio di buprenorfina o metadone;
- 4) Pazienti clinicamente stabilizzati che desiderano evitare assunzione orale giornaliera del farmaco.

OFFERTA TERAPEUTICA

La possibilità di approccio alle formulazioni long acting può variare e vanno considerati alcuni fattori:

1. La ritenzione in trattamento
2. Le caratteristiche farmacocinetiche
3. Caratteristiche farmacodinamiche
4. Preferenza del paziente

CARATTERISTICHE PAZIENTI

1. Pazienti che hanno difficoltà ad accedere ai servizi di dispensazione
 - a) pazienti che vivono in condizioni di grave marginalità
 - b) pazienti con impegni lavorativi
 - c) pazienti con impegni parentali
 - d) pazienti con comorbilità importanti e una compromissione della mobilità fisica.
2. Pazienti a rischio elevato di diversione o misuse
3. Pazienti con variabilità metaboliche importanti.
4. Pazienti che abbiano un elevato stigma nei confronti del servizio
5. Pazienti detenuti in carcere.
6. Pazienti con programmi alternativi alla detenzione ma con misure restrittive della libertà (detenzione domiciliare o arresti domiciliari).
7. Pazienti inseriti in strutture riabilitative residenziali.
8. Alcune considerazioni a margine sulle donne in gravidanza.

INIZIO DEL TRATTAMENTO

Per coloro che iniziano il trattamento con BPN, si consiglia generalmente un breve periodo (ad es. 7 giorni) di trattamento con buprenorfina sublinguale (come Subutex o Suboxone) prima di passare al trattamento con BPN depot.

Ciò può essere dovuto a tre motivi principali:

- assicurarsi che i pazienti non manifestino eventi avversi significativi (ad es. mal di testa, nausea, sedazione)
- Ridurre i rischi di scatenare una sindrome d'astinenza da oppiacei quando si inizia il trattamento con BPN
- Assicurarsi che il paziente sia soddisfatto della scelta di trattamento con BPN.

I pazienti trattati con buprenorfina o buprenorfina-naloxone sublinguale possono passare direttamente al depot settimanale o mensile a partire dal giorno successivo all'ultima dose giornaliera di trattamento sublinguale.

INIZIO DEL TRATTAMENTO

Nonostante le raccomandazioni siano in genere di iniziare il depot dopo almeno 7 giorni di induzione con BPN sublinguale, vi sono molteplici evidenze per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia dell'avvio immediato con il depot a 7 giorni senza una fase di induzione con BPN sublinguale nel caso di utilizzo precedente di oppioidi a breve durata d'azione (ad esempio eroina, morfina, ossicodone, fentanyl).

Ciò può essere particolarmente pertinente quando:

- il paziente ha precedentemente sperimentato un trattamento con BPN ed è sicuro che non vi siano ipersensibilità o altri eventi avversi significativi a BPN.
- Il paziente preferisce iniziare il trattamento con depot direttamente senza dosaggio sublinguale.
- I contesti rurali o regionali, con difficoltà nell'accesso ai servizi o alle farmacie che dispensano il trattamento perché troppo lontani dall'abitazione o dal lavoro.
- I pazienti che devono percorrere distanze significative per frequentare farmacie cliniche per il dosaggio sublinguale.
- Spese di viaggio e costi di somministrazione che i pazienti non possono permettersi.

INIZIO DEL TRATTAMENTO

Nelle situazioni in cui è clinicamente appropriato iniziare con la formulazione depot, la formulazione dovrebbe essere quella settimanale ed il dosaggio di 24 mg con l'opzione di una dose aggiuntiva di 8 mg a distanza di un giorno dalla prima somministrazione.

Per evitare il rischio di indurre una sindrome di astinenza la prima somministrazione del depot in pazienti non attualmente in trattamento con buprenorfina o buprenorfina naloxone sublinguale deve essere iniziata quando sono evidenti segni obiettivi e chiari di astinenza da lieve a moderata (ad es. punteggio COWS di 10 o più) o dopo aver ricevuto almeno una dose sublinguale di BPN senza che si sia verificato un peggioramento dei sintomi di astinenza.

Una singola dose sublinguale di "test" di 4 mg - 8 mg di BPN può essere clinicamente appropriata in questa situazione. Va sottolineato che i pazienti non devono essere mantenuti per più di 14 giorni con il trattamento sublinguale in aggiunta alle dosi del depot.

Se i pazienti descrivono in modo persistente che il dosaggio non è sufficiente nonostante si sia raggiunta la dose massima possibile (ad es. 160mg Buvidal® Monthly o 300mg Sublocade®), va preso in considerazione il passaggio all'altra formulazione depot perché il differente sistema di rilascio può fare la differenza; l'alternativa è ovviamente quella di tornare alla formulazione sublinguale.

CONCLUSIONI

I dati della letteratura fin qui disponibili indicano che CAM2038 è un farmaco Agonista oppiaceo efficace nella terapia del Disturbo da uso di oppiacei.

Il CAM2038 elimina il rischio di diversione e misuso insito nelle altre formulazioni di metadone e buprenorfina.

Diversione e misuso rappresentano i due principali motivi di avversione della Pubblica opinione rispetto a questi farmaci.

L'uso di CAM2038 riduce lo stigma sociale legato a queste terapie e riduce in misura Consistente la frequentazione con altri pazienti in cura e i correlati aspetti negativi, nonché l'esposizione accidentale dei bambini al farmaco.

Weekly/Monthly
Buvidal[®]
BUPRENORPHINE
PROLONGED-RELEASE
SOLUTION FOR INJECTION

CONCLUSIONI

L'associazione della terapia farmacologica alla terapia psicologica e al counselling psicologico e sociale migliora i risultati della cura.

La buprenorfina a lento rilascio rende la terapia più compliant per i pazienti costretti ad allontanarsi per più giorni dal luogo di cura, riduce inoltre lo stigma sociale legato alla frequentazione assidua del SERD.

Migliora anche il setting terapeutico all'interno del SERD e consente risparmi sostanziali nei costi della erogazione della terapia.

Dopo l'introduzione della consegna del farmaco fino ad un mese dei farmaci a base di oppiacei sarà l'uso dei farmaci long-term che impatterà notevolmente sui modelli di intervento sulle dipendenze in Italia.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

