

La nota 90

Nello scorso mese di aprile l'EMA ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio al Relistor, un medicinale a base di metilnaltrexone bromuro.

Relistor è indicato per il *"Trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti con malattia avanzata che ricevono cure palliative, nel caso in cui la risposta alla terapia lassativa usuale non sia sufficiente"*. L'impiego del medicinale è attualmente riservato ai pazienti adulti (età superiore a 18 anni), in quanto non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza per i bambini e gli adolescenti.

Come il naltrexone, il metilnaltrexone bromuro è un antagonista selettivo del recettore μ per gli oppioidi ma, contrariamente al primo, ha scarsa capacità di attraversare la barriera emato-encefalica. Pertanto, Relistor, bloccando i soli recettori μ intestinali, contrasta in modo efficace la costipazione da oppiacei, spesso resistente ai comuni lassativi, mentre non riduce l'efficacia analgesica degli oppiacei stessi (assenza di azione centrale).

Relistor viene somministrato per via sottocutanea a giorni alterni, fatto che rappresenta un evidente vantaggio rispetto alla somministrazione rettale di clismi o alle fastidiose manovre di svuotamento manuale.

Con la nota 90 l'AIFA ha voluto razionalizzare l'impiego del medicinale nell'ambito dell'indicazione autorizzata, limitandone la prescrivibilità a carico del SSN ai casi in cui il trattamento con oppiacei sia iniziato da almeno 2 settimane e il paziente mostri resistenza ai lassa-

Con la nota 90 l'AIFA ha voluto razionalizzare l'impiego del medicinale limitandone la rimborsabilità ai casi trattati con oppiacei da almeno 2 settimane e con resistenza ai lassativi osmotici da oltre 3 giorni.

Nota 90

metilnaltrexone

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- costipazione indotta da oppiacei in soggetti con malattia in stato terminale che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:
 - terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno di 2 settimane;
 - resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di 3 giorni.

tivi osmotici da oltre 3 giorni. Si tratta, per altro, di limitazioni che rispecchiano i criteri di inclusione utilizzati negli studi clinici che hanno consentito l'autorizzazione del medicinale.

Background

L'uso degli oppiacei nel trattamento del dolore moderato-severo è limitato dall'insorgenza di costipazione, effetto secondario sfavorevole del trattamento con questa classe di farmaci. La costipazione riduce notevolmente la qualità della vita di questi pazienti a causa del frequente ricorso a lassativi per via rettale e/o manovre di svuotamento manuale.

Diversi lassativi (osmotici, lubrificanti, da contatto e procinetici) sono stati utilizzati nel trattamento della costipazione da oppiacei ma i loro effetti non sono specifici e molti pazienti non rispondono a tali terapie.

Il metilnaltrexone, amina quaternaria e antagonista dei recettori μ per gli oppioidi, ha una ristretta capacità di attraversare la barriera emato-encefalica limitando i propri

effetti alla periferia. La co-somministrazione del farmaco con gli oppiacei ne ridurrebbe l'effetto costipante, senza interferire con la loro azione a livello del sistema nervoso centrale.

Evidenze disponibili

L'efficacia e la sicurezza del farmaco nel trattamento della costipazione indotta da oppiacei in pazienti che ricevono cure palliative sono state dimostrate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. Gli studi sono stati condotti per un periodo di quattro mesi su un totale di 287 pazienti (età media di 68 anni; 51% donne), con malattia in fase terminale ed un'aspettativa di vita limitata. Per la maggior parte di questi pazienti, la diagnosi primaria era malattia cancerosa.

Prima del trattamento con metilnaltrexone, i pazienti avevano ricevuto oppiacei per almeno 2 settimane ed un regime stabile di lassativi per almeno 3 giorni prima dell'ingresso nello studio. L'eleggibilità è stata valutata sulla base di una costipazione definita sia come un numero di evacuazioni inferiore a tre nella settimana precedente all'inizio del trattamento con metilnaltrexone sia come un'evacuazione clinicamente irrilevante (come determinato dall'investigatore) nelle 48 ore precedenti al trattamento. In entrambi gli studi nessuna prova ha suggerito effetti differenti in funzione dell'età o del sesso sulla sicurezza o l'efficacia del farmaco. In questi studi, non è stata

riscontrata alcuna significativa relazione tra le dosi di oppiacei alla valutazione basale e la risposta clinica in pazienti trattati con metilnaltrexone. Inoltre, la dose di oppiacei media giornaliera non variava significativamente da quella al basale sia nei pazienti trattati con metilnaltrexone sia nei pazienti trattati con placebo. Non ci sono state modifiche clinicamente rilevanti dei punteggi del dolore rispetto a quelli rilevati al basale nei pazienti trattati con metilnaltrexone o con placebo.

Gli studi hanno dimostrato che il metilnaltrexone per via sottocutanea induce rapidamente defecazione in pazienti con patologie in stadio avanzato e costipazione indotta da oppiacei: l'effetto insorge entro 30 minuti nella metà dei pazienti ed entro un'ora nella maggior parte di questi.

Il trattamento è riservato a pazienti con aspettativa di vita non superiore a 6 mesi.

Il farmaco non deve essere usato in pazienti di età inferiore ai 18 anni poiché non c'è esperienza sul suo uso in tali pazienti (vedi scheda tecnica). **bif**

Bibliografia di riferimento

1. Thomas J, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-43.
2. Slatkin N, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncology* 2009; 7: 39-46.

A proposito di...

Isotretinoina

Il **modulo AIFA**¹ per la prescrizione dell'isotretinoina deve essere consegnato solo alla paziente alla prima prescrizione del dermatologo. In seguito il modulo rimarrà alla paziente che lo dovrà presentare al medico (dermatologo o medico di medicina generale, MMG) alle successive prescrizioni. Il modulo non deve essere compilato in caso di trattamento con isotretinoina per i pazienti di sesso maschile per i quali la prima prescrizione deve essere

comunque effettuata dal dermatologo mentre quelle successive anche dal MMG.

Il dermatologo deve acquisire il consenso informato dei pazienti sia di sesso maschile sia femminile e consegnare la guida alla terapia. Per le pazienti lo specialista deve altresì consegnare la guida alla contraccezione.

Inoltre, il farmacista non deve controllare il modulo all'atto della dispensazione. •

1. Determinazione 12 febbraio 2009. Modifica delle modalità di prescrizione dei medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico. GU n°43/09.