

# Gli Antagonisti degli oppioidi

Dr. S. Di Santo

# Definizione

- Un farmaco è detto **antagonista** quando, legandosi ad un **recettore** non lo attiva ma lo "blocca".
- L'antagonista tende ad impedire all'**agonista** di legarsi al recettore.
- L'attività dell'agonista è fortemente ostacolata, e in questo modo l'antagonista si propone come valido strumento per **disattivare gli effetti della specifica sostanza agonista**. (Es: Naloxone che è un antagonista degli oppiacei)

# L'antagonismo

## ▶ Recettoriale

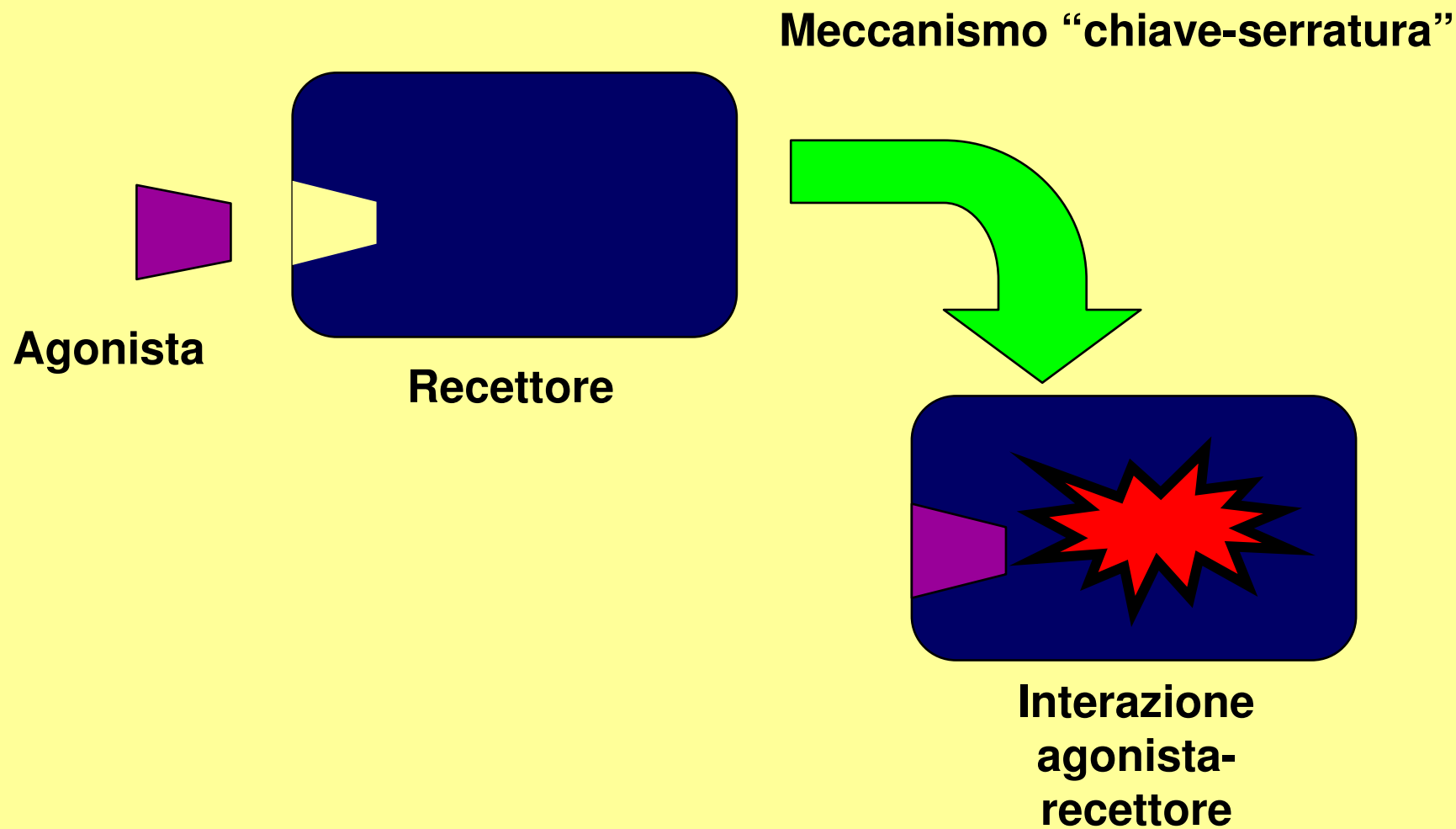
- **competitivo** (quando il suo effetto può essere spiazzato da un sovraddosaggio di farmaco agonista)

- **non competitivo** (quando il suo effetto impedisce il fenomeno dello spiazzamento)

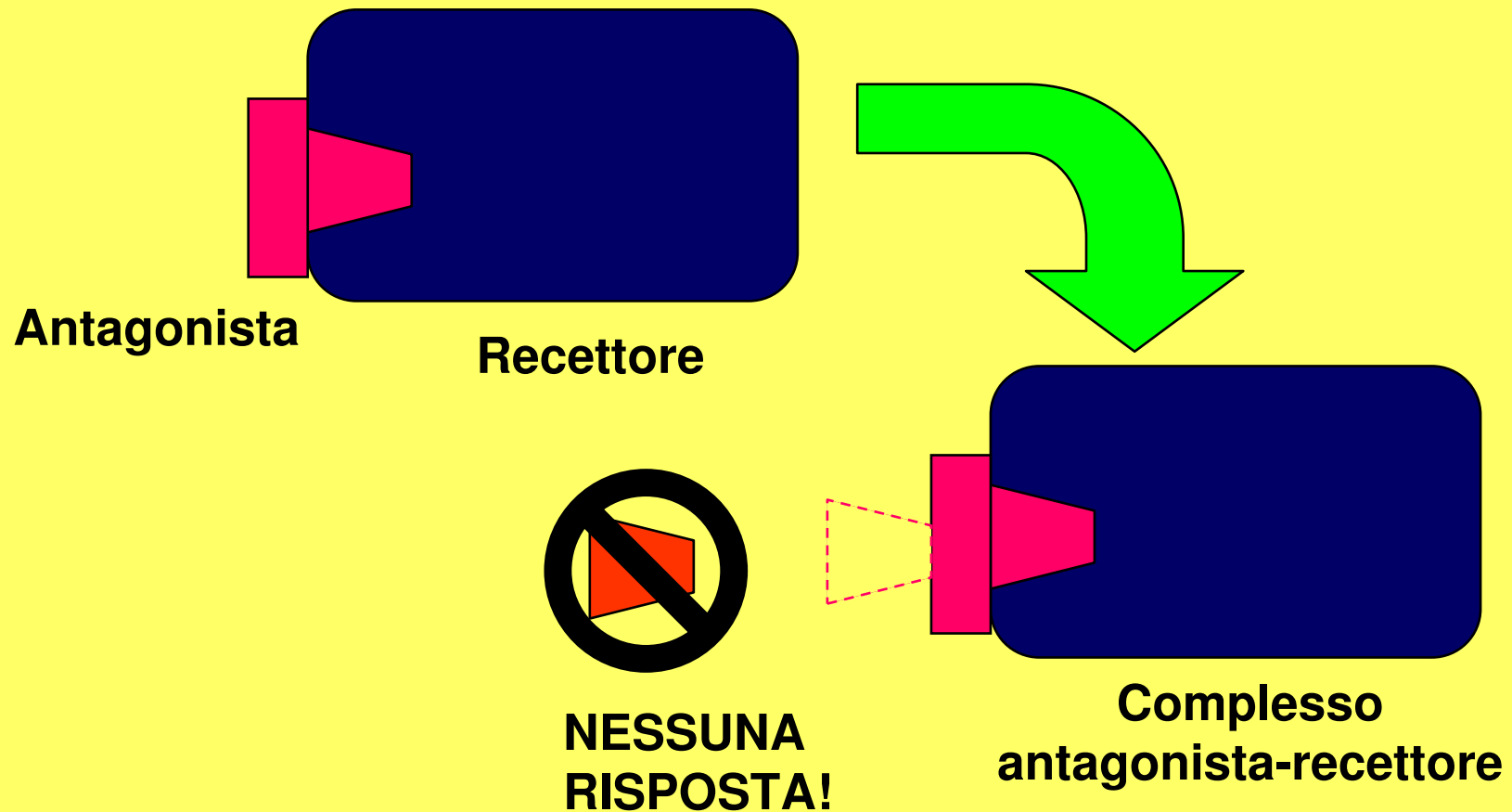
## ▶ Fisiologico (instaura tra sostanze che agiscono su diversi recettori, che hanno effetti contrastanti; es: adrenalina v.s istamina)

## ▶ Chimico (nell'interazione chimica dei due farmaci, utile nell'antidotismo).

# Interazione agonista-recettore

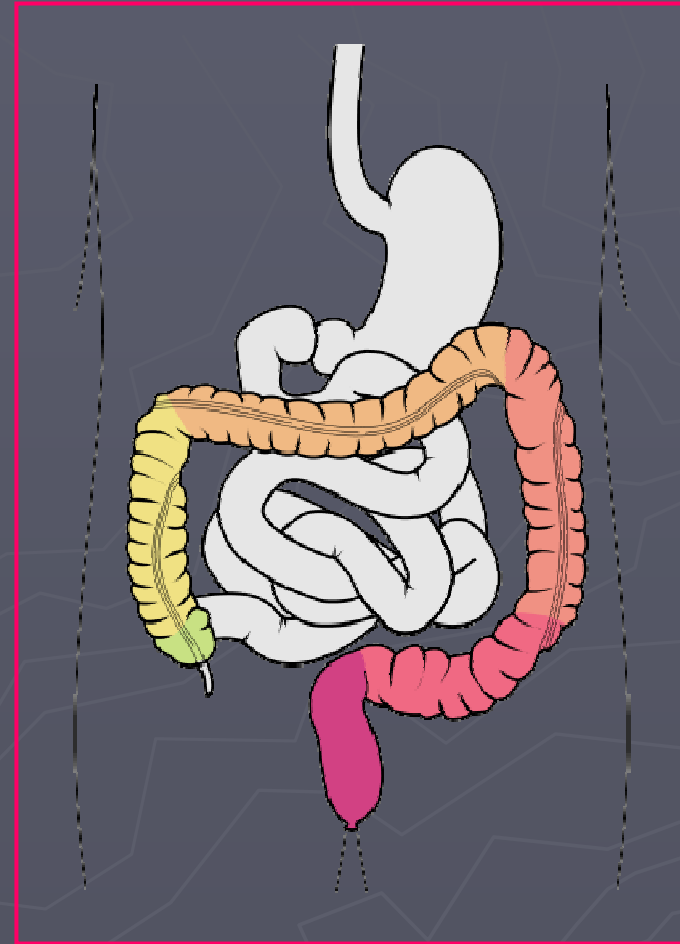


# Antagonista competitivo



# Antagonisti degli oppioidi:

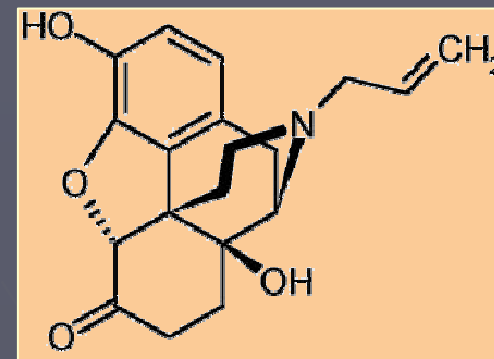
- ▶ Naloxone
- ▶ Naltrexone
- ▶ N-Metilnaltrexone
- ▶ TARGIN®



# Naloxone - Narcan®

- ▶ È un antagonista competitivo recettori opp.
- ▶ Utilizzato per annullare la depressione respiratoria da sovradosaggio di oppioidi
- ▶ Somministrazione parenterale (IV, IM, SC 0,4-2 mg. Ripetere la dose ogni 2-3 minuti fino ad un massimo di 10-20 mg)(infusione continua: 1-5 mcg/kg/h)
- ▶ Effetto rapido (2-3 min), breve durata (30-45 min)
- ▶ Per os: metabolizzazione epatica 98% al primo passaggio (glucuronconiugazione)

# Naloxone per os: effetti periferici



- ▶ Naloxone per os ha una biodisponibilità ~2% a causa dell'importante metabolismo di primo passaggio epatico
- ▶ Naloxone non raggiunge la barriera emato-encefalica
- ▶ Evidenze dimostrano come il Naloxone per os riduce/converte la stipsi mediante il legame con i recettori degli oppiacei intestinali

Handal et al., 1983

Choi et al. 2002

# Naltrexone - Antaxone®

- ▶ Struttura simile al naloxone
- ▶ Lunga durata d'azione (24 h)
- ▶ Metabolizzato a 6-Naltrexolo (antagonista più debole ma con lunga emivita)
- ▶ Alla base del metodo UROD (Ultra Rapid Opioid Detox)



# Metilnaltrexone bromuro - RELISTOR®

- ▶ Ammina quaternaria con proprietà antagoniste dei recettori  $\mu$ -oppioide a livello periferico in tessuti quali il tratto gastrointestinale
- ▶ Soluzione iniettabile s.c. 12mg/0,6ml: 1 fl/die
- ▶ Scarsa capacità di attraversare la membrana ematoencefalica, la co-somministrazione del farmaco con gli oppiacei ne riduce l'effetto costipante senza interferire con la loro azione a livello del SNC
- ▶ effetti collaterali comuni: dolore addominale, nausea, diarrea
- ▶ Autorizzato dall'EMA nel Luglio 2008, in commercio in Italia dal giugno 2009

# Metilnaltrexone bromuro - RELISTOR®

- ▶ L'effetto insorge in 30 min nella metà dei pazienti ed entro 1 ora nell'80%
- ▶ La prescrizione a carico SSN è soggetta alla nota AIFA n. 90:
- ▶ costipazione indotta da oppiacei in soggetti con malattia in stato terminale che rispondano alle seguenti caratteristiche:
  - terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno 2 settimane
  - resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di 3 giorni

## La dose raccomandata di Metilnaltrexone RELISTOR® s.c. e':

- **8 mg (per pazienti che pesano 38-61 kg)**
- **12 mg (per pazienti che pesano 62-114 kg)**
- Per pazienti con peso fuori da questo range : 0.15mg/kg
- il volume di iniezione per questi pazienti puo' essere calcolato:

$$\text{Dose (ml)} = \text{peso del paziente (kg)} \times 0.0075$$

# Targin®

## Ossicodone / Naloxone CR

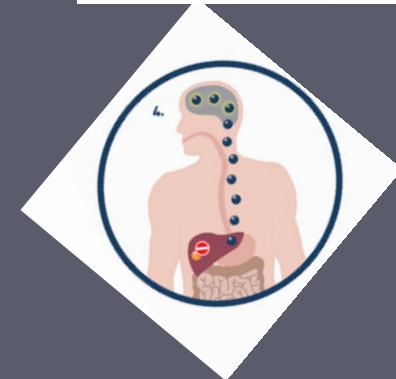
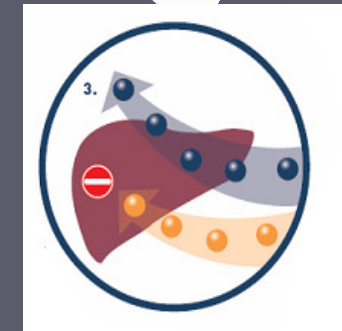
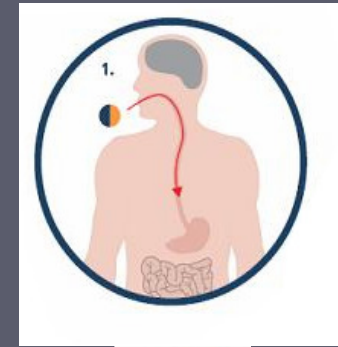
- ▶ Combinazione a rilascio prolungato (CR) di agenti di provata efficacia
  - Ossicodone provvede ad un completo effetto analgesico a livello centrale
  - Naloxone previene il legame di ossicodone ai recettori intestinali  $\mu$ . Metabolizzato 96–98% dal fegato, nessun effetto sistemico.



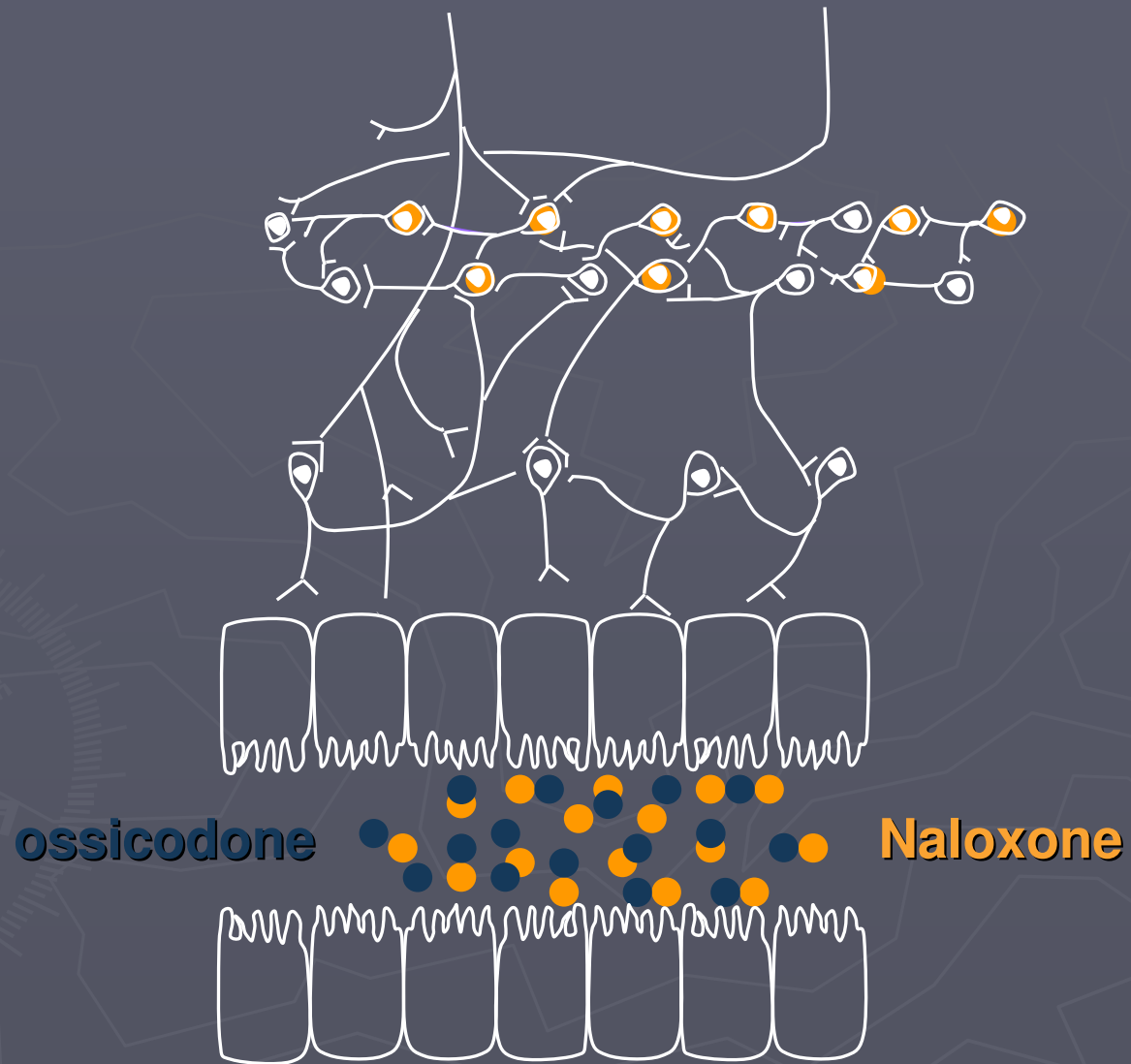
Trattamento del dolore severo che può essere adeguatamente trattato solo con oppiacei.



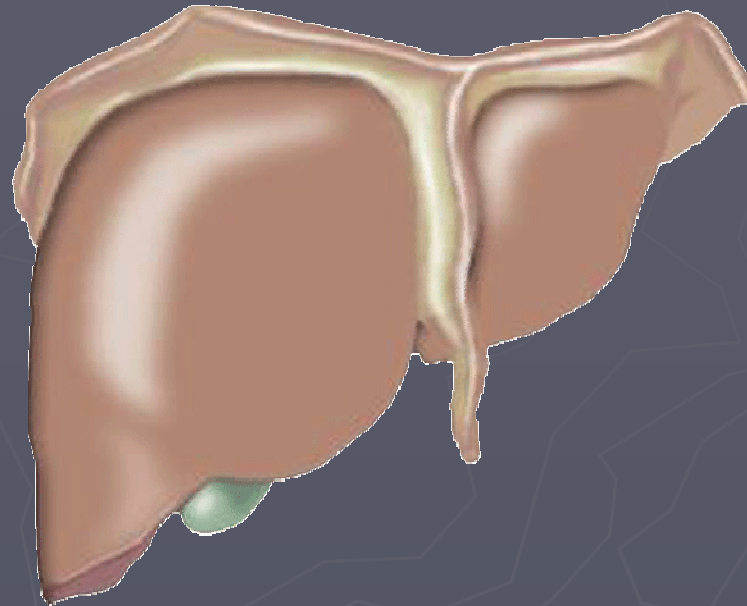
Trattamento / prevenzione della Costipazione Indotta da Oppiacei.



# *Targin*<sup>®</sup> nell'intestino



# Il fegato gioca un ruolo chiave nel metabolismo del naloxone



# ***Targin*<sup>®</sup> - sintesi**

- ▶ ***Targin*<sup>®</sup>** combina la provata efficacia di ossicodone CR con il rilascio prolungato di naloxone orale
- ▶ naloxone CR in ***Targin*<sup>®</sup>** previene il legame di ossicodone, normalizzando la funzione intestinale
- ▶ naloxone è metabolizzato per il 96–97% dal fegato e non è disponibile a livello sistemico
- ▶ ossicodone CR evita il metabolismo di primo passaggio e provvede ad un completo effetto analgesico a livello centrale