

### 24-25-26 ottobre ROMA 2018

Come le formulazioni, le cinetiche e la farmacodinamica delle terapie agoniste possono modificare gli outcome del trattamento.



**Paola Fasciani** 

Chieti





## Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews

Rebecca Ryan<sup>1</sup>, Nancy Santesso<sup>2</sup>, Dianne Lowe<sup>1</sup>, Sophie Hill<sup>1</sup>, Jeremy M Grimshaw<sup>3</sup>, Megan Prictor<sup>4</sup>, Caroline Kaufman<sup>5</sup>, Genevieve Cowie<sup>6</sup>, Michael Taylor<sup>7</sup>

¹Centre for Health Communication and Participation, School of Psychology and Public Health, La Trobe University, Bundoora, Australia. ²Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada. ³Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Canada. ⁴Melbourne Law School, The University of Melbourne, Carlton, Australia. ⁵Austin Regional Clinic, Cedar Park, TX, USA. ⁶Centre for Health Communication and Participation, School of Public Health and Human Biosciences, La Trobe University, Bundoora, Australia. <sup>7</sup>Public Health, School of Allied Health, Australian Catholic University, Fitzroy, Australia

Editorial group: Cochrane Consumers and Communication Group.

Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 2, 2018.





Farmaco e adesione terapeutica, termini di un contratto per la salute sostenibile Migliore aderenza terapeutica con il 7 Aderenza alle terapie mediche: la soluzione è Gli aspetti economici dell'equivalenza terapeutica Come cambia il potient journey: impatto sull'aderenza L'aderenza alle terapie mediche nei pazienti con malattie croniche è uno dei problemi più importanti in medicina

#### è in media 50%

La scarsa aderenza alle terapie compromette gravemente l'efficacia del trattamento. Questo determina un problema critico nella salute della popolazione dal punto di vista sia della qualità di vita, sia di economia sanitaria.



Subst Abuse Rehabil. 2018 Sep 21;9:59-78. doi: 10.2147/SAR.S150253. eCollection 2018.

Relationship between buprenorphine adherence and relapse, health care utilization and costs in privately and publicly insured patients with opioid use disorder.

Ronquest NA<sup>1</sup>, Willson TM<sup>2</sup>, Montejano LB<sup>2</sup>, Nadipelli VR<sup>1</sup>, Wollschlaeger BA<sup>3</sup>.

#### Conclusion

Adherence to buprenorphine MAT in the 12 months following treatment initiation was low, with only 37% of Commercial and 41% of Medicaid patients having PDC≥0.80. In contrast, treatment adherence was associated with reduced odds of relapse and medical costs in both Commercial and Medicaid patients. Specifically, for Commercial patients who were treatment adherent, the reduction



The American Journal on Addictions, 21: 55-62, 2011 Copyright © American Academy of Addiction Psychiatry

ISSN: 1055-0496 print / 1521-0391 online DOI: 10.1111/j.1521-0391.2011.00186.x

## Compliance with Buprenorphine Medication-Assisted Treatment and Relapse to Opioid Use

Joseph Tkacz, MS,<sup>1</sup> Jamie Severt, BA,<sup>1,2</sup> John Cacciola, PhD,<sup>3</sup> Charles Ruetsch, PhD<sup>1</sup>

La ricaduta aumenta di 10 volte quando l'aderenza alla buprenorfina giornaliera è inferiore all'80%.

La più bassa aderenza alla terapia con buprenorfina SL è associata ad una minor efficacia in termini di uso concomitante di eroina. (Ruetsch et al. 2017).

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Health Analytics, LLC, Columbia, Maryland

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>George Washington University, Washington, District of Columbia

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Treatment Research Institute, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania





# Methadone maintenance treatment and mortality in people with criminal convictions: A population-based retrospective cohort study from Canada

Angela Russolillo , Akm Moniruzzaman, Julian M. Somers

Published: July 31, 2018 • https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002625

#### Conclusions

Adherence to methadone was associated with significantly lower rates of death in a population-level cohort of Canadian convicted offenders. Achieving higher rates of adherence may reduce overdose deaths and other causes of mortality among offenders and similarly marginalized populations. Our findings warrant examination in other study centres in response to the crisis of opiate-involved deaths.





Contents lists available at ScienceDirect

#### Addictive Behaviors Reports





Characteristics of adherence to methadone maintenance treatment over a 15-year period among homeless adults experiencing mental illness



Milad Parpouchi\*, Akm Moniruzzaman, Stefanie N. Rezansoff, Angela Russolillo, Julian M. Somers

Somers Research Group, Faculty of Health Sciences, Simon Fraser University, Blusson Hall, Room 11300 — 8888 University Dr., Burnaby, British Columbia V5A 1S6, Canada

It remains extremely important to develop and implement interventions that increase MMT adherence among homeless mentally ill adults to decrease illicit opioid use and related harms. These efforts are needed immediately as opioid-related overdose deaths continue to rise, leading to premature mortality and increased demand on health and social resources. Drug use-related overdose deaths in BC have reached crisis



## Formulazioni farmaceutiche e aderenza al trattamento farmacologico in psichiatria: l'esempio della formulazione orodispersibile di olanzapina

Pharmaceutical formulations and adherence to pharmacological treatment in psychiatry: the example of oral disintegrating tablet of olanzapine

CRISTIANA CECCHI<sup>1</sup>, PIER LUIGI CANONICO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Salute Mentale Adulti, ASL 10, Firenze <sup>2</sup>Dipartimento DISCAFF, Università del Piemonte Orientale, Novara

Riv Psichiatr 2012;47(1):30-39

Via di assunzione Regime posologico

Durata della terapia Polifarmacoterapia Effetti collaterali



Formulazioni farmacologiche e aderenza al trattamento nell'addiction da eroina

 $MTD \longrightarrow MTD - C \longrightarrow levometadone$ 

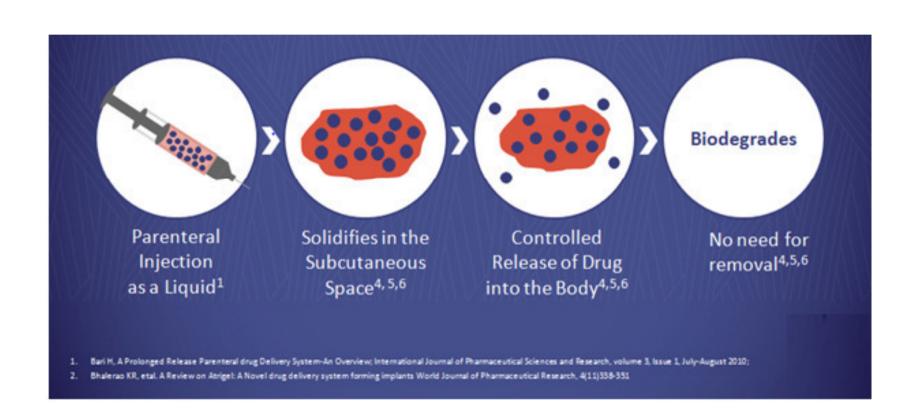
Buprenorfina/naloxone SL 2mg e 8mg

Buprenorfina/naloxone SL 16 mg

Buprenorfina SL 

Buprenorfina depot







## **Buprenorfina depot- SUBLOCADE**

Buprenorfina + Atrigel® (polimero biodegradabile)

Iniezione sottocutanea addominale con formazione di depot in formulazioni da 100mg e 300mg

## **Buprenorfina depot - CAM2038**

Buprenorfina + FluidCrystal ® (sospensione di buprenorfina in liquido non acquoso)

- CAM2038 q1w: iniezione sottocutanea settimanale 8, 16, 24, 32 mg
- CAM2038 q4w: iniezione sottocutanea mensile 64, 96, 128, 160 mg



## Vantaggi Buprenorfina depot

- Migliora l'aderenza al trattamento
- Riduce la frequenza di somministrazione
- Minimizza il rischio di diversione e misuso



## **Buprenorfina depot – vantaggio farmacocinetico**

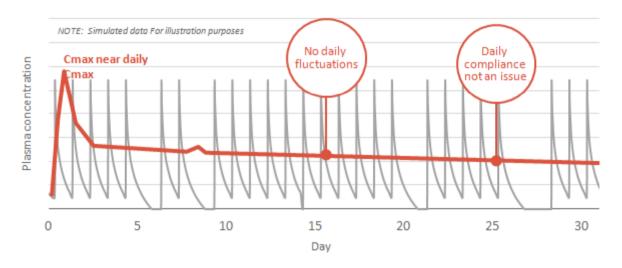
- rapido raggiungimento di concentrazioni plasmatiche terapeutiche di buprenorfina (2-3 ng/ml)
- concentrazioni plasmatiche più stabili nelle 24 ore rispetto alla formulazione SL
- Elevata biodisponibilità

(6-8 volte maggiore della buprenorfina sublinguale con secondaria riduzione del quantitativo totale di principio attivo necessario per la terapia)

*Pivotal Phase 3 Double-Blind Study – RB6000* 

Albayaty M. et al "Pharmacokinetic evaluation of once-weekly and once-monthly buprenorphine subcutaneos injection depot (CAM2038) versus intravenous and sublingual buprenorphine in healthy volunteers under naltrexone blockade: an open label phase 1 study" **Advances in Therapy** 2017, 34 (2): 560-575

Ideal 2: Plasma levels sustained over dosing period without dropping off





European Journal of Pharmacology 760 (2015) 1-6



Contents lists available at ScienceDirect

## European Journal of Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejphar

#### Behavioural pharmacology

## Relationship between plasma concentrations of the l-enantiomer of methadone and response to methadone maintenance treatment

Milo Meini<sup>a</sup>, Marco Moncini<sup>a</sup>, Laura Daini<sup>a</sup>, Tania Giarratana<sup>a</sup>, Daniela Scaramelli<sup>a</sup>, Silvio Chericoni<sup>b</sup>, Fabio Stefanelli<sup>b</sup>, Paola Rucci<sup>c,\*</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Department of Drug Addiction Medicine, Local Health Authority of Pisa, Italy

b Department of Surgical Pathology, Medical, Molecular and Critical Area, Section of Forensic Medicine, University of Pisa and University Hospital Trust, Pisa, Italy

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Via San Giacomo 12, 40126 Bologna, Italy

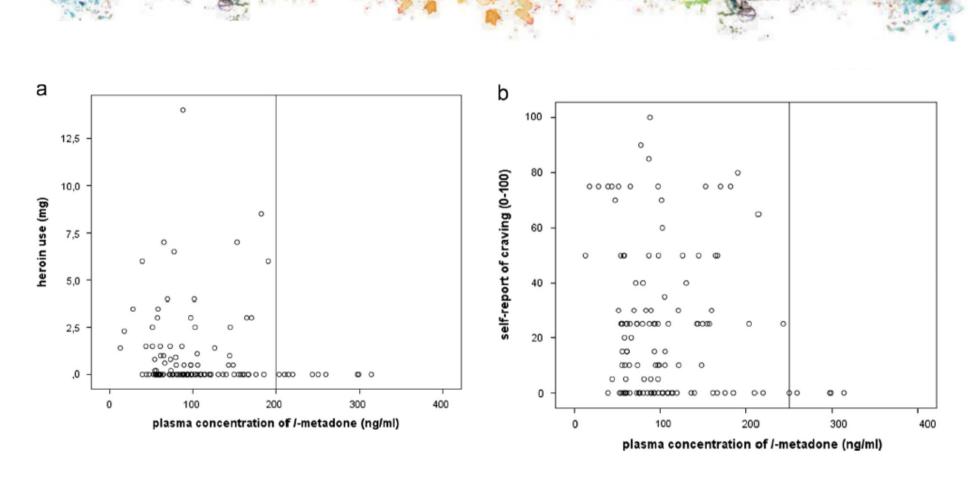


Fig. 2. Scatterplots showing the relationship of l-methadone concentration with craving (A) and heroin use (B). Each point represents one patient. The vertical lines indicate the cut-off values of plasma l-methadone levels above which no craving and no heroin use is observed.

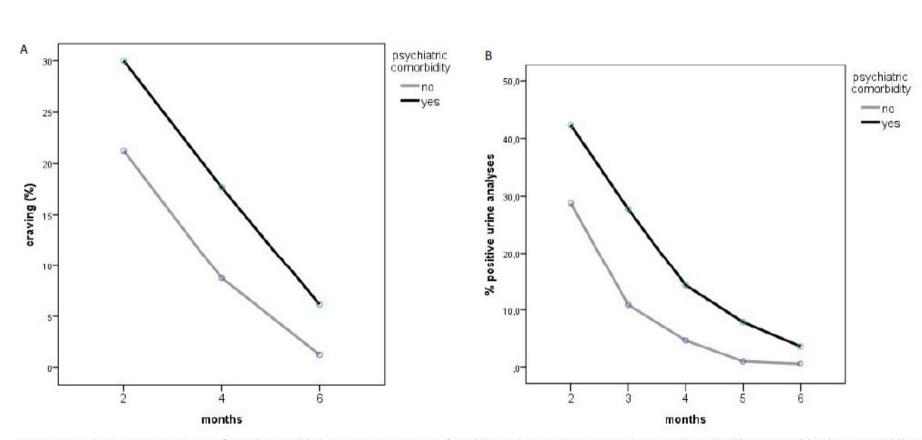


Figure 1: (A) Mean percentage of craving and (B) mean percentage of positive urine analyses in patients with and without psychiatric comorbidity during treatment with levomethadone.

Citation: Meini M, Moncini M, Daini L, et al. Opioid Dependence Treatment: is Levomethadone a New Frontier? A Pilot Study in Italy. J Toxicol Pharmacol 2017; 1:012.



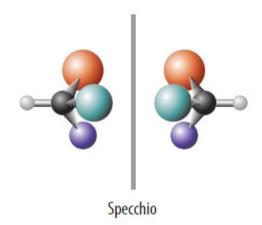
## Interazioni farmaco-recettore stereo-selettive del metadone e cinetica stereo-selettiva di eliminazione: possibile ruolo nella riduzione delle reazioni avverse nella terapia di mantenimento metadonico

Antonello Taranto<sup>1</sup>, Giuseppina Brizzi<sup>2</sup>, Giada Fabio<sup>3</sup>, Toni Dellabona<sup>4</sup>, Domenico Cuzzola<sup>5</sup>, Giovanni Casto<sup>6</sup>, Giuseppe Mammana<sup>7</sup>, Francesco Catalucci<sup>8</sup>, Salvatore Defazio<sup>9</sup>, Vincenza Ariano<sup>10</sup>, Leonardo Rutigliano<sup>11</sup>, Maria Cristina Petroni<sup>12</sup>, Paola Fasciani<sup>13</sup>, Francesca Mastrangelo<sup>14</sup>, Domenico Tricarico<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Dipendenze ASL-BA, Bari; <sup>2</sup>SERD Giovinazzo ASL-BA, Giovinazzo (BA); <sup>3</sup>SERD ASL-BA, Bari; <sup>4</sup>Dipartimento Dipendenze ASL-LE, Lecce; <sup>5</sup>SERD Gallipoli ASL-LE, Gallipoli (LE); <sup>6</sup>SERD Maglie ASL-LE, Maglie (LE); <sup>7</sup>SERD FG ASL-FG, Foggia; <sup>8</sup>Dipartimento Dipendenze ASL-BR, Brindisi; <sup>9</sup>SERD Mesagne ASL-BR, Mesagne (BR); <sup>10</sup>Dipartimento Dipendenze ASL-TA, Taranto; <sup>11</sup>SERD Trani ASL-BAT, Trani; <sup>12</sup>SERD Canosa ASL-BAT, Canosa; <sup>13</sup>Dipartimento Dipendenze ASL Chieti, Chieti; <sup>14</sup>SERD Lanciano ASL Chieti, Lanciano (CH); <sup>15</sup>Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari, Bari

MEDIFORMAT - Anno XXIII, N. 3, luglio 2018





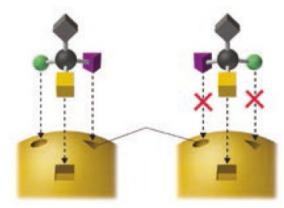
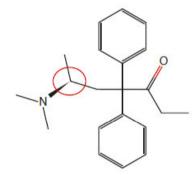


Figura 4. Chiralità delle molecole

Il metadone mostra un atomo di carbonio chirale (cerchiato in rosso), legato cioè a 4 gruppi differenti e dà vita a due enantiomeri

#### Destrometadone

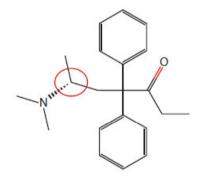
(S-metadone, (+)-metadone)



Il tratto pieno indica il legame all'atomo C orientato verso l'osservatore

#### Levometadone

(R-metadone, (-)-metadone)



Il tratteggio indica il legame all'atomo C orientato dal lato opposto al piano 2D di simmetria rispetto all'osservatore

Molecola chirale con un atomo di carbonio legato a 4 gruppi diversi ed i suoi due enantiomeri corrispondenti. La molecola chirale può assumere due differenti configurazioni spaziali che interagiscono differentemente con un ipotetico sito recettoriale.



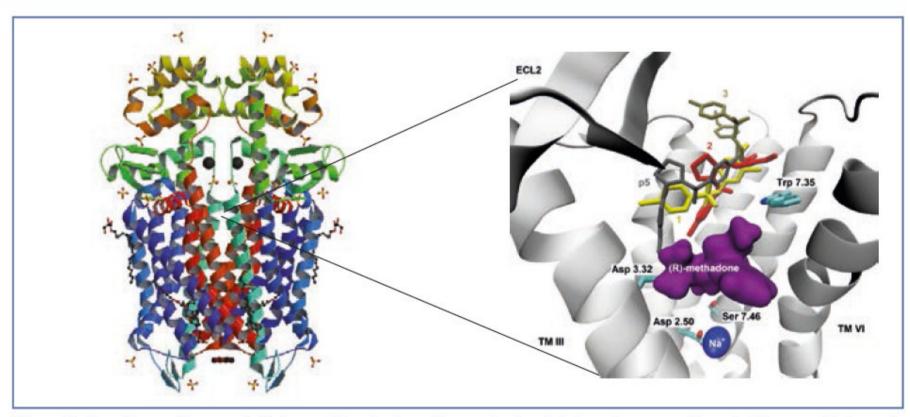


Figura 6. Recettore  $\mu$ 1 co-precipitato con R-metadone (levometadone): interazione enantio-selettiva e residui amminoacidici rilevanti per l'interazione (Mod. da [4])



#### Interazioni stereoselettive ad alta affinità del R-levometadone sui recettori NMDA: Implicazioni nel controllo del dolore neuropatico

R-levometadone è più potente come inibitore sui recettori NR1/2A and NR1/2B della morfina

Table 1. Racemic Methadone, Methadone Stereoisomers, and Morphine Inhibition of Heteromeric N-methyl-p-aspartate (NMDA) Receptor Channels (NR1/2A, NR1/2B, NR1/2C, and NR1/2D)

Variable	NR1/2A	NR1/2B	NR1/2C	NR1/2D
IC <sub>50</sub> Racemic methadone	3.6 (2.8–4.5) <sup>a,1</sup>	3.0 (2.5–3.5) <sup>c,1</sup>	12.1 (10.0–14.8) <sup>e,2</sup>	8.9 (7.0–11.4) <sup>h,2</sup>
R(-) methadone	0.15 (0.08–0.25) <sup>a,3</sup>	4.7 (3.9–5.6) <sup>c,3</sup>	25.7 (20.8–31.8) <sup>e,4</sup>	22.2 (17.0–29.0) <sup>h,4</sup>
S(+) methadone Morphine	9.4 (7.3–12.1) <sup>6,5,6</sup> 27.6 (20.1–38.0) <sup>6,7</sup>	4.3 (3.6–5.3) <sup>c,5</sup> 26.5 (20.8–33.7) <sup>d,7</sup>	10.8 (8.8–13.2) <sup>e,5,6</sup> 159 (119–213) <sup>f,8</sup>	14.6 (11.3–18.9) <sup>h,6</sup> 144 (111–187) <sup>g,8</sup>
Hill coefficient		(2002)	(222 222)	(222 223)
Racemic methadone	0.73	0.68	0.77	0.73
R(-) methadone	0.37	0.70	0.64	0.57
S(+) methadone	0.64	0.56	0.64	0.75
Morphine	0.58	0.61	0.60	0.80

The 50% inhibitory concentrations (IC<sub>50</sub>) are expressed as micromolar (95% confidence interval).

For each NMDA subtype, the superscripted letter that is shared across different antagonists indicates that the  $IC_{50}$  values are not statistically different. For each antagonist, the superscripted number that is shared across different NMDA subtypes indicates that the  $IC_{50}$  values are not statistically different. Statistical significance was determined by using a one-way analysis of variance and Tukey's multiple comparison test (P < 0.05; 95%).

Callahan et al., 2004 Functional Inhibition by Methadone of N-Methyl-D-Aspartate Receptors Expressed in Xenopus Oocytes: Stereospecific and Subunit Effects. Anesth Analg 2004;98:653–59 William 2010 Activation of  $\mu$ -opioid receptors and block of Kir3 potassium channels and NMDA receptor conductance by l- and d-methadone in rat locus coeruleus Br J Pharmacol DOI:10.1111/j.1476-5381.2010.00967.x



## Interazioni stereoselettive ad alta affinità del S-destrometadone sui canali herg cardiaci: aumento del QTc

Clin Pharmacol Ther. 2007 May;81(5):719-28. Epub 2007 Feb 28.

Stereoselective block of hERG channel by (S)methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow
metabolizers.

<u>Eap CB</u>, <u>Crettol S</u>, <u>Rougier JS</u>, <u>Schläpfer J</u>, <u>Sintra Grilo L</u>, <u>Déglon</u> JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H.

#### Abstract

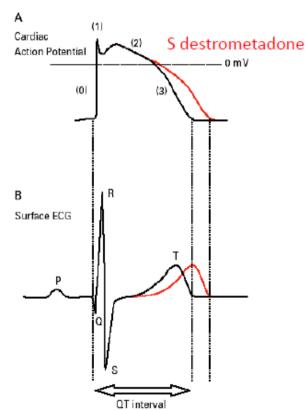
Methadone inhibits the cardiac potassium channel hERG and can cause a prolonged QT interval. Methadone is chiral but its therapeutic activity is mainly due to (R)-methadone. Whole-cell patch-clamp experiments using cells expressing hERG showed that (S)-methadone blocked the hERG current 3.5-fold more potently than (R)-methadone (IC50s (half-maximal inhibitory concentrations) at 37 degrees C: 2 and 7 microM). As CYP2B6 slow metabolizer (SM) status results in a reduced ability to metabolize (S)-methadone, electrocardiograms, CYP2B6 genotypes, and (R)- and (S)-methadone plasma concentrations were obtained for 179 patients receiving (R,S)-methadone. The mean heart-rate-corrected QT (QTc) was higher in CYP2B6 SMs (\*6/\*6 genotype; 439+/-25 ms; n=11) than in extensive metabolizers (non \*6/\*6; 421+/-25 ms; n=168; P=0.017).

CYP2B6 SM status was associated with an increased risk of prolonged QTc (odds ratio=4.5, 95% confidence interval=1.2-17.7; P=0.03). This study reports the first genetic factor implicated inmethadone metabolism that may increase the risk of cardiac arrhythmias and sudden death.

This risk could be reduced by the administration of (R)-methadone.

Figure 2

Scheme illustrating the timing and the chronological relationship of the cardiac action potential at the level of the cardiac myocyte (A) and the surface ECG |B|. The upstroke depolarisation (0) is rapidly followed by an early repolarisation phase (1). The plateau phase (2) is long in ventricular cells, and is followed by the repolarisation phase (3). Delayed repolarisation (red) may be caused by either increased depolarising currents or decreased repolarising currents. A prolongation of the action potential duration causes a lengthaning of the QT interval on the surface ECG (red). See the text for details.





Mol Diagn Ther (2018) 22:57–78 https://doi.org/10.1007/s40291-017-0311-y

REVIEW ARTICLE

## **Pharmacogenetics of Methadone Response**

Francina Fonseca<sup>1,2,3</sup> · Marta Torrens<sup>1,2,3</sup>



## Varianti alleliche del CYP450 che metabolizzano il levo e destro metadone (slow, intermediate, extensive-normal and ultrarapid metabolizers)

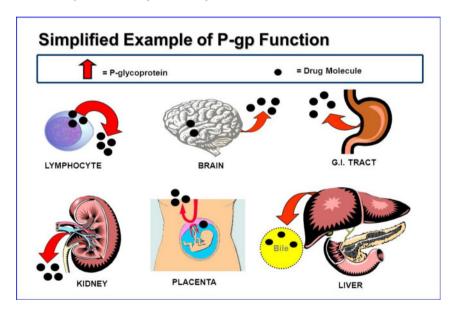
enzima	variante allelica predominante	mutazione	effetti	Caucasici	Asiatici	Africani	Etiopi e sauditi
CYP2A6	*2 del	Leu160His delezione	Inattivo No proteina	1-3% 1	0 15	/	/
CYP2C9	*2 *3	Arg144Cys Ile359Leu	Bassa att. Alterata affinità	8-13 6-9	0 2-3	/	/
CYP2C19	*2 *3	Splicing Stop codon	Inattivo Inattivo Met-lento R-levometadone	13 0	23-32 6-10	13 /	14-15 0-2
CYP2D6	*2 *4	Duplicazione Splicing	Aumento att. Metultrarapido Inattivo	1-5 12-21	0-2	2	10-16
	*5	Delezione	No proteina Met-lento	2-7	1	2	1-4
	*10 *17	Pro34Ser, Ser486Thr Thr107Ile, Arg296Cys	Proteina instabile Bassa attività	1-2	6	4	1-3
		Ser486Thr	Met- intermedio	0	51	6 34	3-9 3-9
CYP2B6	*6		Bassa attività Met-lento S+metadone		8		

# Functional Impact of *ABCB1* Variants on Interactions between P-Glycoprotein and Methadone

Chin-Chuan Hung<sup>1,2</sup>\*, Mu-Han Chiou<sup>3</sup>, Yu-Ning Teng<sup>1</sup>, Yow-Wen Hsieh<sup>1,2</sup>, Chieh-Liang Huang<sup>4</sup>, Hsien-Yuan Lane<sup>4,5</sup>\*

1 Department of Pharmacy, College of Pharmacy, China Medical University, Taichung, Taiwan, 2 Department of Pharmacy, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, 3 Department of Pharmacy, Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan, 4 Department of Pharmacy, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, 5 Institute of Clinical Medical Science, College of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan

PLOS ONE | www.plosone.org March 2013 | Volume 8 | Issue 3 | e59419



#### Trasporto stereoselettivo di S-destrometadone da parte del ABCB1

Zhou Q et al., 2014 Stereoselectivity of chiral drug transport: a focus on enantiomer transporter interaction. Drug Metabolism Review-



Un polimorfismo a singolo nucleotide SNP, rs17180299, sembra essere responsabile del 9,5% della variazione della concentrazione ematica di levometadone. Questo è localizzato in una regione intergenica non codificante associata all'istone H3 lisina 9 trimetilasi (H3K9me3) nei T regolatori primari. Questa variante può regolare in maniera epigenetica le concentrazioni plasmatiche di levometadone mediante modificazioni di H3K9me3.



Tabella 4. Interazioni farmacocinetiche: farmaci che riducono le concentrazioni ematiche e/o la biodisponibilità di rac-metadone e ne diminuiscono gli effetti (Da: Schede tecniche dei farmaci (TERAP), [12,18-20])

Farmaci interferenti	Intensità dell'interazione	Meccanismi	Effetti attesi
Fenitoina/fosfofenitoina	Maggiore	Induzione del CitP3A4	Riduzione dei livelli plasmatici del 50% con aumentato rischio di sindrome astinenziale
Efavirenz, nevirapina, nelfinavir	Moderata-maggiore	Induttore del CitP450; inibitore e substrato del CitP3A4	Riduzione dei livelli plasmatici in media del 65% e della biodisponibilità, con aumentato rischio di sindrome astinenziale e rischio suicidario; si raccomanda l'aumento della dose di rac-metadone del 65-100%
Ritonavir+saquinavir, ritonavir+nelfinavir	Moderata	Induzione del CitP3A4	Riduzione dei livelli plasmatici del 28% con aumentato rischio di sindrome di astinenza; si raccomanda l'aumento della dose di rac-metadone
Rifamicina, rifabutina	Moderata	Induzione del CitP3A4	Riduzione dei livelli plasmatici del 30-65% con aumentato rischio di sindrome di astinenza; si raccomanda l'aumento della dose di rac-metadone
Carbamazepina, risperidone, barbiturici	Moderata	Induzione del CitP3A4	Riduzione dei livelli plasmatici
Desametasone, disulfiram	Minore-moderata	Induzione del CitP3A4	Riduzione dei livelli plasmatici
Cannabis, cocaina, venlafaxina e sertralina	Lieve-moderata	NR	Riduzione dei livelli plasmatici di levometadone
ND 1			

NR: non riportato



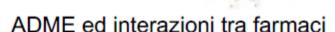
Tabella 5. Interazioni farmacocinetiche: farmaci che aumentano le concentrazioni ematiche e/o la biodisponibilità di metadone e ne potenziano gli effetti (Da: Schede tecniche dei farmaci (TERAP), [12,18-20])

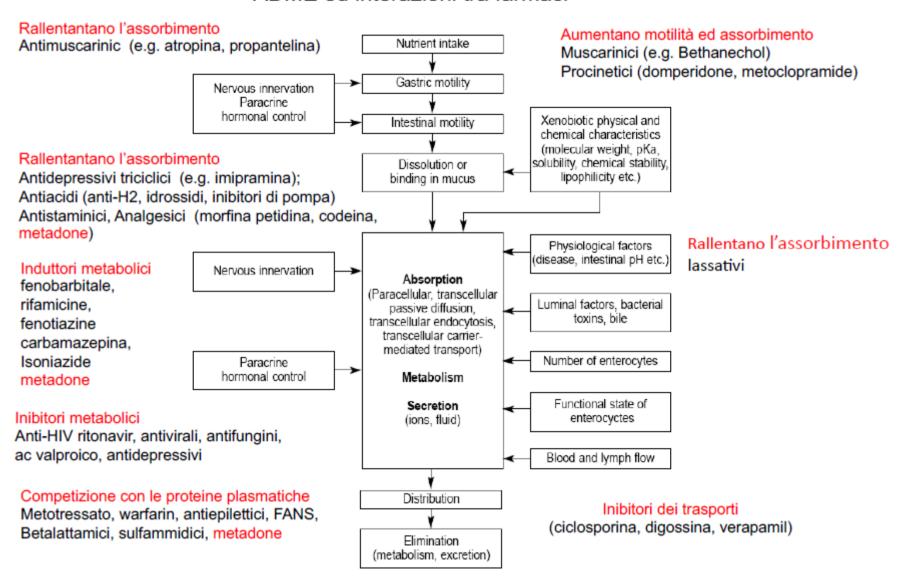
Farmaci interferenti	Intensità dell'interazione	Meccanismi	Effetti attesi
Amitriptilina	Moderata	Substrato del CitP2D6	Aumento dei livelli plasmatici con sedazione
Diazepam/midazolam	Moderata	Substrato del CitP3A4	Aumento dei livelli plasmatici con sedazione severa
Fluoxetina, fluvoxamina	Moderata	Inibizione del CitP3A4, 2D6	Aumento dei livelli plasmatici del 20-40% con aumentato rischio LQT
Eritromicina	Moderata	Inibizione del CitP3A4	Aumento dei livelli plasmatici
Zidovudina	Moderata	Aumento di biodisponibilità	Aumento dei livelli plasmatici
Ketoconazolo, fluconazolo, voriconazolo	Minore-moderata	Inibizione del CitP3A4	Aumento dei livelli plasmatici; si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate al rac-metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di rac-metadone



Tabella 6. Interazioni farmacodinamiche con rac-metadone (Da: Scheda tecnica dei farmaci (TERAP)

Classi farmacologiche	Intensità dell'interazione	Effetti attesi
Analgesici narcotici Anestetici generali Fenotiazine tranquillanti Sedativi ipnotici Antidepressivi triciclici Alcool	Moderata-maggiore	Depressione del sistema nervoso centrale, coma
Antimuscarinici Antidiarroici (loperamide)	Moderata-maggiore	Atonia e stipsi severa
Anti-MAO	Maggiore	Controindicato e non raccomandato a causa di effetti sulla respirazione e sulla circolazione con sintomi depressivi o eccitatori anche fatali
Octreotide	Moderata	Riduzione degli effetti analgesici
Antiaritmici (sotalolo, amiodarone, flecainide) Antidepressivi (paroxetina, sertralina) Antibiotici (eritromicina, claritromicina)	Moderata	Prolungamento del tratto QT
Anti-ipertensivi Reserpina Clonidina Urapidil Prazosina	Lieve-moderata	Potenziamento degli effetti sedativi e cardiovascolari di levometadone







#### **CAUSE di FALLIMENTO TERAPEUTICO:**

- Dose inadeguata
- · Variabilità genetica individuale
- Interazioni tra farmaci
- Interazione tra farmaci e alimenti o preparati erboristici

Figura 1. Cause di fallimento terapeutico in multiterapia





pills tailored to you

grazie