

# Terapie agoniste: a ciascuno il suo. Farmaci, formulazioni e possibili specificità

Dr. Edoardo Cozzolino  
Direttore UOC Dipendenze  
ASST Fatebenefratelli Sacco - Milano  
Direttivo Nazionale FeDerSerD  
Comitato Scientifico Nazionale FeDerSerD

# Farmaci agonisti

- ▶ Metadone cloridrato sciroppo in forma racemica
- ▶ Buprenorfina cpr sublinguali associata o meno a naloxone
- ▶ Levometadone
  
- ▶ e in futuro ...
  - ▶ Buprenorfina+naloxone film sublinguale
  - ▶ Buprenorfina impianto sottocutaneo long acting

# A ciascuno il suo...

## ▶ DOSAGGIO

- ▶ Deve essere adeguato per la situazione clinica del paziente

## ▶ SCELTA DEL FARMACO

- ▶ Il farmaco deve essere scelto in funzione degli obiettivi di trattamento e delle condizioni generali, sanitarie e di vita del paziente

## ▶ EFFETTI COLLATERALI

- ▶ La qualità della cura deve essere parametrata non solo sull'effetto farmacologico ricercato ma anche sull'adeguato controllo degli effetti indesiderati della terapia

# Farmacocinetica e Farmacodinamica

## ▶ Metadone cloridrato sciroppo

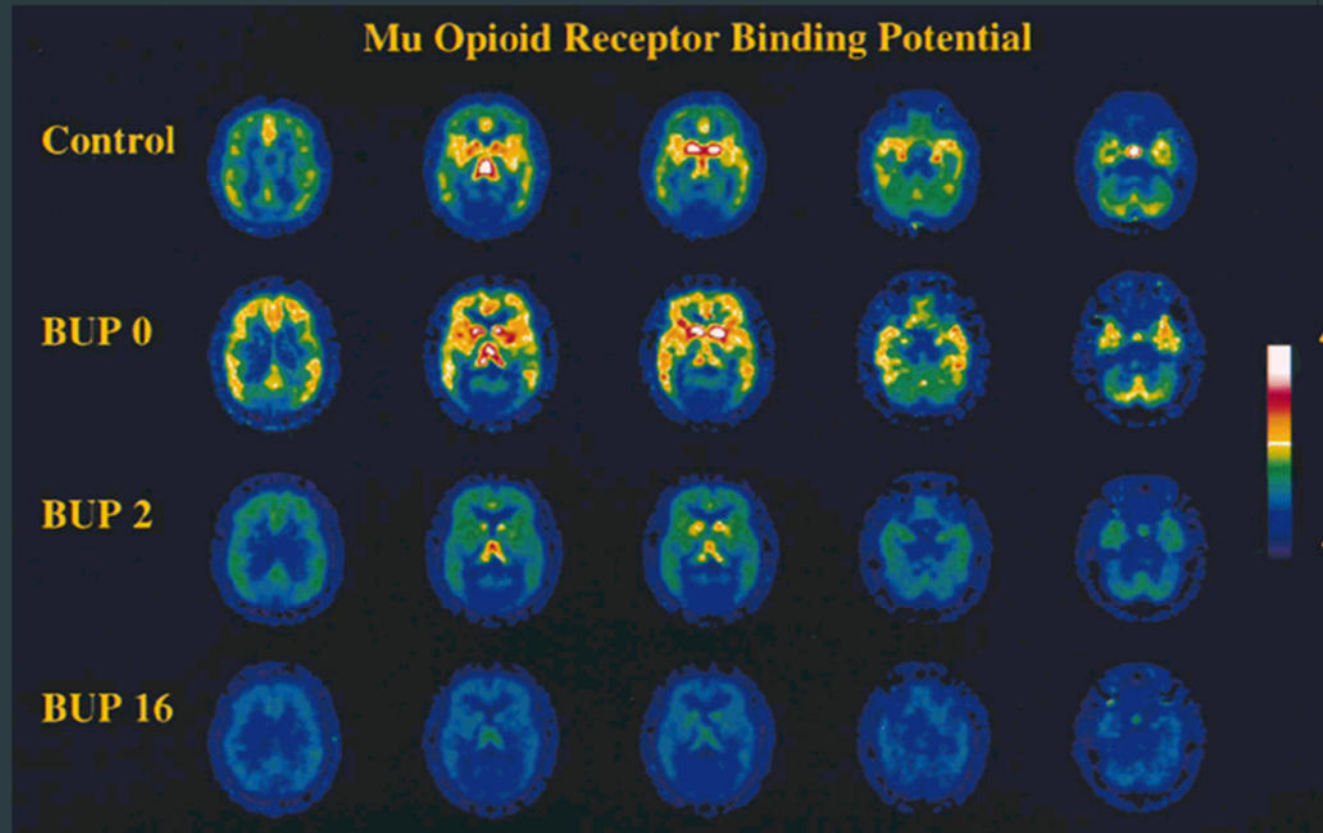
- ▶ Oppioide di sintesi
- ▶ Somministrato per via orale
- ▶ Miscela racemica di due isomeri
- ▶ La forma Levogira è da 10 a 50 volte più potente della Destrogira
- ▶ Si lega al 90% alle proteine plasmatiche
- ▶ Interagisce con i citocromi 3A4 - 2B6 - 2D6 - 2C19 e al.
- ▶ Emivita plasmatica di 15-40 ore
- ▶ Agonista puro principalmente dei recettori  $\mu$

# Farmacocinetica e Farmacodinamica

## ▶ Buprenorfina cpr

- ▶ Oppioide di semisintesi derivato della Tebaina
- ▶ Altamente lipofilo
- ▶ Somministrata per via sub linguale
- ▶ Se ingerita viene rapidamente metabolizzata per primo passaggio epatico
- ▶ Emivita plasmatica di 3-5 ore; di eliminazione tra 20 e 37 ore
- ▶ Basso o assente rischio di overdose per il “ceiling effect”
- ▶ Metabolizzata dal citocromo 3A4 ha una ridotta interazione con altri farmaci
- ▶ Agonista parziale  $\mu$
- ▶ Antagonista  $k$
- ▶ Altissima affinità recettoriale  $\mu$  (1000 volte la morfina in vitro e 2000 volte in vivo)

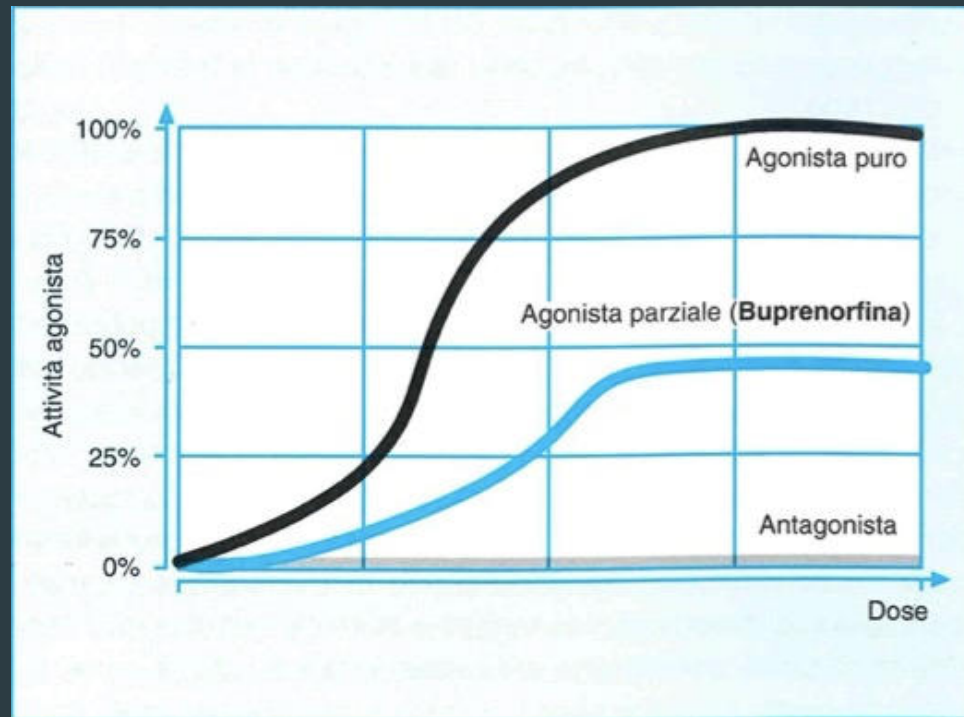
# Buprenorphine occupancy at the mu opioid receptor [<sup>11</sup>C]carfentanil



- Control and a matched heroin-dependent volunteer (placebo BUP 0, on BUP 2 mg and on BUP 16 mg sublingual)
- Occipital cortex BP = 1 (no mu opioid receptors)

Zubieta et al 2000

# Ceiling effect



# A ciascuno il suo ...

## ▶ Metadone cloridrato

- ▶ Pz con alta tolleranza agli oppiacei
- ▶ Più adatto ad aggancio su soggetti con incerta motivazione - farmaco più «democratico»
- ▶ Pz che tollerano male la «lucidità»
- ▶ Richiede verifiche ECG per tratto QT
- ▶ Controllo delle possibili interazioni farmacologiche
- ▶ Facilità di supervisione dell'assunzione
- ▶ Può risultare più maneggevole in contesti particolari (carcere)

## ▶ Buprenorfina

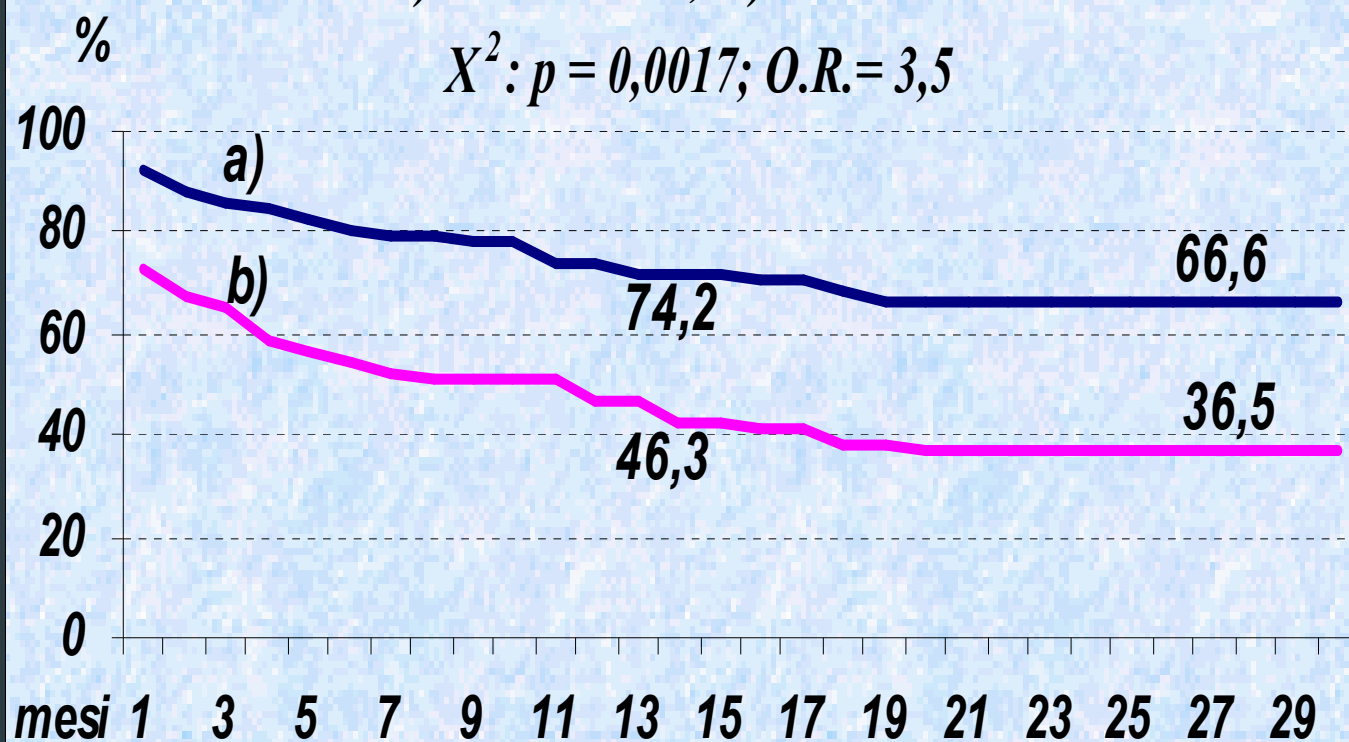
- ▶ Pz con tolleranza non eccessiva
- ▶ Farmaco meno «elastico»
- ▶ Pz motivati a raggiungere e mantenere una condizione drug free
- ▶ Pz con maggiore disponibilità culturale verso buprenorfina rispetto al metadone
- ▶ Pz che sopportano male il senso di sedazione e la disforia
- ▶ Pz in politerapia con farmaci che possono allungare il tratto QT
- ▶ Assunzione impegnativa (sublinguale)



### Ritenzione in trattamento

a) da met. n°68; b) da ero n°60

$X^2: p = 0,0017; O.R. = 3,5$



# I nuovi farmaci

- ▶ Nuovi farmaci (nuova composizione)
- ▶ Nuove formulazioni di farmaci già noti
  - ▶ Nuove strategie di utilizzo delle vie di somministrazione abituali
  - ▶ Nuove vie di somministrazione associate a una diversa durata dell'azione farmacologica

Nuovi farmaci  
(nuova composizione)

## LEVOMETADONE CLORIDRATO

### ▶ Metadone cloridrato

- ▶ Agonista puro dei recettori  $\mu$  per gli oppiacei
- ▶ Si tratta di una miscela racemica composta da due enantiomeri in rapporto 1:1
- ▶ Levometadone, [R-(-)-metadone, L-metadone]
- ▶ Destrometadone, [S-(+)-metadone, D-metadone]
- ▶ La miscela racemica prende il nome di R,S-metadone o L,D-metadone

## LEVOMETADONE CLORIDRATO

Isomero farmacologicamente attivo del metadone racemo

Gli effetti oppioidi del metadone racemo (sollevio dal dolore, eliminazione dei sintomi di astinenza e del craving) sono attribuibili in maggioranza, se non totalmente, al levometadone.

Il destrometadone è causa significativa degli eventi avversi (sedazione, depressione, stipsi, iperidrosi, sindrome del QT lungo) ma non di quelli terapeutici del racemo nel corso di un trattamento di mantenimento per la dipendenza da oppioidi.

Migliore profilo di sicurezza cardiovascolare rispetto al metadone racemo

Il destrometadone è 3,5 volte più potente del levometadone nel bloccare i canali al potassio hERG (ritardo ripolarizzazione)

Metà dose è terapeuticamente equivalente alla miscela racemica.

Besides craving, all symptoms (perspiration, headache, gastrointestinal sleeping disorders, tiredness, affective disorders, libido disturbances, listlessness, significantly after 4 weeks of substitution therapy with (R)-methadone ( $T=40.1$ ,  $df=1551$ ,  $P<0.001$ ; Cohen's  $d=1.2$ ).

Riduzione significativa ( $P<0.001$ ) di:  
Sudorazione, mal di testa, sintomi GI,  
sonno, stanchezza, disturbi affettivi,  
libido, dolore)<sup>1</sup>

Significativo aumento della compliance al trattamento  
[buona o molto buona 60,1% vs 85,8% ( $p < 0,001$ )]<sup>1</sup>

Nei pazienti in cui la terapia di mantenimento con metadone non fornisce esiti soddisfacenti, la **transizione a Levometadone è un'opzione sicura e pratica**<sup>1</sup>

## LEVOMETADONE CLORIDRATO

- ▶ Permette di mantenere in trattamento con agonista puro pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolari (QT lungo)
- ▶ Elimina o riduce grandemente gli effetti indesiderati dell'agonista puro
- ▶ Migliora la compliance al trattamento
- ▶ La migliore compliance permette di raggiungere dosaggi più adeguati con miglioramenti sul craving, sulle negatività delle urine, sulle condizioni generali del paziente e della sua qualità di vita
- ▶ Tutto ciò di particolare rilevanza considerando che la gran parte dei pazienti è in trattamento con l'agonista puro

Nuove formulazioni di farmaci già noti.  
Siamo in attesa di altro ...

- ▶ BUPRENORFINA/NALOXONE  
film sublinguale
  
- ▶ BUPRENORFINA  
impianti sottocutanei



# Buprenorfina/Naloxone film sublinguale

G Model

DAD-4639; No. of Pages 8

## ARTICLE IN PRESS

Drug and Alcohol Dependence xxx (2013) xxx–xxx



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

### Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/drugalcddep](http://www.elsevier.com/locate/drugalcddep)



92 pazienti  
arruolati

A randomised controlled trial of sublingual buprenorphine–naloxone film versus tablets in the management of opioid dependence<sup>☆</sup>

N. Lintzeris<sup>a,b,\*</sup>, S.Y. Leung<sup>b</sup>, A.J. Dunlop<sup>c,d,e</sup>, B. Larance<sup>f</sup>, N. White<sup>g</sup>, G.R. Rivas<sup>a</sup>, R.M. Holland<sup>c</sup>,  
L. Degenhardt<sup>f,h,i</sup>, P. Muhleisen<sup>c</sup>, M. Hurley<sup>j</sup>, R. Ali<sup>g,j</sup>

# Buprenorfina/Naloxone film sublinguale vs Buprenorfina cpr

- ▶ Le due formulazioni sono equivalenti su **effetti soggettivi, equivalenza del dosaggio sui livelli plasmatici, eventi avversi, soddisfazione del paziente, tempi di monitoraggio della somministrazione, impatto sugli outcomes (uso di sostanze e funzioni psicosociali)**
- ▶ Passaggio dall'una all'altra senza problemi e con piccole necessità di aggiustamento della dose
- ▶ Esistono **difficoltà pratiche nella effettiva supervisione della somministrazione** delle compresse che richiedono dai 3 agli 8 minuti per dissolversi a livello sublinguale, comportando una **supervisione** onerosa, **spesso stigmatizzante** il paziente in determinati contesti che di fatto incrementa i costi del trattamento.
- ▶ Alcuni **report segnalano infezioni fungine, sistemiche e oftalmiche** a seguito di iniezione di **compresse** che erano state somministrate **per via sublinguale e successivamente rimosse**

# Buprenorfina/Naloxone film sublinguale vs Buprenorfina cpr

- ▶ **Strategie** per ridurre le difficoltà:
  - ▶ La pratica «off label» di **frantumare le compresse** per ridurre il tempo di assorbimento e supervisione nonché ridurre il rischio di rimozione.
  - ▶ La produzione della **formulazione Buprenorfina-Naloxone cpr** che in alcuni lavori si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di misuso in vena rispetto alla sola Buprenorfina cpr.
- ▶ In Australia **si stima che il 10-15% delle dosi «supervisionate» vengano rimosse**
- ▶ **Le preoccupazioni per la diversione** e per la difficoltà di realizzare un'effettiva supervisione della somministrazione di Buprenorfina cpr **hanno fatto sì che questo farmaco non sia sempre disponibile in alcuni contesti (es. carceri e General Practitioner)**

# Buprenorfina/Naloxone film sublinguale vs Buprenorfina cpr

- ▶ Buprenorfina/Naloxone sublinguale viene fornita con le **stesse dosi delle cpr**: 2/0.5mg e 8/2mg
- ▶ Il **confezionamento** maggiormente studiato per limitare il **rischio di assunzioni accidentali da parte di bambini**
- ▶ **La vera chiave di volta** della differenza tra le due formulazioni è **legata al fatto che le cpr richiedono un tempo di dissolvimento significativamente più lungo del film** (nello studio la supervisione era di 30 sec. per il film e di 4 min. per le cpr).

# Buprenorfina/Naloxone film sublinguale vs Buprenorfina cpr

- ▶ Forte aderenza del film alla mucosa sublinguale e più in generale orale.
- ▶ Molto difficile da rimuovere (1 o 2 film) relativamente più facile per 3 o 4 film
- ▶ Importanza di un **accurato posizionamento dei film** per evitare sovrapposizioni o impilamento degli stessi, cosa che riduce l'adesione alla mucosa
- ▶ Nei pazienti che ricevono 3 o 4 film, **applicazione sia a livello sublinguale che buccale**
- ▶ La grande differenza nei tempi di dissolvimento tra cpr e film comporta una più efficace supervisione della somministrazione riducendo significativamente il rischio di diversione-misuso del farmaco

# BUPRENORFINA

## impianti sottocutanei

EVA polimero



Buprenorfina



Miscelato

Estruso

Impianto

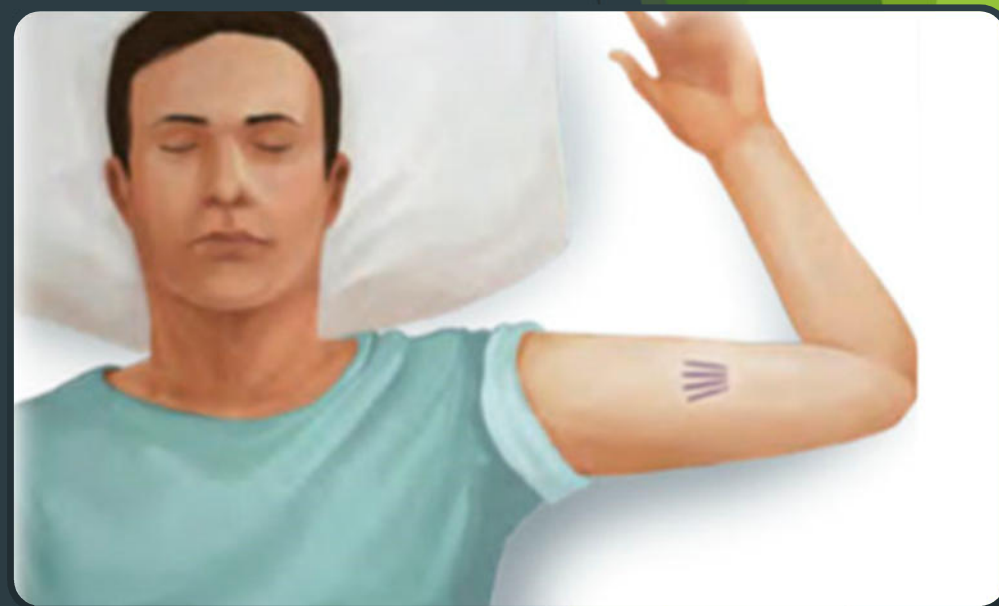


- L'impianto consiste in 4 bacchette della lunghezza di 26 mm e dallo spessore di 2.5 mm, contiene 74.2 mg buprenorfina dispersa in una matrice solida di polimero di Etilene Vinil Acetato (EVA) destinato a garantire il rilascio di Buprenorfina per 6 mesi.
- I 4 impianti vengono inseriti da un operatore sanitario qualificato (ossia un chirurgo opportunamente formato allo scopo) per via sottocutanea con una semplice procedura chirurgica ambulatoriale nella parte superiore del braccio.
- La confezione contiene 4 impianti sterili, confezionati singolarmente, ed un applicatore sterile monouso.

# BUPRENORFINA

## impianti sottocutanei

- Livello di rilascio di Buprenorfina lineare e basso per 6 mesi.
- Minore variabilità dei livelli plasmatici di Buprenorfina rispetto a quanto avviene con SL BPN.
- Concentrazioni medie di Buprenorfina nel plasma allo stato stazionario da circa 0,5 a 1 ng / ml in tutti gli studi.
- Pazienti che necessitano di non più di 8 mg/die di Buprenorfina sublinguale



Supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento della dipendenza / assuefazione da oppioidi, inserimento e rimozione degli impianti devono essere effettuati da un medico con esperienza negli interventi di chirurgia minore e addestrato a effettuare tale procedura.

# BUPRENORFINA

## impianti sottocutanei

### Posologia e modo di somministrazione

- ▶ Pazienti già in trattamento con Buprenorfina a **dosi stabili comprese tra 2 e 8 mg/die da almeno 30 giorni** ed essere considerati clinicamente stabili dal medico curante.
- ▶ La **Buprenorfina sublinguale** deve essere **interrotta da 12 a 24 ore prima** dell'inserimento sottocutaneo degli impianti.
- ▶ Sono possibili **supplementi occasionali di buprenorfina sublinguale** per il pieno controllo dei sintomi di astinenza e del desiderio impulsivo di oppioidi.
- ▶ Gli impianti sono destinati a rimanere in sede per **6 mesi di trattamento** e vengono rimossi al termine del sesto mese.
- ▶ Può essere utilizzato un nuovo set composto da 4 impianti per **un ulteriore ciclo di sei mesi**, dopo aver rimosso gli impianti precedenti. L'esperienza con un secondo ciclo di trattamento è limitata. Non vi è alcuna esperienza relativa a un nuovo impianto dopo i 12 mesi. Gli impianti devono essere inseriti sul lato interno dell'altro braccio.



# BUPRENORFINA

## impianti sottocutanei

- ▶ Si tratta sicuramente di un farmaco che richiede una specifica organizzazione intra ed extra Servizi per le attività di impianto e rimozione degli innesti;
- ▶ Richiede inoltre una importante motivazione del paziente nello scegliere questa via di somministrazione
- ▶ Motivazione che può trovare la sua base nelle condizioni di vita e sociali del paziente:
  - ▶ Pz fortemente integrati con importanti impegni familiari e lavorativi
  - ▶ Pz che preferiscono non essere troppo «presenti» nel SerD per questioni legate allo stigma e alla necessità di non essere «notato» nell'accesso al Servizio
  - ▶ Pz collocati in specifici contesti (CT - Carcere)

# Take home messages

- ▶ Il repertorio dei farmaci agonisti utilizzabili nel Disturbo da Uso di Oppiacei sta gradualmente aumentando;
- ▶ Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei vari farmaci e le loro modalità di somministrazione sono sempre più diversificate;
- ▶ Ciò rende possibile fare scelte trattamentali sempre più «cucite addosso» alle caratteristiche del paziente e alla sua espressione clinica;
- ▶ Da parte del personale medico è sempre più necessaria la capacità di valutare in modo attento e personalizzato l'approccio farmacologico al paziente;
- ▶ Anche così si combatte lo stigma: differenziare i trattamenti in funzione delle caratteristiche del quadro clinico e individuali permette di depotenziare un'immagine negativa e «massificante» del trattamento agonista, restituendo a ogni persona la sua individualità anche attraverso una terapia «pensata» appositamente per lei.

Grazie per l'attenzione

[edoardo.cozzolino@asst-fbf-sacco.it](mailto:edoardo.cozzolino@asst-fbf-sacco.it)