

# *Terapia del dolore in oncologia*

Classi farmacologiche e interazioni con farmaci di uso comune

Dr. Gianluigi Lunardi

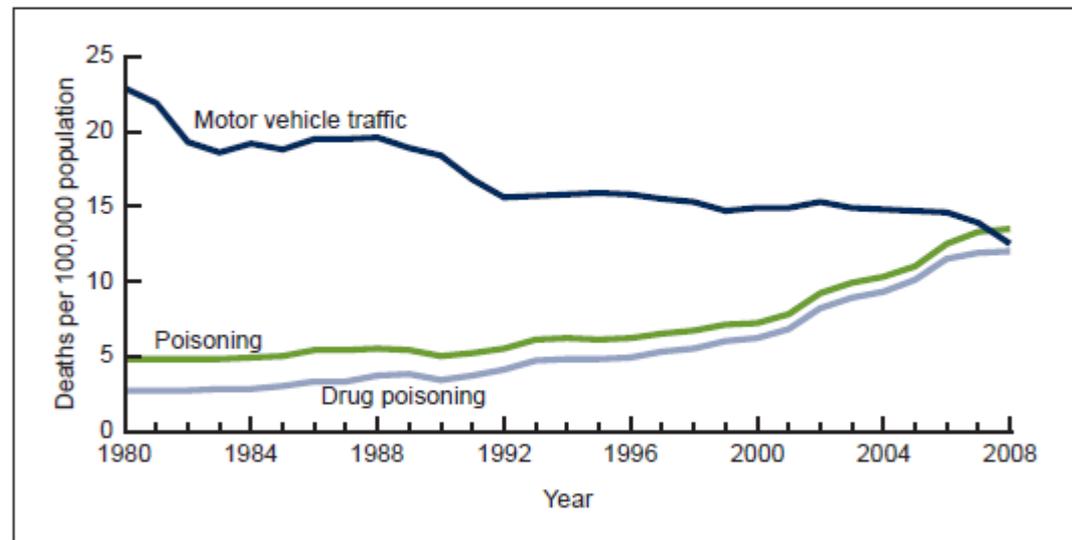
UC Oncologia Medica  
Ospedale Sacro Cuore Don Calabria  
Negrar

## Drug Poisoning Deaths in the United States, 1980–2008

Margaret Warner, Ph.D.; Li Hui Chen, Ph.D.; Diane M. Makuc, Dr.P.H.,  
Robert N. Anderson, Ph.D.; and Arialdi M. Miniño, M.P.H.

**Poisoning is now the leading cause of death from injuries in the United States and nearly 9 out of 10 poisoning deaths are caused by drugs.**

Figure 1. Motor vehicle traffic, poisoning, and drug poisoning death rates: United States, 1980–2008



NOTE: In 1999, the *International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10)* replaced the previous revision of the ICD (ICD-9). This resulted in approximately 5% fewer deaths being classified as motor-vehicle traffic-related deaths and 2% more deaths being classified as poisoning-related deaths. Therefore, death rates for 1998 and earlier are not directly comparable with those computed after 1998. Access data table for Figure 1 at [http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db81\\_tables.pdf#1](http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db81_tables.pdf#1).

SOURCE: CDC/NCHS, National Vital Statistics System.

# Interazioni tra farmaci

Le interazioni tra farmaci si verificano quando un farmaco dato a un paziente interferisce con gli effetti di un altro farmaco somministrato contemporaneamente.

E' stato evidenziato che il rischio di interazioni tra farmaci cresce proporzionalmente al numero di sostanze date in contemporanea.

In generale, si distinguono le interazioni:

"fisico-chimiche"

"farmacocinetiche"

"farmacodinamiche"

## Interazioni farmacodinamiche

I farmaci oppioidi hanno una azione diretta sul sistema nervoso centrale e, per questo motivo, si deve tenere conto di qualsiasi associazione con farmaci ad azione neurologica depressiva/sedativa:

in particolare:

farmaci ipnotico/sedativi

ansiolitici

anestetici

antistaminici sedativi

miorilassanti

antidepressivi

barbiturici

antipsicotici

neurolettici

antitussivi morfiniti e morfino-simili

## Interazioni farmacocinetiche

I farmaci oppioidi vengono metabolizzati attraverso due differenti sistemi:

- le trasformazioni, definite di fase 1 (ossidazione, riduzione, idrolisi, demetilazione), mediate dal sistema enzimatico del citocromo P450
- le reazioni di fase 2 (coniugazione), tra le quali il processo di glucuronazione è il principale.

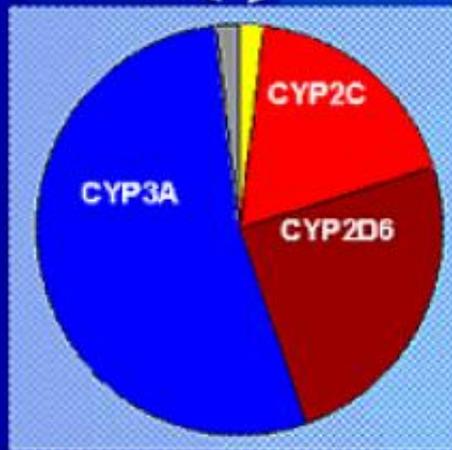
Queste fasi hanno l'obiettivo di produrre cataboliti più facilmente solubili in mezzo acquoso (nelle urine e nella bile) per poter essere più facilmente eliminati.

Relativamente ai farmaci oppioidi, tramadolo, fentanyl e metadone subiscono solo metabolizzazione di fase 1; tapentadolo, morfina e idromorfone solo di fase 2; codeina, buprenorfina e ossicodone entrambe le fasi.

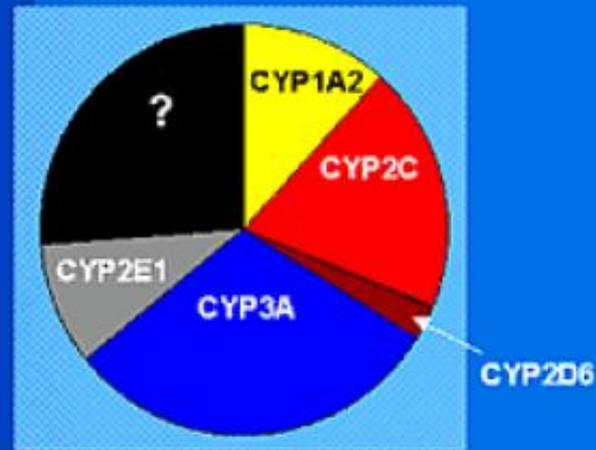
# Enzimi del metabolismo di fase I

## CYP450

Relative Importance of P450s in Drug Metabolism



Relative Quantities of P450s in Liver



Shimada T et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270(1):414.

# Metabolismo di fase I

## Phase I Drug Oxidation

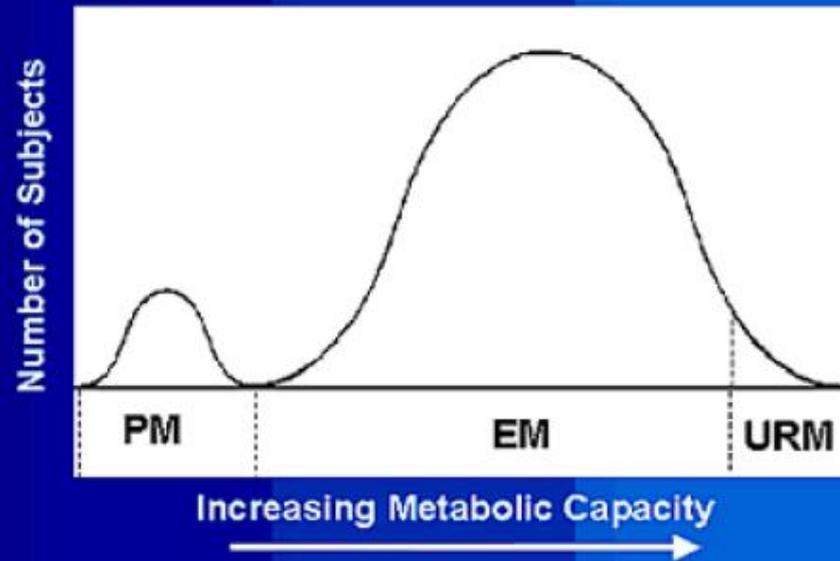




# Attività degli Enzimi metabolici dipende da diversi fattori

## Polymorphic Distribution

- A trait that has differential expression in  $>1\%$  of the population



# Metabolismo dei farmaci oppioidi

Oppioide	Vie metaboliche	Metaboliti	Attività dei metaboliti
MORFINA	glucuronazione	m-3-g	non oppioide (neurotossicità)
		m-6-g	oppioide (elevata potenza)
CODEINA	glucuronazione	c-6-g	oppioide (bassa potenza)
	CYP3A4	metabolita inattivo	
	CYP2D6	morfinina (10%)	oppioide (elevata potenza)
TRAMADOLO	CYP2D6	O-demetil-tramadololo	oppioide (a potenza > tramadololo)
	CYP3A4	metaboliti	inattivo
FENTANYL	CYP3A4	metaboliti	inattivo
BUPRENORFINA	CYP3A4	norbuprenorfinina	oppioide (bassa potenza)
	glucuronazione	norbuprenorfinina glucuronata	oppioide (bassa potenza)
OSSICODONE	CYP2D6	norossicodone	oppioide (bassa potenza)
		ossimorfone (poi glucuronizzato)	oppioide (elevata potenza)
METADONE	CYP3A4 e CYP2D6	metaboliti inattivi	
IDROMORFONE	glucuronazione	i-3-g	non oppioide (neurotossicità)
TAPENTADOLO	glucuronazione	metaboliti	inattivi

# CYP2D6

## Cytochrome P450 2D6 Substrates, Inhibitors, and Inducers

Substrates		Inhibitors		Inducers
<i>Antiarrhythmic agents</i>	<i>SSRIs</i>	<i>Antiarrhythmic agents</i>	<i>Antihistamine</i>	<i>Antibiotic</i>
Encainide	Fluoxetine	Amiodarone	Chlorpheniramine	Rifampin
Flecainide	Fluvoxamine	Quinidine	<i>Histamine H<sub>2</sub>-receptor</i>	<i>Glucocorticoid</i>
Lidocaine	Paroxetine	<i>Antipsychotic agents</i>	<i>antagonists</i>	Dexamethasone
Mexiletine	<i>Tricyclics</i>	Chlorpromazine	Cimetidine	
Propafenone	Amitriptyline	Reduced haloperidol	Ranitidine	
Sparteine	Amoxapine	Levomepromazine	<i>Other drugs</i>	
<i>β-Blockers</i>	Clomipramine	<i>SNRI</i>	Celecoxib	
Alprenolol	Desipramine	Duloxetine	Doxorubicin	
Carvedilol	Doxepin	<i>SSRIs</i>	Ritonavir	
Metoprolol	Imipramine	Citalopram	Terbinafine	
Propranolol	Nortriptyline	Escitalopram		
Timolol	<i>Other drugs</i>	Fluoxetine		
<i>Antipsychotic agents</i>	Amphetamine	Paroxetine		
Aripiprazole	Chlorpheniramine	Sertraline		
Haloperidol	Debrisoquine	<i>Tricyclic</i>		
Perphenazine	Dextromethorphan	Clomipramine		
Risperidone	<i>Histamine H<sub>1</sub>-receptor</i>	<i>Other antidepressant/</i>		
Thioridazine	<i>antagonists</i>	<i>antianxiolytic agents</i>		
Zuclopenthixol	Metoclopramide	Bupropion		
<i>SNRIs</i>	Phenformin	Moclobemide		
Duloxetine	Tamoxifen			
Venlafaxine				

# Induzione di CYP2D6

## Oppioide

## Comporta...

Codeina

accelerare la metabolizzazione in morfina, per cui risulta un effetto aumentato

Tramadolo

aumentare la metabolizzazione in O-demetil-tramadolo (+ potente del tramadolo stesso), per cui risulta un effetto complessivo aumentato

Ossicodone

aumentare la metabolizzazione in ossimorfone (+ potente dell'ossicodone stesso), per cui risulta un effetto complessivo aumentato

Metadone

aumentare il metabolismo del metadone (che produce cataboliti inattivi), per cui ne deriva un effetto diminuito e di una durata d'azione ridotta (minor efficacia analgesica)

# Inibizione di CYP2D6

## Oppioide

## Comporta...

Codeina

rallentare la metabolizzazione in morfina, per cui risulta un effetto clinico molto ridotto

Tramadolo

un aumento della concentrazione plasmatica di tramadolo con rischio di eventi avversi, inclusa la sindrome serotoninergica

Ossicodone

rallentare la metabolizzazione soprattutto in ossimorfone (+ potente dell'ossicodone stesso)

Metadone

rallentare il metabolismo del metadone (che produce cataboliti inattivi), per cui ne deriva un effetto aumentato e prolungato con rischio di tossicità e di accumulo

# CYP3A4

## Cytochrome P450 3A4 Substrates, Inhibitors, and Inducers

Substrates			Inhibitors			Inducers
<b>CCBs</b>	<b>Other psychiatric drugs</b>	<b>Antiretroviral agents</b>	<b>CCBs</b>	<b>Antibiotics</b>	<b>Chemotherapeutic agents</b>	<b>Statins</b>
Amlodipine	Aripiprazole	Indinavir	Amlodipine	Ciprofloxacin	4-Ipomeanol	Atorvastatin
Diltiazem	Bromocriptine	Lopinavir	Diltiazem	Clarithromycin	Imatinib	Fluvastatin
Felodipine	Bupirone	Nelfinavir	Felodipine	Erythromycin	Irinotecan	Lovastatin
Nicardipine	Carbamazepine	Nevirapine	Nicardipine	Josamycin	Tamoxifen	Simvastatin
Nifedipine	Donepezil	Ritonavir	Nifedipine	Norfloxacin	<b>Hormonal therapies</b>	<b>Antiretroviral agents</b>
Verapamil	Haloperidol	Saquinavir	Verapamil	Oleandomycin	Ethinyl estradiol	Efavirenz
<b>Statins</b>	Mirtazapine	Tipranavir	<b>Statin</b>	Roxithromycin	Levonorgestrel	Lopinavir
Atorvastatin	Nefazodone	<b>Chemotherapeutic agents</b>	Simvastatin	Telithromycin	Raloxifene	Nevirapine
Lovastatin	Pimozide	Cyclophosphamide	<b>Antiarrhythmic agents</b>	<b>Azole antifungal agents</b>	<b>Other drugs</b>	<b>Hypnotic agent</b>
Simvastatin	Reboxetine	Docetaxel	Amiodarone	Clotrimazole	Cimetidine	Pentobarbital
<b>Other cardiovascular agents</b>	Risperidone	Doxorubicin	Quinidine	Fluconazole	Disulfiram	<b>Anticonvulsant agents</b>
Amiodarone	Valproate	Etoposide	<b>Phosphodiesterase inhibitor</b>	Itraconazole	Methylprednisolone	Carbamazepine
Digoxin	Venlafaxine	Gefitinib	Tadalafil	Ketoconazole	Phenelzine	Oxcarbazepine
Ivabradine	Ziprasidone	Ifosfamide	<b>Psychiatric drugs</b>	Miconazole	<b>Foods</b>	Phenobarbital
Quinidine	<b>Sleep aids</b>	Paclitaxel	Bromocriptine	Voriconazole	Bergamottin (grapefruit juice)	Phenytoin
Warfarin	Zolpidem	Tamoxifen	Clonazepam	<b>Antiretroviral agents</b>	Star fruit	Primidone
<b>Phosphodiesterase inhibitors</b>	Zopiclone	Teniposide	Desipramine	Amprenavir		Valproic acid
Sildenafil	<b>Antibiotics</b>	Vinblastine	Fluoxetine	Atazanavir		<b>Food</b>
Tadalafil	Azithromycin	Vindesine	Fluvoxamine	Delavirdine		Cafestol (caffeine)
<b>Benzodiazepines</b>	Clarithromycin	<b>Hormonal therapies</b>	Haloperidol	Efavirenz		
Alprazolam	Erythromycin	Estradiol	Nefazodone	Indinavir		
Clonazepam	Oleandomycin	Ethinyl estradiol	Norclomipramine	Lopinavir		
Flunitrazepam	<b>Azole antifungal agents</b>	Levonorgestrel	Nortriptyline	Ritonavir		
Midazolam	Itraconazole	Raloxifene	Sertraline	Nelfinavir		
Triazolam	Ketoconazole	Testosterone		Nevirapine		
<b>SSRIs</b>				Saquinavir		
Citalopram				Tipranavir		
Fluoxetine						

CCB = calcium channel blocker; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

# Induzione di CYP3A4

## Oppioide

## Comporta...

Fentanyl

accelerare il metabolismo da cui risulta un calo dell'azione analgesica

Metadone

accelerare il metabolismo da cui risulta un calo dell'azione analgesica

Buprenorfina

una rapida metabolizzazione di parte della buprenorfina in norbuprenorfina, che ha ridotta azione oppioide. La parte rimanente di buprenorfina viene glucuronizzata.

Tramadolo

un calo più rapido della componente plasmatica di tramadolo metabolizzata da CYP3A4, che produce metaboliti inattivi. Inalterato il destino della quota di tramadolo metabolizzata da CYP2D6 (che origina il metabolita attivo più potente del tramadolo stesse).

# Inibizione di CYP3A4

## Oppioide

## Comporta...

Fentanyl

mantenere a lungo elevata la concentrazione plasmatica di fentanyl

Metadone

mantenere a lungo elevata la concentrazione plasmatica di metadone

Buprenorfina

mantenere a lungo elevata la concentrazione plasmatica di buprenorfina

Tramadolo

un aumento della concentrazione plasmatica di tramadolo con rischio di eventi avversi, inclusa la sindrome serotoninergica

# Inibizione di UGT2B7

Drug Metab. Pharmacokinet. 22 (2): 103–112 (2007).

## Regular Article

### *Morphine Glucuronosyltransferase Activity in Human Liver Microsomes is Inhibited by a Variety of Drugs that are Co-administered with Morphine*

Yusuke HARA<sup>1,2</sup>, Miki NAKAJIMA<sup>1</sup>, Ken-ichi MIYAMOTO<sup>2</sup> and Tsuyoshi YOKOI<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Drug Metabolism and Toxicology, Division of Pharmaceutical Sciences,  
Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan*

<sup>2</sup>*Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan*

# Inibizione di UGT2B7

**Table 1.** Inhibition of morphine 3- and 6-glucuronosyltransferase activity in human liver microsomes by 14 drugs.

Drug	I ( $\mu\text{M}$ )	Morphine 3-glucuronosyltransferase activity				Morphine 6-glucuronosyltransferase activity			
		$K_{is}$ ( $\mu\text{M}$ )	$K_{ii}$ ( $\mu\text{M}$ )	Inhibitory type	$1+I/K_i$	$K_{is}$ ( $\mu\text{M}$ )	$K_{ii}$ ( $\mu\text{M}$ )	Inhibitory type	$1+I/K_i$
Tamoxifen	0.48		81	Noncompetitive	1.0		27	Noncompetitive	1.0
Tacrolimus	0.04	347	95	Mixed	1.0	101	46	Mixed	1.0
Mycophenolate	60		713	Noncompetitive	1.1		296	Noncompetitive	1.2
Diclofenac	9.4		22	Noncompetitive	1.4		24	Noncompetitive	1.4
Naloxone	0.05		518	Noncompetitive	1.0	1298		Competitive	1.0
Carbamazepine	42	243	118	Mixed	1.4	78	47	Mixed	1.9
Imipramine	1.9		81	Noncompetitive	1.0	60	33	Mixed	1.1
Clomipramine	1.4		20	Noncompetitive	1.1	19	6	Mixed	1.2
Amitriptyline	0.8		248	Noncompetitive	1.0	111	30	Mixed	1.0
Desipramine	1.1		177	Noncompetitive	1.0	458	111	Mixed	1.0
Diazepam	1.8		47	Noncompetitive	1.0		9	Noncompetitive	1.2
Lorazepam	0.2	239	53	Mixed	1.0	65	17	Mixed	1.0
Oxazepam	5	519		Competitive	1.0	41	93	Mixed	1.2
Olanzapine	0.04		196	Noncompetitive	1.0		266	Noncompetitive	1.0

The  $K_{is}$  and  $K_{ii}$  values are inhibition constants on the slope (competitive) and on the intercept (noncompetitive), respectively.

In the case of mix-type inhibition, the lower  $K_i$  was used in the calculation.

The plasma concentration of oxazepam was from Court *et al.*,<sup>19)</sup> and those of the other drugs were from Gilman *et al.*<sup>24)</sup>

# Pharmacokinetics of morphine are not altered in subjects with Gilbert's syndrome

Carsten Skarke, Helmut Schmidt, Gerd Geisslinger, Jutta Darimont & Jörn Lötsch

pharmazentrum frankfurt, Institute of Clinical Pharmacology, Johann Wolfgang Goethe-University, Theodor Stern Kai 7, D-60590 Frankfurt, Germany

**Table 1** Demographic data, genotype with respect to the UGT1A1 promoter, morphine clearance and the fraction of morphine dose metabolized to M6G.

Subject	Sex	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	Unconjugated serum bilirubin (mg dL <sup>-1</sup> ) Reference range: < 0.85)	UGT1A1 (TA) <sub>n</sub> TAA	CL <sub>morphine</sub> (l h <sup>-1</sup> )	Fraction of morphine metabolized to M6G (%)
1	M	29	78	187	0.3	6/6	67.6	11.4
2	M	25	74	183	0.29	6/6	82.8	*
3	M	26	98	185	0.26	6/6	108.5	15.6
4	F	30	54	165	0.35	6/7	58.6	13.4
5	F	23	58	170	0.38	6/7	108.0	13.9
6	F	25	61	167	0.35	6/7	102.0	10.7
Mean control	–	26	71	176	0.32	–	87.9	13
7	F	28	65	164	1.67	7/7	93.3	11.5
8	M	25	76	180	1.51	7/7	80.0	12.6
9	M	28	64	180	1.3	7/7	89.6	9.0
10	M	29	78	185	1.4	7/7	70.7	10.1
11	M	24	71	178	2.01	7/7	66.7	11.4
Mean Gilbert	–	27	71	177	1.58	–	80.1	10.9

UGT1A1 (TA)<sub>n</sub>TAA: Normally, there are 6 repetitions of the TA sequence in the promoter region of the UGT1A1 gene ( $n = 6$ ). Gilbert's syndrome is caused by the insertion of an extra TA in that region ( $n = 7$ ). \*Because the D<sub>3</sub>-M6G data from this subject were excluded from analysis due to a highly probable dosing error with the D<sub>3</sub>-M6G, the amount of M6G formed from morphine could not be calculated. Data from subjects 1–8 were taken from a previous pharmacokinetic study [17], subjects 9–11 were newly recruited. CL<sub>morphine</sub>: total body clearance of morphine.

## Inibizione di UGT2B7

### Somministrazione di Morfina

- minor trasformazione della morfina nei suoi cataboliti, con più elevati e persistenti livelli plasmatici della molecola base
- trasformazione molto ridotta in m-6-g che, notoriamente, ha effetto analgesico molto superiore alla morfina stessa
- ridotta, ma in modo contenuto, trasformazione in m-3-g che produce soprattutto effetti neurotossici di tipo eccitatorio

# Comparison of the Drug-Drug Interactions Potential of Erlotinib and Gefitinib via Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferases

Yong Liu, Jacqueline Ramírez, Larry House, and Mark J. Ratain

Department of Medicine (Y.L., J.R., L.H., M.J.R.), Committee on Clinical Pharmacology and Pharmacogenomics (M.J.R.), and Cancer Research Center (M.J.R.), the University of Chicago, Chicago, Illinois

Received July 22, 2009; accepted October 21, 2009

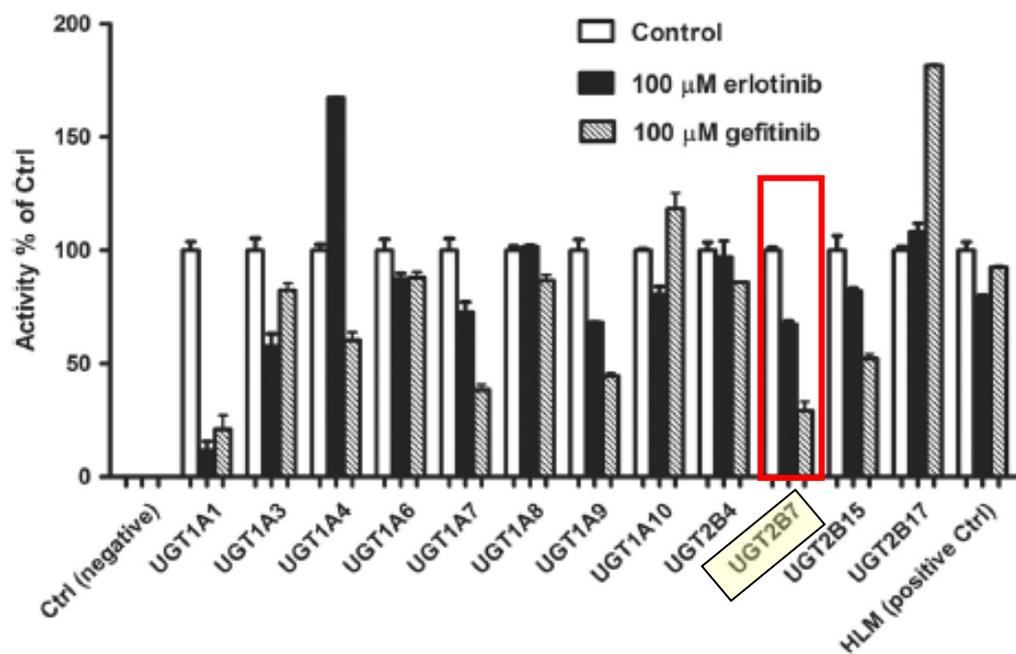


FIG. 1. The inhibition of erlotinib and gefitinib on recombinant UGT activities. 4-MU or imipramine were incubated with pooled HLMs (0.5 mg protein/ml) or recombinant UGTs (0.5 mg protein/ml) at 37°C in the absence and presence of erlotinib (100 μM) or gefitinib (100 μM), respectively. Data represent the mean of triplicate or quadruplicate determination.

# Fattori che ulteriormente possono influenzare le interazioni

Genetica

Ambiente vissuto

Stile di vita

Età

Insufficienza epatica/renale

Numero di farmaci assunti

Dosaggio dell'oppioide utilizzato

## Scheda tecnica Targin

A concentrazioni terapeutiche, Targin non dovrebbe causare interazioni clinicamente rilevanti con altre sostanze attive somministrate contemporaneamente e che sono metabolizzate tramite gli isomeri citocromiali CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9/19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4.

## Scheda tecnica OxyContin

L'ossicodone è metabolizzato principalmente dal citocromo **CYP3A4** e parzialmente dal CYP2D6. L'attivazione di queste vie metaboliche può essere inibita o indotta dalla contemporanea somministrazione di diversi farmaci o da elementi della dieta. Gli inibitori di CYP3A4 come gli antibiotici della classe dei macrolidi (per es. claritromicina, eritromicina e telitromicina), gli antifungini azolici (per es. ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo e posaconazolo), gli inibitori delle proteasi (per es. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir e saquinavir), la cimetidina e il succo di pompelmo possono causare una riduzione della clearance di ossicodone da cui può derivare un aumento della sua concentrazione plasmatica. **Pertanto, la dose di ossicodone può necessitare di essere modificata di conseguenza.**

I medicinali che inibiscono l'attività di **CYP2D6**, come la paroxetina e la chinidina possono provocare una riduzione della clearance di ossicodone che **potrebbe portare ad un aumento della sua concentrazione plasmatica.**

## *Introduction*

# Opioid Therapy in 2012: A Call for a High Degree of Attention to Detail

Oscar A. de Leon-Casasola, MD

*Department of Anesthesiology, School of Medicine and Biomedical Sciences, The State University of New York at Buffalo, Buffalo, New York; and Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York, USA*

---