

MECCANISMO 2. ANTIDOTO ACCELERA LA CONVERSIONE DEL VELENO IN PRODOTTO NON TOSSICO

- Ad es., accelerata conversione di ione CN^- al suo prodotto metabolico innocuo, lo ione tiocianato (CNS^-).
- Cianuro che si dissocia dai suoi accettori è eliminato dal rene come tiocianato secondo la reazione:
- **Tiosolfato di sodio + cianuro \longrightarrow tiocianato + solfito di sodio**
- La solfotransferasi (rodanasi mitocondriale) è enzima che detossifica in tiocianato larghe quantità di cianuro; il fattore limitante è la quantità di sodio tiosolfato.
- **Sodio tiosolfato** si usa alla dose di 12.5 g (50 ml di soluzione al 25%) per e.v. lenta subito dopo sodio nitrito (o altro agente metaemoglobinizzante).

MECCANISMO 3. ANTIDOTO BLOCCA LA FORMAZIONE DEL VELENO DA PRECURSORE MENO TOSSICO

- INTOSSICAZIONE DA METANOLO
- Uso di ETANOLO nella intossicazione da metanolo.
- Si sfrutta la competizione dei substrati verso gli stessi enzimi.
- Affinità di etanolo per alcool deidrogenasi è 10 volte superiore a quella del metanolo.
- Etanolo per os: 1-2 ml/kg di soluzione al 50%. Terapia va protratta per 5-6 giorni.
- Cecità e coma acidotico da ingestione di elevate quantità di metanolo sono dovuti a prodotti metabolici: aldeide formica e acido formico che si formano per azione di alcool-deidrogenasi e aldeide-deidrogenasi, rispettivamente.
- Quantità di formaldeide sufficiente a provocare necrosi cellulare può formarsi nella retina, dove alcool deidrogenasi è presente per trasformare vit A nell'aldeide biologicamente attiva, il retinene.

MECCANISMO 4. ANTIDOTO ACCELERA L'ELIMINAZIONE DEL TOSSICO IN MODO SPECIFICO

- Ad es., intox da bromo, stronzio e radio
- **Intox cronica da bromo**: colpito SNC (sonnolenza, incoordinazione motoria, coma) e lesioni cutanee (dermatite, acne bromica). Prima bromuro di sodio come sedativo e antiepilettico.
- Bromo, stronzio e radio sono eliminati dal rene attraverso stessi meccanismi che eliminano cloro e calcio.
- **Aumento della quantità di cloro nell'urina fa aumentare l'eliminazione di bromo**
- **Aumento di calcio nelle urine fa aumentare l'eliminazione di stronzio e di radio.**

MECCANISMO 4. ANTIDOTO ACCELERA L'ELIMINAZIONE DEL TOSSICO IN MODO SPECIFICO

- **Intox cronica da bromo:** aumentare eliminazione renale di cloro, a sua volta capace di > eliminazione di Br⁻.

Si usa cloruro di ammonio: nell'organismo viene scisso in ione ammonio (trasformato in urea dal fegato) e ione Cl⁻, che induce una discreta acidosi metabolica, acidificazione dell'urina, > eliminazione di Cl⁻ e, quindi, di Br⁻.

Per os: 2 g in sol acquosa al 2-4% (max. 12 g in 24h) o e.v. (100- 1000 ml di sol al 2%).

Cloruro di ammonio è controindicato in paz con funzione epatica o renale compromessa

E' necessario controllare il grado di acidosi metabolica prodotta e le eventuali perdite di potassio (misurare elettroliti e pH).

MECCANISMO 4. ANTIDOTO ACCELERA L'ELIMINAZIONE DEL TOSSICO IN MODO SPECIFICO

- **Intox cronica da stronzio radioattivo**: aumentare eliminazione renale di calcio, a sua volta capace di > eliminazione di stronzio.

Sali solubili di calcio (**calcio cloruro, calcio gluconato**): l'aumento della clearance renale in calcio si accompagna ad aumento equivalente della clearance renale in stronzio. Si usano per via e.v.

MECCANISMO 5. ANTIDOTO COMPETE CON IL TOSSICO PER RECETTORI ESSENZIALI

A - ANTIDOTI

<https://antidoti.ospfe.it/antidoti/>

- ★ N-acetilcisteina Flumucil
- ★ Flumazenil Anexate
- ★ Naloxone Narcan
- ★ Vitamina K Konakion
- ★ Idarucizumab Praxbind
- ★ ...e altri più di 50

- Intox acuta da CO e overdose da oppiacei.
- CO: si forma carbossiemoglobina, incapace di trasportare ossigeno. Ossigeno compete con CO verso gli stessi punti leganti sulla molecola della Hb. **SOMMINISTRAZIONE DI OSSIGENO**
- **Overdose da oppioidi:** recettori mu degli oppioidi
- Coma con caratteristica riduzione della frequenza degli atti respiratori e miosi. Si usa **NALOXONE (Narcan)** per via e.v.
- Naloxone è antagonista competitivo dei recettori mu. **Immediato risveglio dal coma.**

MECCANISMO 5. ANTIDOTO COMPETE CON IL TOSSICO PER RECETTORI ESSENZIALI BZ e similari

1. A, B, C, D, E **Airway**, Breathing, Circulation, Disability, Exposure.

1. D, E, A, D Decontamination, Elimination, **Antidotes**, Disposition.

Il Flumazenil è uno di quegli antidoti da utilizzare immediatamente!

Antagonista competitivo delle BDZ, azione molto rapida (**1-2 minuti**).

Effetti collaterali: rischio di crisi epilettiche in caso di mixed overdose o in pazienti epilettici noti (e in caso di insorgenza di crisi epilettiche le BDZ sarebbero inutili...).

Antagonizza anche i nuovi ipnotici non benzodiazepinici come zolpidem e zopiclone (Z-drugs)

Dose: 0,3 mg per via endovenosa. Se non vi è ripresa di coscienza si possono somministrare altri 0.1 mg fino al risveglio del paziente o fino al raggiungimento di una dose totale pari a 2 mg.



MECCANISMO 5. ANTIDOTO COMPETE CON IL TOSSICO PER RECETTORI ESSENZIALI: NOACS

Reversione dei pazienti su Dabigatran (pradaxa):

- Dabigatran = Idarucizumab (Praxabind)
 - Dose = 5 grammi come iniezione in bolo
 - Viene fornito in 2 fiale da 2,5 grammi
 - Immediatamente efficace e dura 12 ore
-
- **Apixaban** (Eliquis) e **rivaroxaban** (Xarelto) = Andexanet Alfa – inverte l'effetto
Andexanet alfa viene somministrato sotto forma di bolo endovenoso a una velocità target di circa 30 mg/min in 15 minuti (dose bassa) o 30 minuti (dose elevata), seguito da un'infusione continua di 4 mg/min (dose bassa) o 8 mg/min (dose elevata) per 120 minuti
 - Un antidoto per tutti anticoagulanti **Ciraparantag** o aripazina (PER977) che invertirà gli inibitori **Xa orali**, gli inibitori diretti della trombina, l'eparina non frazionata e le LMWHs.

Antidoto per gli anticoagulanti del Xa: studio ANNEXA-4 pubblicato sul NEJM

Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2019;doi:10.1056/NEJMoa1814051.

Andexanet alfa ha una struttura simile al fattore Xa fisiologico ma è stato sottoposto a modifiche strutturali volte a limitare la sua attività biologica. In pratica, il fattore Xa fisiologico è stato modificato attraverso l'inserimento di una mutazione nel suo sito catalitico che di fatto ne abolisce l'attività coagulante.

Andexanet agisce come un fattore Xa che lega e isola gli inibitori diretti del fattore Xa nel sangue. Una volta legati ad andexanet, questi ultimi non sono più in grado di legarsi e inibire il fattore Xa fisiologico che potrà, pertanto, prender parte al processo di coagulazione e ripristinare l'emostasi.

Andexanet alfa è indicato per i pazienti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban) o indiretto (enoxaparina) quando è necessaria un'inversione dell'azione anticoagulante a causa di un sanguinamento a potenziale pericolo di vita o di un sanguinamento incontrollato. Fino ad oggi, non esisteva un antidoto approvato dalla Fda per gli inibitori del fattore Xa.

Quando c'è necessità di un antidoto inibitore del fattore Xa?

Ogni anno, nell'1-4% dei pazienti trattati con inibitori del fattore Xa può verificarsi sanguinamento maggiore, e un ulteriore 1% può richiedere un intervento chirurgico d'urgenza. Tenendo conto dell'aumento dell'uso di inibitori del fattore Xa - per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale, per il trattamento e la prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare e la prevenzione della trombosi venosa profonda dopo l'intervento al ginocchio o di sostituzione dell'anca - il numero dei ricoveri ospedalieri a causa di sanguinamento associato a questi agenti continua a crescere.

Con l'aumento dell'uso dei farmaci, un numero sempre maggiore di pazienti è stato ricoverato in ospedale a causa del sanguinamento legato all'inibitore del fattore Xa. Nel 2016, secondo Portola, negli Stati Uniti sono stati segnalati più di 115.000 casi di questo tipo.

Se si considera anche l'enoxaparina, si stima che più di 100mila pazienti americani ogni anno potrebbero beneficiare di un antidoto. Fino ad oggi, per questi pazienti non esiste un antidoto approvato dalla FDA per gli inibitori del fattore Xa.

Il wafarin, un anticoagulante a buon mercato, ha mantenuto una quota di mercato sostanziale in parte grazie alla disponibilità di vitamina K come agente di inversione facile. I medici che in precedenza diffidavano di prescrivere i nuovi anticoagulanti orali a causa della mancanza di un agente di inversione avranno ora una nuova opzione per aiutare a gestire i loro pazienti.

MECCANISMO 6. ANTIDOTO BLOCCA IL RECETTORE RESPONSABILE DELL'AZIONE TOSSICA

- **Intox acuta da insetticidi organofosforici:** eccessiva e continua attivazione dei recettori nicotinici e muscarinici (ACh non viene idrolizzata a causa della inibizione delle acetilcolinesterasi).
- **ATROPINA**, antagonista muscarinico (da usare assieme a riattivatori delle colinesterasi, le ossime), blocca i recettori muscarinici. E' molto utile per antagonizzare lo spasmo bronchiale, la ipersecrezione bronchiale, la permeabilizzazione dei capillari alveolari, frequenti cause di morte per edema polmonare nelle prime fasi della intox.
- Atropina solfato (fiale 1 mg) per i.m. o e.v. 2-4 mg iniziali, poi ripetuti dopo 3-10 min.
- Nelle prime 24 ore possono essere usate dosi di 50-70 mg.
- In tempi successivi, atropinizzazione con dosi minori.

MECCANISMO 7. ANTIDOTO RIPRISTINA LA FUNZIONE FISIOLOGICA CORREGGENDO L'EFFETTO DEL VELENO

- Intox da sostanze metaemoglobinizzanti (ad es., nitriti, clorati, fenacetina, nitrobenzene, anilina)
- Antidoti sono: blu di toluidina, blu di metilene, tionina per via e.v., che riducono la metaemoglobina in emoglobina, ripristinando quindi il trasporto dell'ossigeno.

ANTIDOTI CON PRIORITÀ 1

ALCOL ETILICO (*)							
Nome Commerciale	Aziende Produttrici	Forma farmaceutica / formulazione (validità)	Principali indicazioni d'uso	Via di somministrazione appropriata per l'uso antidotico	Posologia	Scorta minima consigliata	Durata media del trattamento
Alcol etilico 95° - 96°	Monico ¹ Salf ¹	<i>soluzione iniettabile</i> fiala 2-10 ml a 95°/96° (conf. 5-10 fiale) validità 36 mesi	alcoli glicoli (es. metanolo glicole etilenico)	endovenosa	da concordare con lo specialista del CAV	100 fiale	2-4 giorni

¹ Galenico industriale.

ANDEXANET ALFA (FATTORE Xa RICOMBINANTE) ❄️							
Nome Commerciale	Aziende Produttrici	Forma farmaceutica / formulazione (validità)	Principali indicazioni d'uso	Via di somministrazione appropriata per l'uso antidotico	Posologia	Scorta minima consigliata	Durata media del trattamento
Ondexxya	Astrazeneca	<i>polvere per soluzione iniettabile</i> fiala 200 mg (conf. 4 fiale) validità: 36 mesi	inattivatore specifico per apixaban e rivaroxaban	endovenosa ¹	bolo: 400-800 mg (a 30 mg/min) mantenimento: 4-8 mg/min in 120 min	9 fiale da 200 mg	singola somministrazione

¹ Per la somministrazione, procurarsi quanto segue: il numero calcolato di flaconcini; lo stesso numero di siringhe da 20 mL (o più grandi) con solvente, dotate di un ago da 20 gauge (o più grande); tamponi imbevuti di alcool; siringa sterile grande (50 mL o più); sacche per uso endovenoso in poliolefina (PO) o polivinil cloruro (PVC) (da 150 mL o più); acqua per preparazioni iniettabili; filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondexxya 200 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 200 mg di andexanet alfa*.

Dopo ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di andexanet alfa.

*Andexanet alfa è prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

Abstract

Introduction: Tens of thousands of patients die of major life-threatening bleeds every year while taking direct factor Xa inhibitors, a class of anticoagulant medications that until now had no reversal agent. In May 2018, the US Food and Drug Administration approved andexanet alfa (Andexxa), the first known reversal agent for a subset of direct factor Xa inhibitors. It has been reported to substantially reduce mortality rates for patients who experience a major bleed while taking rivaroxaban or apixaban. Andexxa is costly, however, ranging between US \$24,750 and \$49,500 for treatment.

Methods: To explore the cost-effectiveness of Andexxa, a Markov model was generated using existing Andexxa trial data and related literature. Multiple 1-way and 2-way sensitivity analyses were also constructed to delineate the impact Andexxa would need to have on mortality rates and health-related quality of life to meet the willingness-to-pay thresholds ranging between \$50,000 and \$150,000. The model included a hypothetical cohort of patients aged 65 years at an increased risk of stroke due to nonvalvular atrial fibrillation and with no contraindication to anticoagulation.

ATROPINA SOLFATO


Nome Commerciale	Aziende Produttrici	Forma farmaceutica / formulazione (validità)	Principali indicazioni d'uso	Via di somministrazione appropriata per l'uso antidotico	Posologia	Scorta minima consigliata	Durata media del trattamento
 Atropina solfato	Bioindustria Lim	soluzione iniettabile fiala 0,5 mg/ml (conf. 10 fiale) fiala 1 mg/ml (conf. 10 fiale) validità 36 mesi	carbamati esteri organo fosforici agenti nervini ipertono colinergico (funghi del genere Clitocybe e Inocybe)	endovenosa	boli da 1 mg fino a scomparsa della broncorrea e delle secrezioni da ipertono colinergico. Possibilità di infusione continua (da concordare con lo specialista del CAV)	250-750 fiale da 1 mg/ml	1-4 giorni
	Galenica senese	soluzione iniettabile fiala 0,5 mg/ml (conf. 1-5-10 fiale) fiala 1 mg/ml (conf. 1-5-10 fiale) validità 36 mesi					
	Monico	soluzione iniettabile fiala 0,5 mg/ml (conf. 5-10 fiale) fiala 1 mg/ml (conf. 5-10 fiale) validità 36 mesi					
	Salf	soluzione iniettabile fiala 0,5 mg/ml (conf. 5 fiale) fiala 1 mg/ml (conf. 5 fiale) validità 36 mesi					