

LEMBAR PENGESAHAN
BUKU TEKS
FARMAKOLOGI OBAT ANTIEMETIK

Penyusun

dr. Imaniar Ranti, M.Sc

NIK. 19861213201504 173 235

Mengetahui,



Emetik & Obat Antiemetik

dr. Imaniar Ranti, M.Sc

Tujuan Pembelajaran

- Mahasiswa mampu menjelaskan definisi dan patofisiologi emesis
- Mahasiswa mampu menjelaskan
 - Definisi obat antiemetik,
 - Tujuan penggunaan obat antiemetik,
 - Jenis obat antiemetik
- Mahasiswa mampu memilih obat antiemetik untuk kondisi khusus

EMESIS / MUNTAH

Emesis : ejeksi seluruh isi lambung melalui mulut



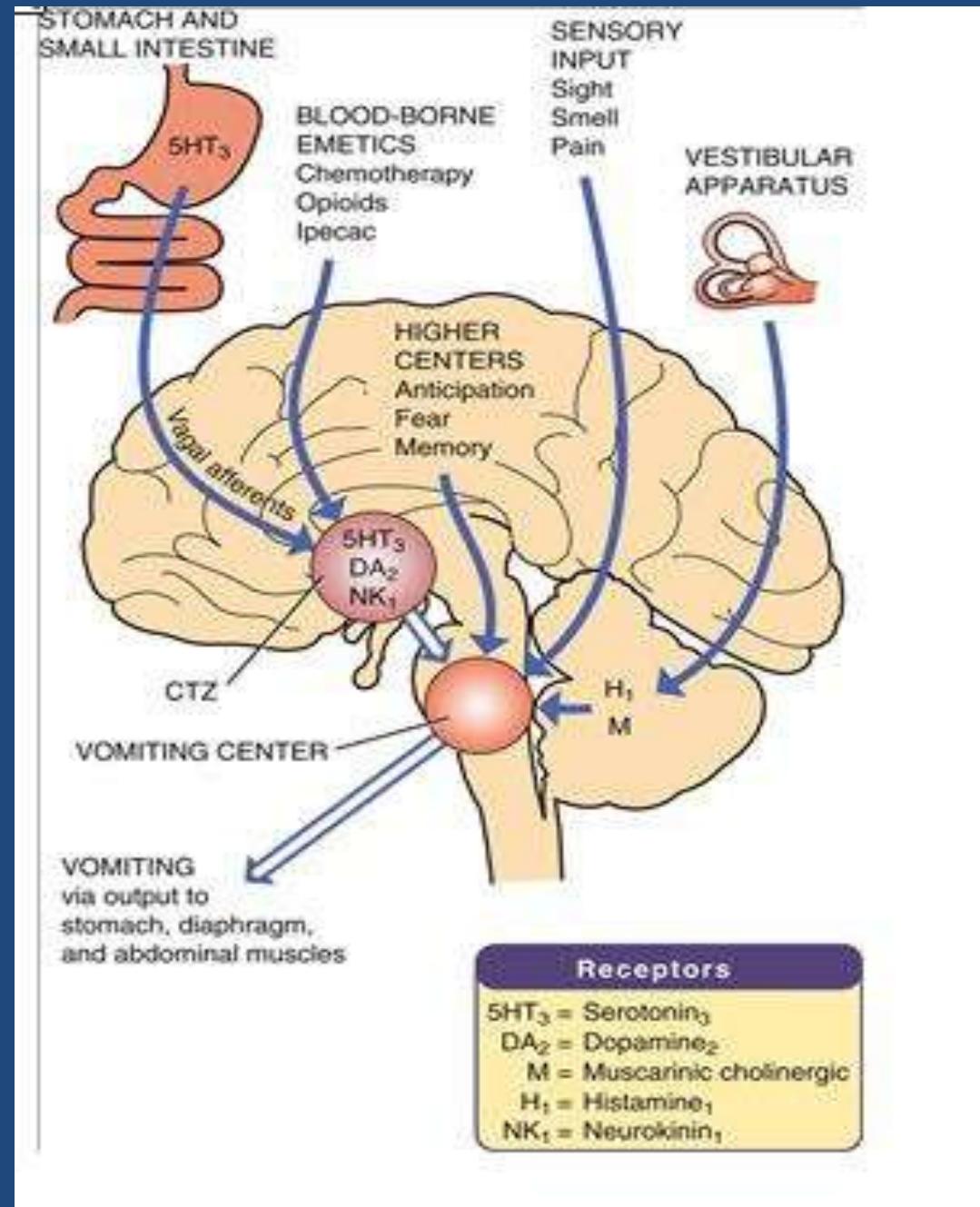
Nausea

Retching

Ekpulsi

Klasifikasi Obat Antiemetik

- Selective 5-HT₃-receptor antagonists
- Dopamin antagonist
- Antihistamin (H₁-blocker)
- Anticholinergics
- NK1 reseptor antagonists
- Miscellaneous:
 - Glucocorticoid
 - Cannabinoids



Antihistamin (H1- blocker)

- Menghambat reseptor H1
- Promethazine, Cinnarizine, Dimenhydrinate, Diphenhydramine
- Indikasi: motion sickness, vertigo dan gangguan fungsi labirin



Antagonis Dopamin

- Metoclopramide
 - Central → menghambat reseptor D2 dan 5HT3 di CTZ (High Dose)
 - Perifer → “prokinetik”
- Domperidone
 - selective dopamine D2 receptor antagonist
 - Tidak menembus BBB

Antagonis Reseptor 5HT-3

- Potent antiemetics
- High first pass metabolism
- Excreted by liver & kidney

INDIKASI

- **Chemotherapy-Induced Nausea & Vomiting**
- **Postoperative Nausea & Vomiting**
- **Radiation-Induced Nausea & Vomiting**

Anticholinergics

- Antikolinergik (antimuskarinik, parasimpatolitik)
 - menurunkan motilitas dan sekresi gastrointestinal
 - Mekanisme → menghambat asetilkolin dan histamin dan asam hidroklorida.
- Hyoscine (scopolamine)
- motion sickness

Antagonis Reseptor NK1

- Menghambat ikatan antara substansi P dengan NK-1 reseptor secara spesifik
- Aprepitant
- Half-Life: 9-13 hr
- Indikasi
 - PNOV: 40 mg PO 3 jam sebelum induksi anastesi
 - Chemotherapy-Induced Nausea & Vomiting

Miscellaneous

- Glucocorticoid → Dexamethasone
- Possible Mechanism:
 - Antagonis prostaglandin
 - Release endorphine
 - Tryptophan depletion → decrease serotonin level
 - Anti-inflammatory effect
- Indikasi
 - CINV: 20 mg atau 12 mg (plus *aprepitant*) → *highly emetogenic*; 8-12 mg sebagai dosis tunggal → *moderate emetogenic*

Pemilihan obat antiemetik dalam kondisi khusus

Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV)

Central pathway

- Primarily occurs in the brain
- Associated with the delayed phase of emesis

Chemotherapy

Peripheral pathway

- Primarily occurs in the GI tract
- Associated with the acute phase of emesis

Substance P

NK₁ receptor antagonistsNK₁ receptors

Serotonin

5-HT₃ receptor antagonists

CINV

5-HT₃ receptors

CINV—chemotherapy-induced nausea and vomiting; GI—gastrointestinal; NK₁—neurokinin 1; 5-HT₃—5-hydroxytryptamine

Faktor Risiko CINV

- Regimen chemoterapi → emetogenicity ?
- Dosis terapi
- Kecepatan infus intravena
- Gender → wanita > pria
- Usia → <50 tahun
- Riwayat konsumsi alkohol
- Riwayat penggunaan kemoterapi

EMETOGENIC POTENTIAL OF ANTINEOPLASTIC AGENTS

LEVEL	AGENT
High emetic risk (> 90 % frequency of emesis) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • AC combination defined as either doxorubicin or epirubicin with cyclophosphamide • Altretamine • Carmustine > 250 mg/m² • Cisplatin ≥ 50 mg/m² • Cyclophosphamide > 1,500 mg/m²
Moderate emetic risk (30-90 % frequency of emesis) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Aldesleukin > 12-15 million units/m² • Amifostine > 300 mg/m² • Arsenic trioxide • Azacitidine • Bendamustine • Busulfan > 4 mg/d • Carboplatin • Carmustine ≤ 250 mg/m² • Cisplatin < 50 mg/m² • Cyclophosphamide ≤ 1,500 mg/m² • Cyclophosphamide (oral) • Cytarabine > 1 g/m² • Dactinomycin • Daunorubicin • Doxorubicin

Low emetic risk,
level 2 (See AE-7)

Minimal emetic risk,
level 1 (See AE-7)

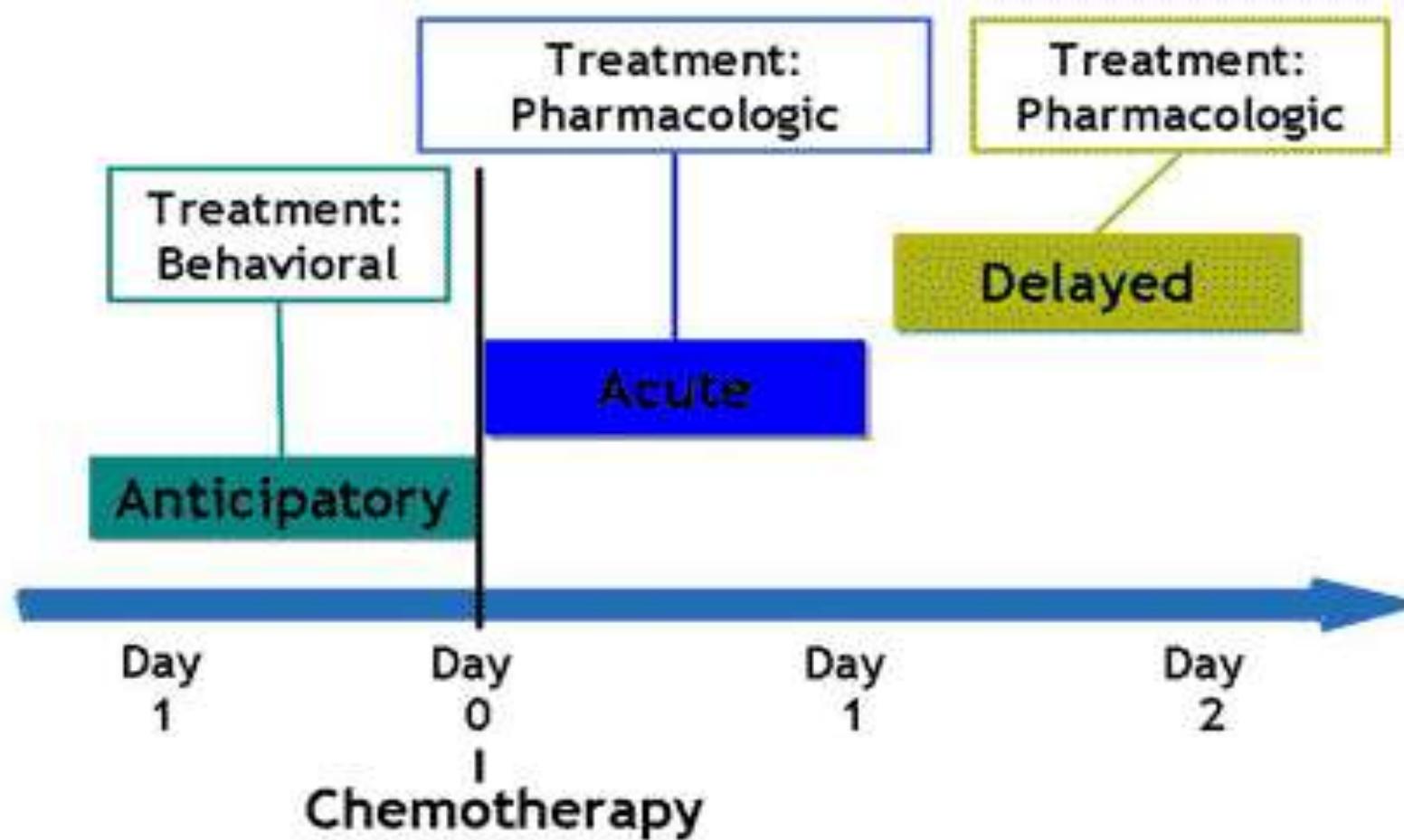
EMETOGENIC POTENTIAL OF ANTOINEOPLASTIC AGENTS

LEVEL	AGENT
Low emetic risk (10-30 % frequency of emesis) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Amifostine \leq 300 mg • Bevacizumab • Capecitabine • Cytarabine (low dose) 100-200 mg/m² • Docetaxel • Doxorubicin (liposomal) • Etoposide • Fludarabine (oral) • 5-Fluorouracil • Gemcitabine • Ixabepilone • Methotrexate > 50 mg/m² < 250 mg/m² • Mitomycin • Mitoxantrone • Nilotinib • Paclitaxel • Paclitaxel-albumin • Pemetrexed • Topotecan • Vorinostat
Minimal emetic risk (< 10 % frequency of emesis) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Alpha Interferon • Asparaginase • Bevacizumab • Bleomycin • Bortezomib • Busulfan • Cetuximab • Chlorambucil (oral) • Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) • Decitabine • Denileukin diftitox • Dasatinib • Dexrazoxane • Erlotinib • Fludarabine • Gefitinib • Gemtuzumab ozogamicin • Hydroxyurea (oral) • Lapatinib • Lenalidomide • Melphalan (oral low-dose) • Methotrexate \leq 50 mg/m² • Nelarabine • Panitumumab • Pentostatin • Rituximab • Sorafenib • Sunitinib • Temsirolimus • Thalidomide • Thioguanine (oral) • Trastuzumab • Valrubicin • Vinblastine • Vincristine • Vinorelbine

Pola Mual-Muntah pada CINV

- **Anticipatory**
 - Gagal beradaptasi terhadap pemberian kemoterapi sebelumnya
- **Akut**
 - 24 jam pertama setelah pemberian kemoterapi
- **Lambat (delay)**
 - 24-120 jam setelah pemberian kemoterapi

Three Types of CINV: Timing and Treatment



ASHP. Am J Health Syst Pharm. 1999;56:729-764.
Roscoe et al. JNCCN. 2004;2:501-508.
Morrow et al. Oncology. 1996;53:4-7.
Morrow et al. N Engl J Med. 1982;307:1476-1480.

Pencegahan CINV

Antagonis Reseptor NK1

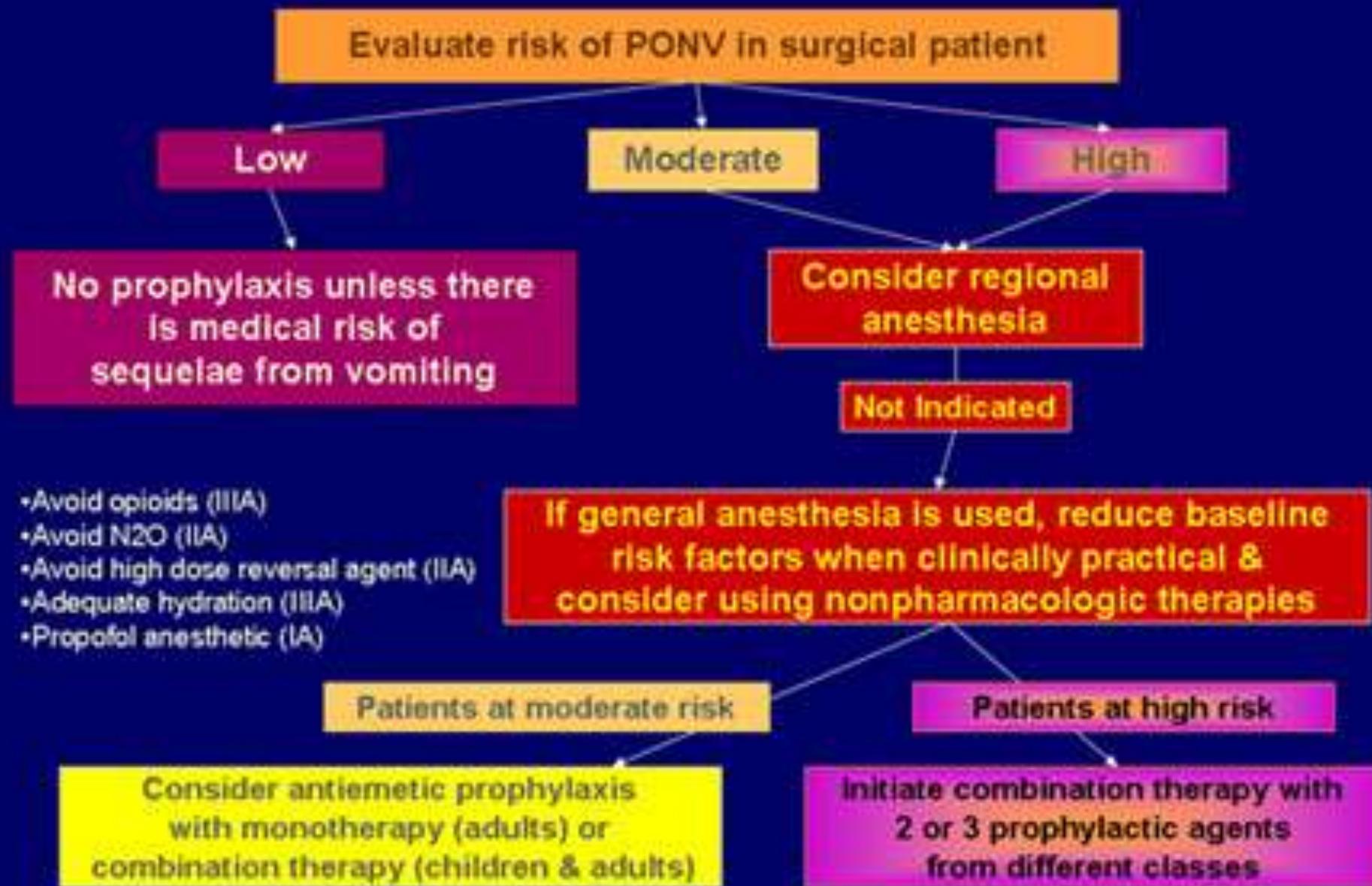
- Hari 1: 125 mg PO (1 jam sebelum chemo) atau 115 mg IV (30' sebelum chemo)
- Hari 2 and 3: 80 mg PO
- Plus: corticosteroid (Dexa) and 5-HT3 antagonis (ondansetron)

Post Operative Nausea and Vomiting (PONV)

Faktor Risiko PONV

- Faktor pasien
 - Usia muda , Wanita , Obesitas , Kecemasan, Kelainan metabolik (seperti diabetes mellitus, uremia dll)
- Faktor operasi
 - Jenis operasi: craniotomi, operasi THT, operasi abdomen, operasi mata
 - Lama tindakan operasi
- Faktor anestesi
 - Opioids, nitrous oxide, dan volatile inhalational agents

Algorithm for PONV Prophylaxis



EMESIS GRAVIDARUM

Emesis Gravidarum

- *morning sickness*
- 70-90% dari semua wanita hamil
- Perubahan hormonal
- Perubahan sistem gastrointestinal
 - Tonus sfingter gastroesofagus ↓
 - Sekresi asam lambung ↓
 - Pengosongan lambung lambat

Penggunaan Obat Ibu Hamil

- Pemberian obat HARUS efikasius, manfaat dan aman
- Penggunaan obat pada ibu hamil PERLU pertimbangan dan pengawasan , bagi ibu dan janin
- 1 dari 25 bayi lahir cacat karena penggunaan obat oleh ibu selama kehamilan, obat menembus sawar plasenta

Kategori Obat dalam Kehamilan (FDA)

Category A

Obat telah digunakan secara luas, tidak ada bukti malformasi dan harmful pada ibu hamil.

Category C

Obat yang diduga menimbulkan efek buruk pada janin & bayi (non malformasi) dan reversibel.

Category B1

Obat digunakan secara terbatas & tdk ditemukan malformasi & efek buruk lain. Studi pada binatang menemukan hal yang sama.

Category B2

B1 + Studi pada binatang tidak adekuat & terbatas, tapi menemukan hasil sama.

Category B3

B1 + Studi pada binatang menemukan adanya fetal damage, tetapi uncertain pada manusia .

Category D

Obat diduga menyebabkan malformasi atau kerusakan janin ireversibel.

Category X

Obat dgn risiko tinggi kerusakan janin permanen dan harus dihindari ibu hamil.

ANTIEMETICS, ANTINAUSEANTS

Phenothiazines

When given in high doses during late pregnancy, phenothiazines have caused prolonged neurological disturbances in the infant.

Prochlorperazine, promethazine, thiethylperazine

C

OTHERS

Dimenhydrinate, diphenhydramine, metoclopramide

A

Dolasetron, granisetron, ondansetron

B1

Domperidone, hyoscine, hyoscine hydrobromide

B2

Tropisetron

B3

OTHER AGENTS ACTING ON THE CNS

Tetrabenazine

B2

SELAMAT BELAJAR

