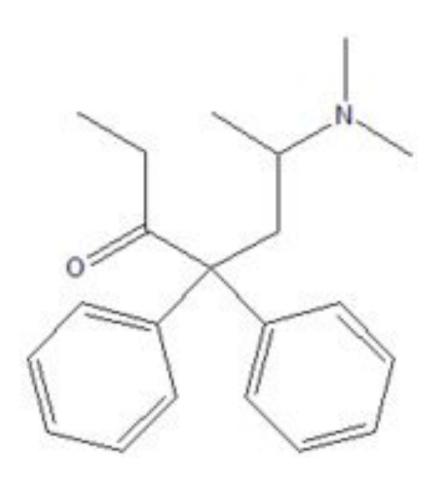
Méthadone

pratiques cliniques et controverses

Dr Philippe Poulain
Chargé Recherche et Enseignement
Polyclinique de l'Ormeau
65000 – Tarbes

phpoulain@wanadoo.fr

Pharmacologie



Pharmacocinétique

- Bien absorbée par le système gastro-intestinal,
- Excellente biodisponibilité de 80 à 95%.
- Longue demi vie d'élimination, variable (T1/2 de 15 à 60h, médiane 22h)
- Métabolisée par le CYP 450 (risque d'interactions médicamenteuses),
- Métabolites inactifs et non toxiques (pas de contre indication en cas d'insuffisance rénale, de dialyse).
- Il existe une accumulation dans les graisses avec un relargage pouvant entraîner un surdosage à distance des premières prises (4-5 jours).

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 13/05/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZORYON 20 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule constituée d'un corps de couleur blanche comportant l'inscription en couleur noire « 20 mg » en radial et d'une coiffe de couleur caramel.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ZORYON est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

4.1. Indications thérapeutiques

ZORYON est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et expérimentée dans l'utilisation de la méthadone.

<u>Posologie</u>

La posologie de chaque patient doit être déterminée individuellement, en fonction de la situation clinique (traitement antalgique antérieur, facteurs de risques d'addiction) et de l'objectif thérapeutique.

Plusieurs protocoles de conversion d'un traitement opioïde vers la méthadone ont été étudiés et sont actuellement utilisés lors de l'instauration d'un traitement par méthadone dans les douleurs d'origine cancéreuses. Les deux protocoles utilisés dans l'étude clinique ayant évalué ZORYON (EQUIMETH2) n'ont pas démontré une supériorité d'efficacité l'un par rapport à l'autre (voir rubrique 5.1).

Le choix du protocole à utiliser lors de l'instauration du traitement est laissé à l'appréciation de l'équipe hospitalière.

Mode d'administration

Ce médicament est administré par voie orale.

Surveillance particulière

L'instauration et la titration du traitement nécessitent l'hospitalisation du patient.

Une surveillance ECG doit être réalisée chez tous les patients avec un examen avant l'instauration de la méthadone et poursuivie si nécessaire tout au long du traitement (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Phase de titration

Le patient doit être hospitalisé lors de la phase de titration, du fait d'une surveillance attentive nécessaire afin de détecter tout signe de surdosage, en particulier afin de prévenir et prendre en charge tout risque de dépression respiratoire (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 4.9). Ce risque est maximal durant les premiers jours après l'introduction de ZORYON.

Une fois que la posologie optimale a été obtenue, le traitement peut être poursuivi à domicile. Le patient et son entourage doivent être avertis des signes de surdosage qui doivent les amener à consulter un médecin en urgence. L'intérêt de la poursuite du traitement doit être régulièrement réévalué au regard des besoins antalgiques et des effets indésirables.

Associations contre-indiquées

+ Morphiniques agonistes-antagonistes: buprénorphine, nalbuphine

Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs.

+ Morphiniques antagonistes partiels : nalméfène, naltrexone

Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage

Diminution de l'effet antalgique.

+ Citalopram, escitalopram

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Dompéridone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Hydroxyzine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Millepertuis

Diminution des concentrations de méthadone par le millepertuis, avec risque de syndrome de sevrage Diminution de l'effet antalgique.

+ Oxybate de sodium

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Pipéraquine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

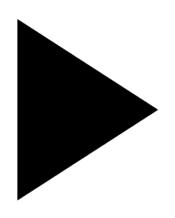
Caractéristiques

• Pas de ratio de conversion fiable entre opioïdes et méthadone

Dans la littérature, les ratio
 morphine : méthadone varient de 10 :1 à 5 :1

Nouvelle titration indispensable

OPIOCONVERT: Site Web opioconvert.fr













Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM consulte

www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie



Focusing on the practical use of methadone in the context of pain in oncology







Philippe Poulain^{a,*}, Nathalie Michenot^b, Thierry Delorme^e, Marilène Filbet^g, Philippe Hubault^f, Nicolas Jovenin^h, Sylvie Rostaing^k, Elisabeth Colin^b, Gisèle Chvetsoff^c, Didier Ammar^c, Claire Delorme^d, Bertrand Diquet^f, Ivan Krakowskiⁱ, Marc Magnet^e, Christian Minello^a, Jean-François Morere^j, Alain Serrie^l

Recommandations du groupe de travail sur les modalités du relais

Les experts du groupe de travail préconisent un relais immédiat sans chevauchement (relais le plus utilisé dans la littérature) avec une nouvelle phase de titration.

En effet, étant donné les imprécisions concernant les ratio de conversion « opioïde : méthadone », il apparaît préférable de procéder à une nouvelle équilibration pour éviter les sous et surdosages. Les sous dosages exposent à un retard au contrôle de la douleur, voire à un syndrome de manque. Une dose initiale excessive majore le risque de surdosage lors de la phase de relargage.

De plus, compte tenu des effets indésirables apparus dans l'étude de Moknes, l'administration à la demande est préférable lors d'un relais immédiat.

Etude Equimeth: Rationnel

Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: The EQUIMETH2 trial (methadone for cancer-related pain)

- **P. Poulain**; M-P. Berleur; S. Lefki; D. Lefebvre; G. Chvetzoff; E. Serra; F. Tremellat; A. Derniaux; M. Filbet and the EQUIMETH2 Study Group
- J. of pain and symptom manage <u>November 2016</u>; 52, (5): 626–636
- La prescription de méthadone comme opioïde de 2° ligne est admise dans la plupart des recommandations nationales et internationales
- Une publication en juin 2010 par l'AFSSAPS de recommandations sur son utilisation, mettait en lumière deux protocoles d'équilibration:
- PCA, Analgésie autocontrolée par le patient avec arrêt immédiat de l'opioïde précédant
- L'analgésie à dose fixe (3 fois par jour) avec poursuite dégressive de l'opioïde antérieur sur 48h.

ETUDE EQUIMETH

OBJECTIFS

Primaire :

Comparer les taux de succès et d'échec des deux méthodes d'équilibration

Secondaires : Evaluer

- La sécurité du traitement (recherche de symptomes de sevrage et d'effets indésirables)
- Le soulagement de la douleur sur 3 mois
- La qualité de vie
- L'avis du prescripteur sur l'initiation du traitement

DESIGN

- Etude ouverte, randomisée, multicentrique, de phase III
- Randomisation (1:1) en deux groupes
 - Group A: Analgesie autocontrolée par le patient, sans chevauchement

• Group B: Doses fixes avec chevauchement de 48 h

Gr A : Protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone par autocontrôle de la dose sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur :

Ce protocole repose sur deux principes pour éviter tout surdosage :

L'équilibration se fait par une administration à la demande par le patient lui-même (il n'y a pas de prise imposée par un horaire régulier et le patient ne prendra des doses que s'il a mal), arrêter l'opioïde précédent et faire le relais d'emblée avec la méthadone sans chevauchement.

Le délai d'action rapide de la méthadone (15-30 minutes) permet la réalisation de cette antalgie autocontrôlée et autorise l'arrêt de l'opioïde précédent avec un relais d'emblée par méthadone sans prise concomitante.

Protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone par autocontrôle de la dose sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur

- L'ajustement de la posologie ne doit être fait qu'au bout de 24h seulement: si le patient a pris plus de 3 doses/24h la dose unitaire peut être augmentée de 30 à 50%, la dose unitaire de 30mg peut alors être dépassée.
- à partir du 6^{ème} jour possibilité de passer à 2 prises/jour en cas de dose stable depuis 48 heures. La dose des 48h divisée par 4 sera administrée toutes les 12h. De plus, en cas de nécessité, une interdose fixée au 1/6^{ème} de la dose fixe des 24h pourra être administrée sans dépasser 6 doses par jour, en respectant un intervalle d'au moins 1 heure entre les prises supplémentaires.

Gr B: Doses fixes avec chevauchement

- Utiliser un ratio de conversion (MEO : méthadone) variable selon la posologie en MEO de l'ancien opioïde :
 - 4 : 1 pour les patients qui recevaient entre 30 et 90 mg de MEO par jour
 - 6 : 1 pour les patients qui recevaient entre 90 et 300 mg de MEO par jour
 - 8 : 1 pour les patients qui recevaient plus de 300 mg de MEO par jour

 Répartir la méthadone en 3 prises (dose de 24h/3) par voie orale sur 24heures sans dépasser 30 mg par prise

Gr B: Doses fixes avec chevauchement

- Diminuer de 50% la posologie de l'ancien opioïde au moment du changement puis à nouveau le lendemain puis stop.
- Il existe un chevauchement des deux opioïdes pendant deux jours (pour éviter un syndrome de sevrage du premier opioïde et laisser le temps à la méthadone pour saturer les graisses)
- Le patient peut prendre 3 doses supplémentaires de même posologie de méthadone que la titration en cas de réapparition de la douleur de J1 à J3
- A J6 évaluer le risque de surdosage : somnolence surtout. Adapter la posologie de la méthadone en fonction de la qualité du soulagement et de la tolérance et maintenir 3 prises par jour

CANCER RELATED PAIN - ITT

		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N = 144)
Time since diagnosis of first pain (days)	N	64	63	127
	Median [range]	368 [6-2282]	318 [31-8347]	334 [6-8347]
Type of pain [n (%)]	N	71	73	144
	Nociceptive - Somatic	6 (8.5%)	6 (8.2%)	12 (8.3%)
	Nociceptive - Somatic + Visceral	2 (2.8%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)
	Nociceptive - Visceral	5 (7.0%)	4 (5.5%)	9 (6.3%)
	Mixed	58 (81.7%)	63 (86.3%)	121 (84.0%)
Breakthrough pain episodes [n (%)]		59 (83.1%)	64 (87.7%)	123 (85.4%)
Number of episodes per day during the last week	Median [range]	4.5 [1-70]	5.0 [1-40]	5.0 [1-70]

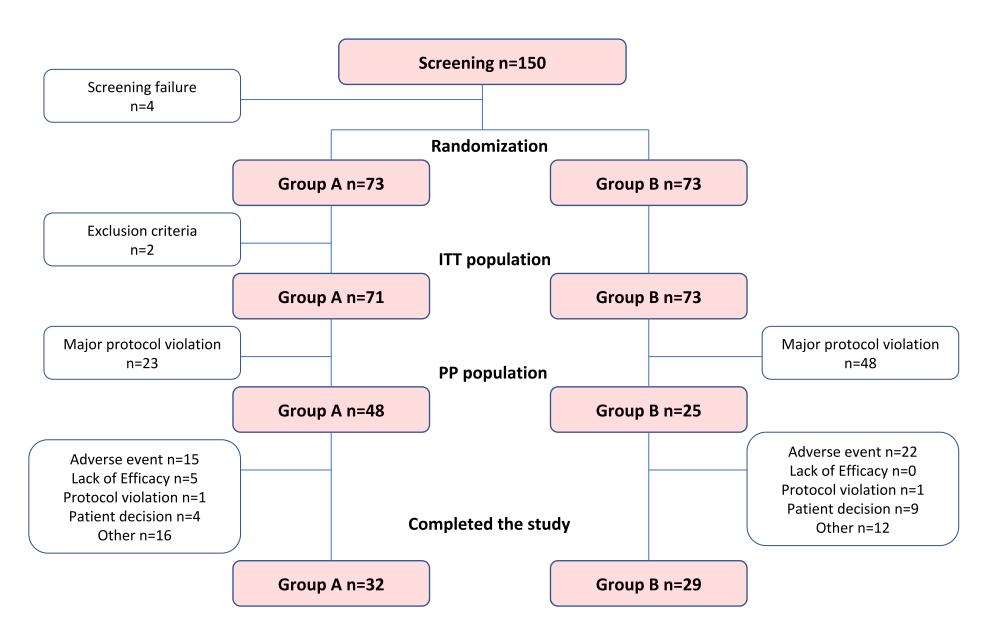
CURRENT LEVEL 3 OPIOID - ITT

		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N = 144)
At least one current level 3 opiod treatment		71 (100.0%)	73 (100.0%)	144 (100.0%)
ANALGESICS		71 (100.0%)	71 (97.3%)	142 (98.6%)
	OXYCODONE	38 (53.5%)	36 (49.3%)	74 (51.4%)
	FENTANYL	10 (14.1%)	18 (24.7%)	28 (19.4%)
	MORPHINE	16 (22.5%)	11 (15.1%)	27 (18.8%)
	HYDROMORPHONE	7 (9.9%)	6 (8.2%)	13 (9.0%)
ANESTHETICS			2 (2.7%)	2 (1.4%)
	SUFENTANIL		2 (2.7%)	2 (1.4%)

REASON FOR SWITCHING TO METHADONE - ITT

	Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N = 144)
Lack of efficacy	41 (57.7%)	40 (54.8%)	81 (56.3%)
Side-effect	5 (7.0%)	4 (5.5%)	9 (6.3%)
Both	25 (35.2%)	29 (39.7%)	54 (37.5%)

FLOW CHART



ADEQUATE PAIN RELIEF AND OVERDOSE EPISODE

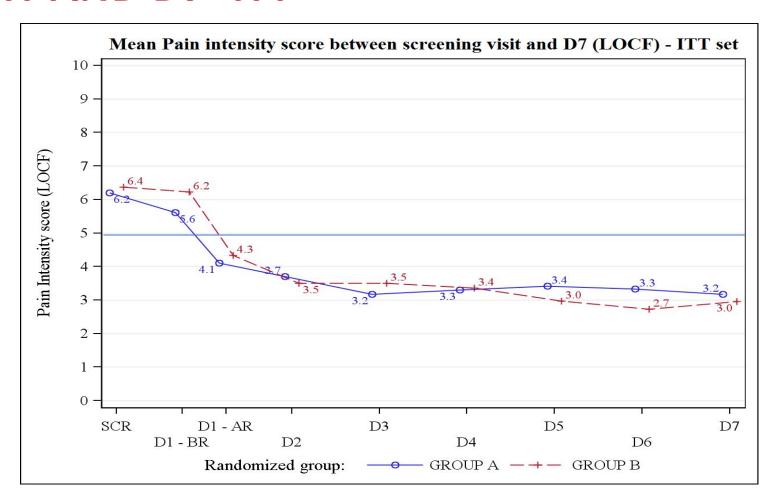
	_	_
		•

	Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N=144)
Decrease of at least 2 points between D1 and D4 [n(%)]	39 (54,9)	45 (61,6)	84 (58,3)
Numeric pain scale <5 during 2 consecutive days	47 (66,2)	53 (72,6)	100 (69,4)
No sign of overdose	66(93,0)	67 (91,8)	133 (92,4)

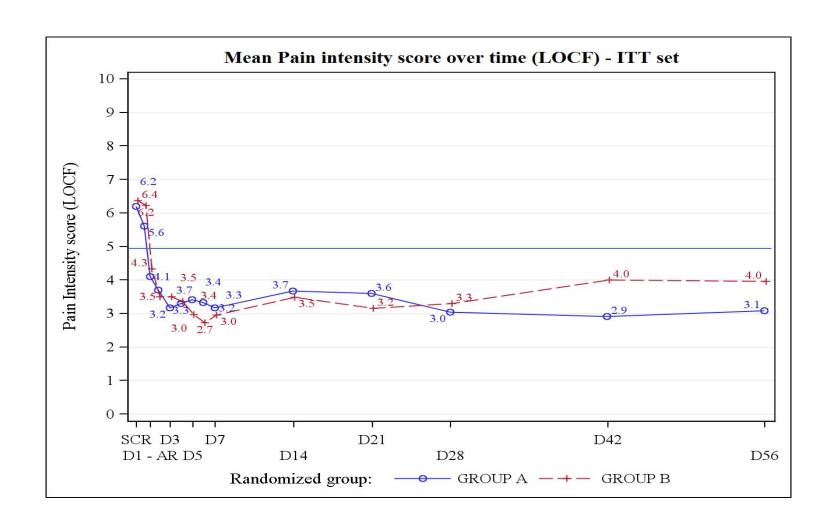
PP

	Group A	Group B	Total
	(N = 48)	(N = 25)	(N=73)
Decrease of at least 2 points between D1 and D4 [n(%)]	25 (52,1)	15 (60,0)	40 (54,8)
Numeric pain scale <5 during 2 consecutive days	33 (68,8)	16 (64,0)	49 (67,1)
No sign of overdose	44 (91,7)	23 (92,0)	67 (91,8)

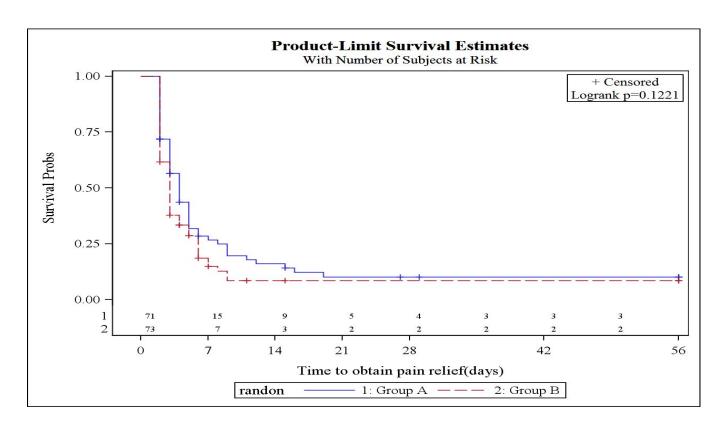
PAIN INTENSITY BETWEEN SCREENING VISIT AND D7- ITT



PAIN INTENSITY SCORE OVER TIME - ITT



TIME TO OBTAIN PAIN RELIEF- ITT



Pain relief	Group A N=71	Group B N=73	p-value
Pain relief during the study (n(%))	57 (80,3)	62 (84,9)	0.122
Time to obtain pain relief (day Median [95% CI])	4 [3 ; 5]	3 [2;3]	

HANDLING OF METHADONE INITIATION ITT

		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N=144)
Prescriber's opinion [n (%)]	N	53	63	116
	Extremely easy	5 (9.4%)	6 (9.5%)	11 (9.5%)
	Easy	28 (52.8%)	31 (49.2%)	59 (50.9%)
	Moderately easy	9 (17.0%)	14 (22.2%)	23 (19.8%)
	Difficult	10 (18.9%)	11 (17.5%)	21 (18.1%)
	Extremely difficult	1 (1.9%)	1 (1.6%)	2 (1.7%)

TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS EXPERIENCED BY ≥ 5% OF PATIENTS

System Organ Class Preferred Term		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N = 144)
At least one TEAE		69 (97.2%)	72 (98.6%)	141 (97.9%)
Nervous System Disorder		52 (73.2%)	46 (63.0%)	98 (68.1%)
	Somnolence	36 (50.7%)	33 (45.2%)	69 (47.9%)
	Myoclonus	9 (12.7%)	7 (9.6%)	16 (11.1%)
	Tremor	4 (5.6%)	9 (12.3%)	13 (9.0%)
Gastro-Intestinal disorders		47 (66.2%)	48 (65.8%)	95 (66.0%)
General disorders and administration site conditions		32 (45.1%)	42 (57.5%)	74 (51.4%)
Psychiatric disorders		33 (46.5%)	41 (56.2%)	74 (51.4%)
	Anxiety	12 (16.9%)	20 (27.4%)	32 (22.2%)
	Confusional state	11 (15.5%)	16 (21.9%)	27 (18.8%)
	Hallucination	8 (11.3%)	7 (9.6%)	15 (10.4%)
	Insomnia	4 (5.6%)	1 (1.4%)	5 (3.5%)

TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS EXPERIENCED BY ≥ 5% OF PATIENTS

System Organ Class Preferred Term		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N = 144)
Respiratory, mediastinal and thoracic disorders		23 (32.4%)	21 (28.8%)	44 (30.6%)
	Bradypnoea	3 (4.2%)	7 (9.6%)	10 (6.9%)
	Dyspnoea	5 (7.0%)	4 (5.5%)	9 (6.3%)
Infection and Infestation		24 (33.8%)	20 (27.4%)	44 (30.6%)
Skin and subcutaneous disorders		15 (21.1%)	19 (26.0%)	34 (23.6%)
Injury, poisoning and procedural complication		13 (18.3%)	13 (17.8%)	26 (18.1%)
	Overdose	10 (14.1%)	9 (12.3%)	19 (13.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		11 (15.5%)	4 (5.5%)	15 10.4%)
Metabolism and nutrition disorders		9 (12.7%)	11 (15.1%)	20 (13.9%)
Investigation		9 (12.7%)	6 (8.2%)	15 (10.4%)
Blood and lymphatic system diosrders		8 (11.3%)	10 (13.7%)	18 (12.5%)
Vascular disorders		7 (9.9%)	9 (12.3%)	16 (11.1%)
Eye disorder		7 (9.9%)	4 (5.5%)	11 (7.6%)
Renal and urinary disorders		5 (7.0%)	9 (12.3%)	14 (9.7%)
Cardiac disorder		3 (4.2%)	4 (5.5%)	7 (4.9%)

Protocole de conversion méthadone vers opioïdes

- En l'absence de ratio possible à déterminer, une nouvelle titration sera réalisée :
 - arrêt de la méthadone et nouvelle équilibration du traitement selon l'opioïde choisi,
- En cas de nécessité, le passage de la méthadone aux autres opioïdes est possible avec un ratio de conversion de 1/1 de la dose des 24 heures pour passer à la morphine IV ou SC

(recommandations ANSM 2010).







La méthadone en co-analgésie

- La méthadone a aussi été utilisée en association à un traitement opioïde de fond, à petites doses et horaires fixes, le rationnel étant de diminuer le développement de la tolérance opioïdo-induite ou les effets indésirables
- Il s'agit de données rétrospectives demandant plus d'investigation





