
Terapia agonista oppioide con Levomemetadone: uno studio osservazionale

Federserd – Palermo 20 ottobre 2016

AUGUSTO CONSOLI

**Direttore Dipartimento di
Patologia delle Dipendenze
'C. Olivenstein'
ASL TO2 , Torino**

Dichiarazione relativa ai potenziali conflitti di interesse

Il dr. Consoli dichiara

- di non avere nessun rapporto economico con le case produttrici dei farmaci di cui si tratta nella presente relazione, nè con altre case farmaceutiche;
- di non avere ricevuto per questa presentazione alcun vantaggio o compenso in denaro o in qualsiasi altra forma, né di averne chiesto o avuto la promessa.

Aspetti clinici ed epidemiologici

- In Italia vi sono 320.000 pazienti con dipendenza da oppiacei
- Di questi ogni anno circa 94.000 ricevono un trattamento con farmaci agonisti:
 - 69.000 pazienti circa sono trattati con metadone
 - 25.000 pazienti vengono trattati con buprenorfina
- Una grande parte di questi pazienti ha una terapia di mantenimento

- I pazienti interessati sono portatori di patologie con una frequenza maggiore che altri soggetti della stessa età nella popolazione generale (*)
- La mortalità per tutte le cause ha una frequenza più alta che nella popolazione generale per le stesse fasce di età (*)

() Relazione al Parlamento, anno 2015*

- L'età dei pazienti con mantenimento metadonico mostra un graduale aumento (invecchiamento di 5 anni dal 2003 al 2015) elemento che determina un incremento nella comparsa di malattie degenerative e croniche correlate all'invecchiamento
- Inoltre questi pazienti presentano spesso disturbi mentali e necessitano per questo di psicofarmaci per il loro trattamento
- Questi farmaci possono avere interazioni con la terapia metadonica dal punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico

- Queste osservazioni cliniche ed epidemiologiche evidenziano l'importanza di considerare e approfondire tutte le opportunità che possano:
 - migliorare le condizioni di salute di questi pazienti
 - ridurre i rischi e gli effetti collaterali delle terapie farmacologiche
 - minimizzare le patologie iatrogene

- In particolare focalizziamo la nostra attenzione sui rischi associati a:
 - Effetti del metadone racemico sul prolungamento del tratto QT
 - Eventualità di problemi cardiaci preesistenti
 - Eventualità di problemi cardiaci conseguenti al consumo di sostanze
 - Somministrazione contemporanea di metadone ed altre sostanze che possono prolungare l'intervallo QT (per esempio diversi psicofarmaci)

Farmacologia

Il Metadone agonista dei recettori oppioidi

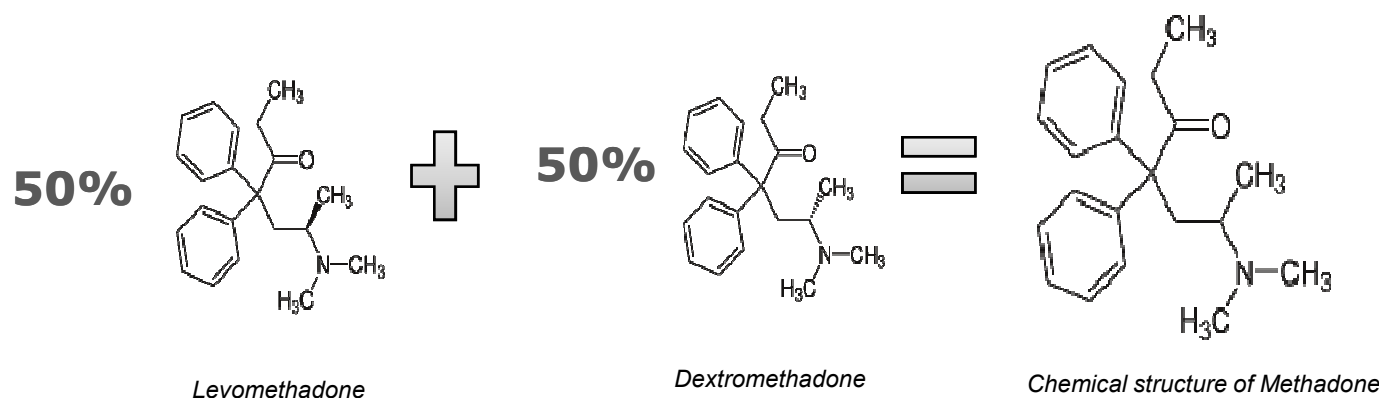
Agendo sugli stessi recettori su cui agisce l'eroina, il m. interrompe la sindrome carenziale (cross-tolerance mechanism) e riduce il craving; in caso di uso concomitante di eroina ne previene il legame con i recettori, riducendo il rinforzo positivo collegato all'uso di droga.

Il Metadone è un composto racemico

E' formato da due enantiomeri in rapporto 1: 1

- Levometadone, [R-(-)-metadone, L-metadone],
- Dextrometadone, [S-(+)-metadone, D-metadone].

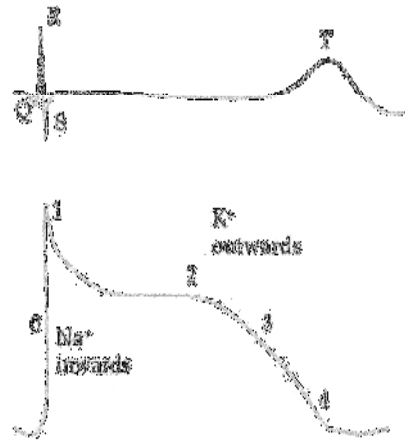
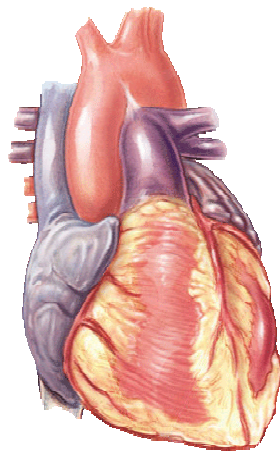
Il Metadone racemico è chiamato R,S-metadone o L,D-metadone.



METADONE: IL PROLUNGAMENTO QT

Il Metadone blocca i canali hERG (human ether-a-go-go-related gene), collegati ai potenziali d'azione cardiaci.

Questo blocco determina un ritardo nella Fase 3 della ripolarizzazione ventricolare, con conseguente prolungamento del tratto QT ^[1,2].



Schematic representation of the action potential and corresponding ECG phases

IL blocco dei canali hERG mostra stereoselettività: il destrometadone è 3.5 più potente del levometadone^[3,4].

[1]. Ansermot N. et al. Arch Intern Med. 2010;170(6):529-536; [2]. Mujtaba S. et al. J Cardiovasc Dis Res. 2013 Dec;4(4):229-35; [3]. Eap CB. et al. Clin Pharmacol Ther 2007 81(5): 719-728; [4]. Lin C. et al. Cardiology 2009; 113: 59-65

Caratteristiche degli enantiomeri

Gli enantiomeri del metadone hanno differenti caratteristiche:

LEVOMETADONE (R-Metadone)		DESTROMETADONE (S-Metadone)	
Protein binding: ^[16]	86%	Protein binding: ^[16]	90%
Half-life: ^[16]	37,9-58,9 h	Half-life: ^[16]	28,1-41,3 h
Bioavailability: ^[16]	65-100%	Bioavailability: ^[16]	65-100%
Levomethadone has an agonist activity on μ receptors 10 times more than Dextromethadone^[1] and has an analgesic power 50 times more than Dextromethadone^[2].		Some undesirable effects related to Dextromethadon are: fatigue, tension, confusion and depression^[3]. Destrometadone may contribute significantly to the adverse but not the therapeutic effects of raceme methadone during maintenance treatment to the opioid dependence^[3].	
Opioids effects of raceme methadone (pain relief, elimination of withdrawal symptoms and craving) are due in most, if not totally, at levomethadone^[1,2,3].		Destromethadone has a capacity to block cardiac potassium channels 3.5 times greater than the levomethadone^[4,5].	

ANSERMOT et al. 2010

ORIGINAL INVESTIGATION

Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone

Impact on QTc Interval

Nicolas Ansermot, PhD; Özgür Albayrak, MD; Jürg Schläpfer, MD; Séverine Crettol, PhD;
Marina Croquette-Krokar, MD; Michel Bourquin, MD; Jean-Jacques Dégion, MD;
Mohamed Faouzi, PhD; Norbert Scherbaum, MD; Chin B. Eap, PhD

❑ IPOTESI DELLO STUDIO

The opioid effect is mainly mediated by (R)-methadone, whereas (S)-methadone blocks the human ether-à-go-go-related gene (hERG) voltage-gated potassium channel more potently, which can cause drug-induced long QT syndrome, leading to potentially lethal ventricular tachyarrhythmias.

❑ OBIETTIVO DELLO STUDIO

Assess if the substitution of racemic methadone with levomethadone can reduce the values of the QTc interval in patients opioids addicted.

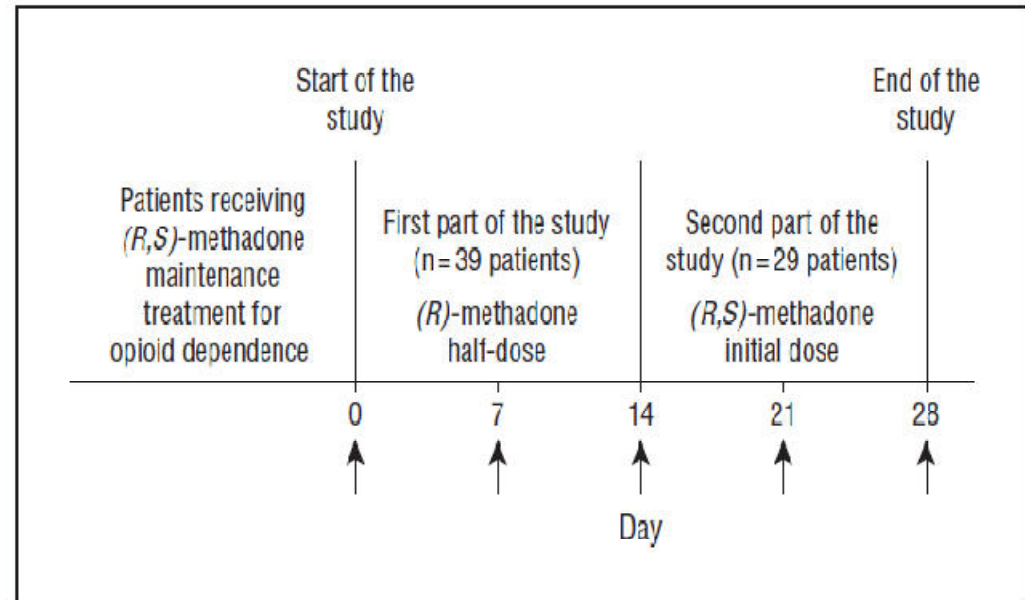
❑ METODI

39 patients were enrolled in 2 centers, one in Geneva and one in Essen (inclusion criteria: racemic methadone maintenance therapy for at least 3 months, no change of concomitant therapies in the last two weeks, absence of self-reported cocaine use or opiates for at least one month , QTc interval at baseline = 420-500 ms).

ANSERMOT et al. 2010

❑ DISEGNO DELLO STUDIO:

At day 0, (R,S)-methadone was replaced by a half-dose of (R)-methadone during 14 days. For the patients from Geneva, Switzerland (n=29), (R)-methadone was replaced at day 14 by the initial dose of (R,S)-methadone, and the study was conducted until day 28. For the patients from Essen, Germany (n=10), the observation ended at day 14.



❑ ANALISI:

At the end of each week:

- was performed an ECG,
- Plasma levels of levomethadone and destromethadone were measured,
- It was carried out the analysis of urine to control opioid and cocaine usage.

❑ RISULTATI

- 1) After **replacing of racemic methadone with half dose of levomethadone** it was observed a **significant reduction of QTc interval**.
- 2) after the switch to levomethadone withdrawal symptoms have not increased, confirming the absence of a significant contribution of dextrometadone to opioid activity.

❑ **CONCLUSIONI:** The replacement of racemic methadone with levomethadone reduces the QTc interval values, confirming, in accordance with the results of in vitro and in vivo studies, an **improved cardiac safety profile for levomethadone compared to racemic methadone**.

Levomethadone

AUTORIZZAZIONE DELL'EU ALLA COMMERCIALIZZAZIONE



Levomethadone

For
Marketing
Authorisation (MA):
Decentralised
procedure



MA in Germany: November 2014
Trade name: L-Polaflox.



MA in Italy: March 2015
Trade name: EllePalmiron.



MA in Spain: October 2015
Trade name: Levomethadone
Hydrochloride Molteni



MA in Poland: May 2015
Trade name:
Levomethadone
Hydrochloride Molteni

IPOTESI DI STUDIO SULL'IMPIEGO DEL LEVOMETADONE

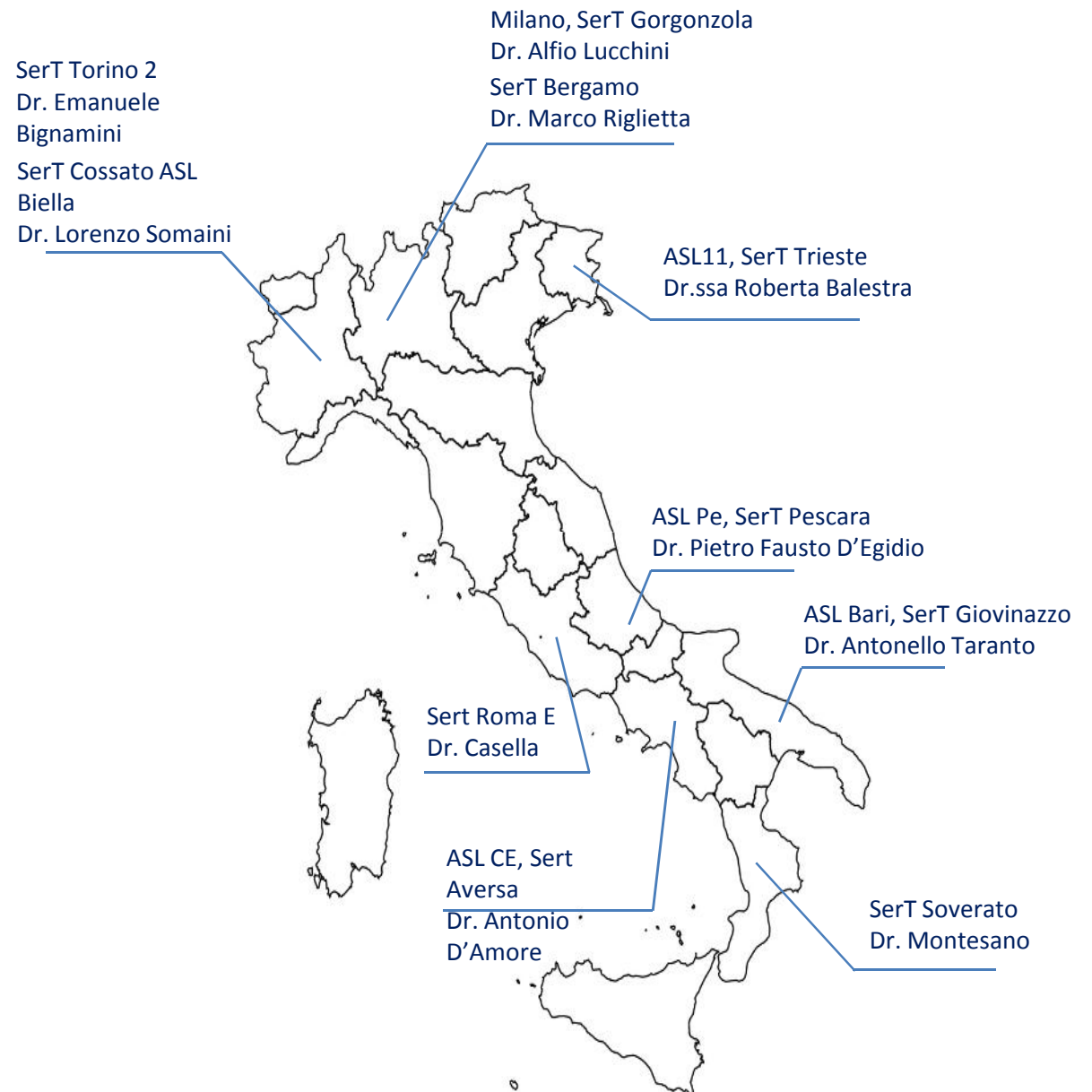
Studio multicentrico, prospettico, osservazionale per valutare l'efficacia e il profilo di sicurezza del Levometadone in pazienti trattati con mantenimento metadonico per dipendenza da oppiacei

Investigatore Principale
Augusto Consoli

10 centri

SPONSOR

Molteni Farmaceutici



Obiettivi dello studio

Obiettivi primari:

- Efficacia del Levometadone
- Profilo di sicurezza del Levometadone in soggetti in trattamento di mantenimento

Numero di pazienti: circa 100/anno

Durata dello studio: massimo 405 giorni per ciascun paziente

Criteri di inclusione e di esclusione

CRITERI DI INCLUSIONE:

- ✓ Pazienti uomini e donne di età ≥ 18 anni .
- ✓ Pazienti con diagnosi di dipendenza da oppiacei secondo l'International Classification of Disease 10 (ICD-10).
- ✓ Pazienti con dipendenza da oppiacei che iniziano o sono già in trattamento con un trattamento a mantenimento con levometadone come parte della comune pratica clinica delle dipendenze
- ✓ I pazienti o i loro eventuali tutori devono dare il loro consenso scritto a partecipare allo studio

CRITERI DI ESCLUSIONE:

- ✓ Incapacità di comprendere la natura e gli scopi dello studio
- ✓ Qualsiasi controindicazione presente nella situazione clinica del soggetto per la somministrazione del levometadone
- ✓ Pazienti che contemporaneamente siano inclusi in altri studi

Part 1

- Pazienti arruolati in terapia con levometdone a mantenimento in accordo con la comune pratica clinica.

Part 2

- Pazienti in trattamento con agonisti a mantenimento con qualsiasi farmaco (compreso levometadone).
-

Durante lo studio sono previste 4 visite base:

- **Parte 1: Visita 1 (V1, Day 0 $\pm$ 10)**

Visita 2 (V2, Day 30 $\pm$ 10)

Visita 3 (V3, Day 90 $\pm$ 10)

Visita 4 (V4, Day 180 $\pm$ 10)

- **Parte 2: Follow up (FU, Day 360 $\pm$ 15)**



I dati saranno registrati per mezzo di una cartella elettronica - Case Report Form (**eCRF**) su una piattaforma web.

Primary effectiveness endpoints:

- Addiction Severity Index (ASI)
- Recent history of substance use through interview to the patients
- Catabolites of opioids (urine)

Secondary effectiveness endpoints:

- Retention rate in treatment with levomethadone
- Craving (VAS 0-10)
- Catabolites different from opioids (urine)
- Quality of life (SF-12)

Safety endpoints:

- Frequency and seriousness of expected and unexpected ADR
- Effects on QTc prolongation at 12-lead electrocardiogram (ECG).

Conclusioni

- Il nostro obiettivo generale è migliorare i profili di sicurezza mantenendo o incrementando i livelli di efficacia dei trattamenti
- In particolare, riferendoci ora ai trattamenti con metadone, questo obiettivo può essere raggiunto
 - Con una forte focalizzazione sulla valutazione clinica di ogni paziente, e con il continuo monitoraggio durante l'intero corso del trattamento
 - Attraverso la possibilità e disponibilità di usare prodotti con migliori profili di sicurezza rispetto ai rischi di effetti collaterali
 - Usando strumenti e applicando pratiche adeguate a questo scopo, come indicano le migliori pratiche cliniche, e supportando i sanitari con formazione specifica di elevato livello

-
- Si può sostenere che lo studio osservazionale qui presentato si collochi in questo ambito e possa contribuire a raggiungere obiettivi di salute per i nostri pazienti
 - Lo studio è aperto e sarà possibile inserirsi gradualmente e incrementare i casi e il numero di centri coinvolti