

ELLEPALMIRON®

L'esperienza 'real life' di un
nuovo strumento
terapeutico

Dott Marco Riglietta
Direttore UOC Dipendenze
ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo

Congresso macroregionale FEERSERD – Firenze 23 marzo 2018



Caratteristiche farmacologiche

Studi di efficacia

L'esperienza di Bergamo

IL TRATTAMENTO CON METADONE



Favorisce la **ritenzione in trattamento** dei pazienti meglio di qualsiasi altro farmaco



Studi clinici hanno mostrato l'**efficacia** a lungo termine del metadone nella riduzione della mortalità



Il trattamento di mantenimento col metadone **riduce i comportamenti a rischio e l'infezione da HIV e da virus dell'epatite** negli eroinomani iniettori



Ha un effetto migliore nel ridurre il craving

FARMACOLOGIA

Il Metadone è un agonista puro del recettore μ per gli oppioidi.

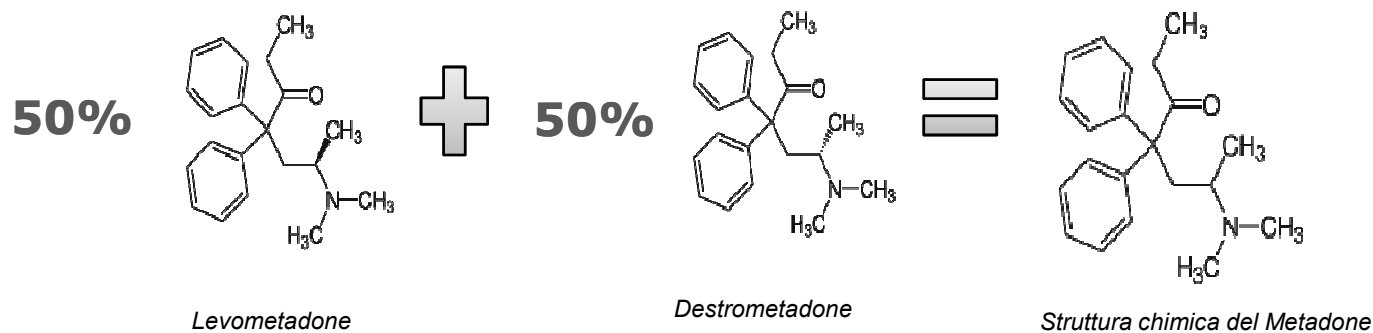
Il Metadone è una miscela racemica.

È composto da due enantiomeri in rapporto 1: 1

Levometadone, [R(-)-metadone, L-metadone],

Destrometadone, [S(+)-metadone, D-metadone].

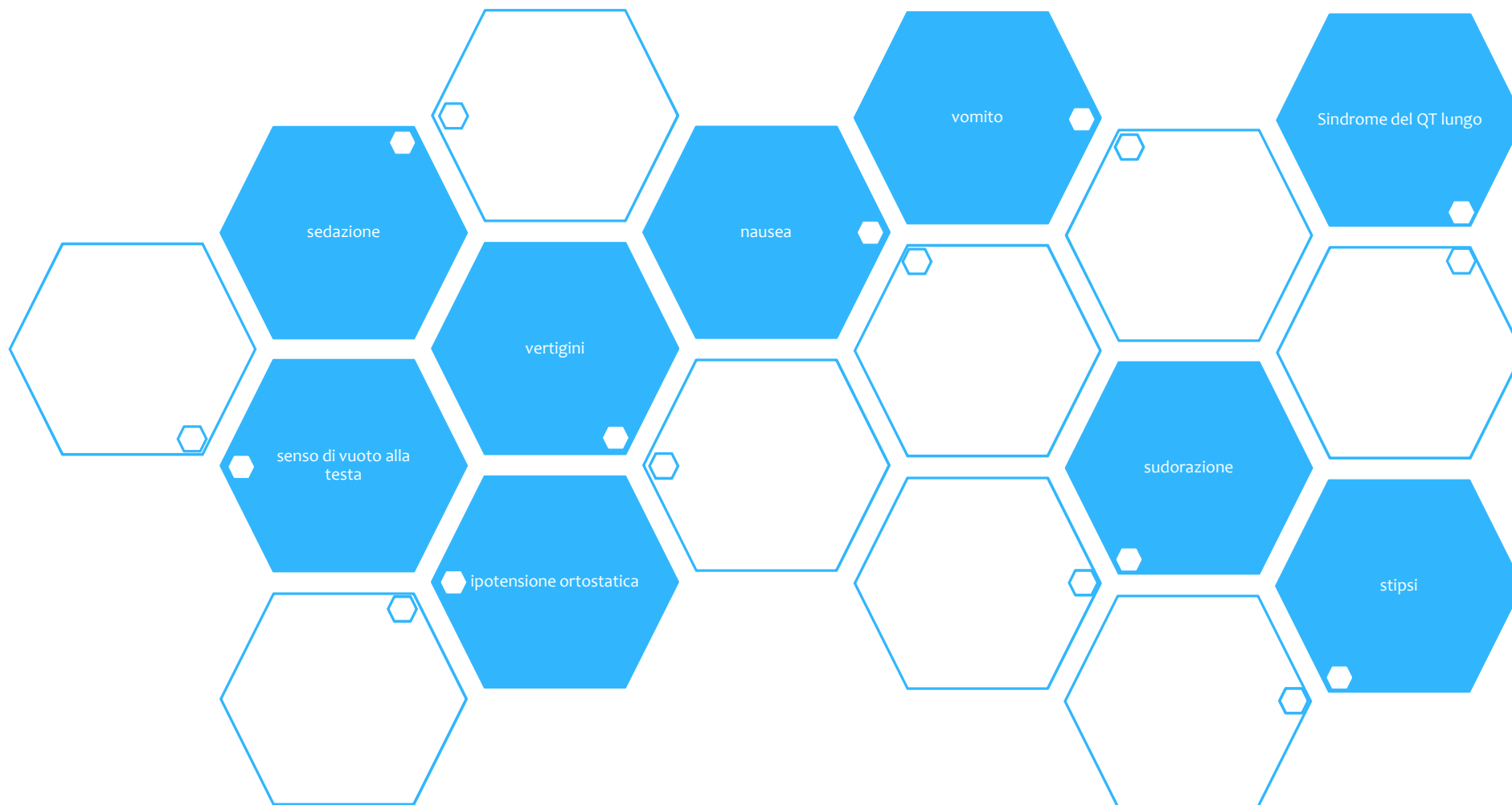
La miscela racemica del Metadone è chiamata R,S-metadone o L,D-metadone.



CARATTERISTICHE DEGLI ENANTIOMERI

LEVOMETADONE (R-Metadone)	DESTROMETADONE (S-Metadone)
Legame proteico: 86%	Legame proteico: 90%
Emivita: 37,9-58,9 h	Emivita: 28,1-41,3 h
Biodisponibilità: 65-100%	Biodisponibilità: 65-100%
<p>Il Levometadone ha un'affinità recettoriale sui recettori μ 10 volte maggiore del Destrometadone e una potenza analgesica 50 volte maggiore del Destrometadone.</p>	<p>Alcuni effetti indesiderabili correlati al Destrometadone sono: fatica, tensione, confusione e depressione. Il Destrometadone può contribuire significativamente agli eventi avversi ma non a quelli terapeutici del racemo nel corso di un trattamento di mantenimento per la dipendenza da oppioidi.</p>
<p>Gli effetti oppioidi del metadone racemo (sollievo dal dolore, eliminazione dei sintomi di astinenza e del craving) sono attribuibili in maggioranza, se non totalmente, al Levometadone.</p>	<p>Il Destrometadone ha una capacità di bloccare i canali cardiaci al potassio 3,5 volte maggiore del Levometadone.</p>

METADONE: EFFETTI COLLATERALI



FATTORI DI RISCHIO PER PROLUNGAMENTO QT/TdP

Farmaci

*Metadone a dosi elevate o quando somministrato per via e.v.

Antibiotici - claritromicina, cotrimossazolo, eritromicina

*Antidepressivi - amitriptilina, fluoxetina, citalopram, venlafaxina

Antipsicotici - clorpromazina, aloperidolo, risperidone, quetiapina

Altri - tamossifene, ketoconazolo, sumatriptan, vasopressina

Altri fattori

*Fattori cardiaci - miocardiopatia alcolica, endocardite infettiva, sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia

*Anomalie elettrolitiche - ipokaliemia, ipocalcemia

*Malnutrizione, anoressia

*HIV, epatiti, affezione epatica

*Concomitante abuso di alcol, cocaina, benzodiazepine

METABOLISMO

Il metabolismo del levometadone (farmacocinetica) avviene ad opera delle ossidasi epatiche della famiglia del CYP 450.

- Variabilità genetica
- Metabolizzatori (lenti e veloci)
- Influenza dell'alimentazione
- Interazioni farmacologiche

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Sistema del CITOCROMO P-450

INDUTTORI



- Antibiotici (Rifampicina)
- Antiepilettici (Fenitoina, Carbamazepina)
- Barbiturici
- Farmaci antivirali (Efavirenz, Nevirapina)

INIBITORI



- Cimetidina
- Antimicotici
- Antiaritmici
- Contraccettivi
- Succo di pompelmo

METABOLIZZATORI LENTI CYP2B6

- ✓ Metabolizzatori lenti CYP2B6
- ✓ Ridotta capacità di metabolizzare il destrometadone
- ✓ Concentrazioni plasmatiche di destrometadone più elevate
- ✓ Più alti valori dell' intervallo QTc
- ✓ Aumento del rischio di effetti tossici a livello cardiaco

I metabolizzatori lenti CYP2B6 rappresentano circa il 6% dei caucasici.

VANTAGGI DEL LEVOMETADONE

- ✓ Isomero farmacologicamente attivo del metadone
- ✓ Migliore profilo di sicurezza cardiovascolare rispetto al metadone racemo
- ✓ Metà dose è terapeuticamente equivalente alla miscela racemica

Possibili criteri per la prescrizione

Pazienti adulti con dipendenza da oppioidi che hanno:

- ❖ Dosaggi di metadone cloridrato > 100mg/die
- ❖ patologie cardiache in atto
- ❖ anamnesi familiare positiva per patologie cardiache
- ❖ assunzione concomitante di altri farmaci con potenziale tossicità cardiaca (es. antipsicotici)
- ❖ HIV e epatiti
- ❖ concomitante abuso di alcol e cocaina
- ❖ anomalie elettrolitiche (bassi livelli sierici di calcio e potassio)
- ❖ malnutrizione e anoressia
- ❖ rallentata attività enzimatica ("metabolizzatori lenti CYP2B6").

SCHERBAUM et al. 1996

The Efficacy of L-methadone and Racemic Methadone in Substitution Treatment for Opiate Addicts – A Double-blind Comparison

N. Scherbaum, T. Finkbeiner, K. Leifert, M. Gastpar

Department of General Psychiatry, University Hospital, Rhein. Landes- und Hochschulklinik, Essen, Germany

- ✓ **METODO:** studio su 26 pazienti in trattamento con dosi stabili di levometadone, in doppio cieco, di 2 settimane.
- ✓ **DISEGNO DELLO STUDIO:** Nella settimana «basale» tutti i pazienti ricevevano levometadone, poi randomizzati a 2 gruppi:
 - ✓ Gruppo A: trattato con metadone racemo a dose doppia rispetto al levometadone
 - ✓ Gruppo B: manteneva la precedente terapia con levometadone a dose invariata
- ✓ **VALUTAZIONI:** Check list per i sintomi d'astinenza e una specifica scala per i sintomi somatici che includeva una serie di domande generali relative allo stato somatopsichico. Monitorato anche l'uso concomitante di sostanze illecite.
- ✓ **RISULTATI:** Il Levometadone si è dimostrato sovrapponibile al Metadone racemo in termini di sintomi d'astinenza e di uso concomitante di sostanze illecite.

VERTHEIN et al. 2005^[20]

Tous droits de propriété intellectuelle réservés. Reproduction et représentation interdites sans autorisation (code de la propriété intellectuelle).



Available online at www.sciencedirect.com



Drug and Alcohol Dependence 80 (2005) 267–271



www.elsevier.com/locate/drugalcddep

Short communication

The effects of racemic D,L-methadone and L-methadone in substituted patients—a randomized controlled study

Uwe Verthein^{a,*}, Rainer Ullmann^b, Anke Lachmann^a, Andreas Düring^c, Barbara Koch^c, Hans-Günter Meyer-Thompson^c, Rolf Schmidt^c, Jens Reimer^a, Christian Haasen^a

^a Centre for Interdisciplinary Addiction Research, University of Hamburg, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg, Germany

^b General Practitioner, Curschmannstr. 10, D-20251 Hamburg, Germany

^c ProVivere GmbH, Substitution Clinics, Holstenstr. 119, D-22765 Hamburg, Germany

Received 31 March 2005; received in revised form 6 April 2005; accepted 27 April 2005

VERTHEIN et al. 2005^[20]

CONCLUSIONI:

- 1) **Metadone racemo e levometadone possono essere sostituiti in tutta sicurezza l'uno con l'altro in un rapporto di dose di 2:1**
- 2) Non è stata individuata una differenza intraindividuale significativa nei sintomi di astinenza e negli effetti collaterali dopo lo switch da levometadone a metadone racemo e viceversa. Tuttavia **i pazienti trattati con levometadone tendevano ad avvertire meno sintomi di astinenza** rispetto ai pazienti trattati con metadone racemo.
- 3) I sintomi di astinenza e gli effetti collaterali conseguenti alla sostituzione farmacologica sono stati solo di natura transitoria

SOYKA et al. 2009

The World Journal of Biological Psychiatry, 2009; 10(3): 217–224



Feasability and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: Clinical results from an open study

MICHAEL SOYKA^{1,2} & CHRISTINA ZINGG²

¹*Psychiatric Hospital, University of Munich, Munich, Germany, and* ²*Private Hospital Meiringen, Meiringen, Switzerland*

CONCLUSIONI:

Nei pazienti nei quali la terapia di mantenimento con metadone racemo non fornisce esiti soddisfacenti, la transizione a levometadone è un'opzione fattibile, efficace e ben tollerata poiché questo studio ha dimostrato:

- 1) Riduzioni significative dell'uso concomitante di sostanze illecite
- 2) Riduzioni significative dei sintomi di astinenza
- 3) Riduzioni significative del *craving*
- 4) Significativo aumento della *compliance* al trattamento

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 Déglon, MD;
Mohamed Faouzi, PhD; Norbert Scherbaum, MD; Chin B. Eap, PhD

ANSERMOT et al. 2010

RISULTATI:

- 1) Dopo la **sostituzione di metadone racemo con una dose dimezzata di levometadone** è stata osservata **una riduzione significativa dell'intervallo QTc**.
- 2) I sintomi da astinenza dopo lo *switch* a levometadone non sono aumentati, confermando l'assenza di un contributo significativo di destrometadone all'attività oppioide.

CONCLUSIONI:

1. La sostituzione di metadone racemo con levometadone riduce i valori dell'intervallo QTc, confermando, in accordo con i risultati di studi in vitro e in vivo, **un migliore profilo di sicurezza cardiaca di levometadone rispetto a metadone racemo**.

Opioid Dependence Treatment: is Levomethadone a New Frontier? A Pilot Study in Italy

**Milo Meini¹, Marco Moncini¹, Laura Daini¹, Daniela Scaramelli¹,
Marta Milianti¹, Tania Giarratana¹ and Paola Rucci^{2*}**

¹Local Health Authority Toscana Nordovest, Drug Addiction Service, Via Fleming 1, 56025 Pontedera (PI), Italy

²Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Via San Giacomo 12, 40126 Bologna, Italy

*Corresponding author: Paola Rucci, Email: paola.rucci2@unibo.it

Received: 08 June 2017; Accepted: 01 September 2017; Published: 08 September 2017

levomethadone on μ receptors is 10 times higher than that of S-isomer and that its analgesic potency, in humans, is about 50 times higher [3-5].

In healthy volunteers 7.5 mg of oral dextromethadone did not produce respiratory depression or pupillary constriction that were observed with an identical amount of levomethadone or with 15 mg of the racemic (R-S) methadone; a mild respiratory depression is observed with dextromethadone in the dosage range of 50 to 100 mg [6,7].

In addition to exerting its action on opioid receptors, methadone acts on glutamatergic receptors, and in particular on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) subtype of glutamate receptors. It has been hypothesized that the drug's ability to induced less analgesic tolerance is due to the non-competitive antagonist action of S isomer at the NMDA receptors [1,8-12].

Evidence from current international literature indicates that levomethadone is an active ingredient with improved safety profile and more efficacy than racemic; its pharmacodynamics would also allow the use of about half the dose [1,10,13,14].

Abstract

MEINI M. et al. 2017

Aim: The aim of this study is to analyse the *safety and the tolerability* of levomethadone in adults formerly treated with racemic methadone for opioid dependence or untreated (drug-naïve subjects)

MEINI M. et al. 2017

Method: Between June and December 2016, 21 consecutive patients with opioid dependence were treated for 6 months with levomethadone at the Drug Addiction Service of Pontedera (Italy).

MEINI M. et al. 2017

Results:

Eighteen patients **(85.7%) completed** the 6-month treatment period and 3 dropped out.

No adverse events or side effects were observed and no deaths occurred during treatment.

Among those transferred from racemic methadone, the percentage of **drug positive urine screens decreased from 51% to 18% after two months of levomethadone treatment and then to 0% at six months.**

Withdrawal symptoms, craving and compliance improved significantly after transfer to (R)-methadone.

Pazienti in carico

<i>Periodo 1/9/16 - 28/2/18</i>	
Pazienti TD in carico	1218
Pazienti con sostanza d'abuso primaria oppiacei	699
in terapia con agonisti degli oppiacei	634 (91%)

Trattamenti con agonisti

Periodo 1/9/16 - 28/2/18

FARMACO	Pazienti	dosaggio medio	dosaggio MAX
Metadone	573	57	200
Buprenorfina	77	8	32
Buprenorfina/naloxone	9	10	32
Ellepalmiro n [®]	26	68	110

Oggetto: richiesta di acquisto del farmaco ELLEPALMIRON

Gentilissimo,

recentemente è stato immesso sul mercato da parte di Molteni Farmaceutici ELLEPALMIRON nuovo farmaco a base di Levometadone.

Il levometadone cloridrato, enantiometro levogiro del metadone, è indicato per la terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi negli adulti.

Tale molecola si è dimostrata sovrapponibile al metadone in termini di efficacia e presenta il vantaggio di poter essere utilizzato a metà del dosaggio rispetto al metadone racemico e di avere un profilo di sicurezza migliore in particolare a livello cardiovascolare (in particolare non influenzerebbe il tratto QT dell'ECG causato, nella forma racemica, dal blocco dei canali hERG)

In attesa che possa essere inserito nel prontuario aziendale, riterrei opportuno effettuare una valutazione clinica del prodotto arruolando, fra i pazienti già in trattamento con Metadone cloridrato nella forma racemica, quelli eleggibili per caratteristiche specifiche.

Le principali sono:

- ***pazienti in terapia con metadone racemo a dosaggio superiore i 100 mg/die***
- ***pazienti con concomitanti terapie a rischio di prolungamento del tratto QT***
- ***pazienti diabetici o con intolleranza al glucosio***

Numero di pazienti interessati	(min. – max)	30 – 50
Durata del trattamento		12 mesi
Dosaggio medio giornaliero		50 mg/die
Quantità di farmaco occorrente per un anno		18.250 mg per paziente
Totale complessivo		547.000 mg - 927.500

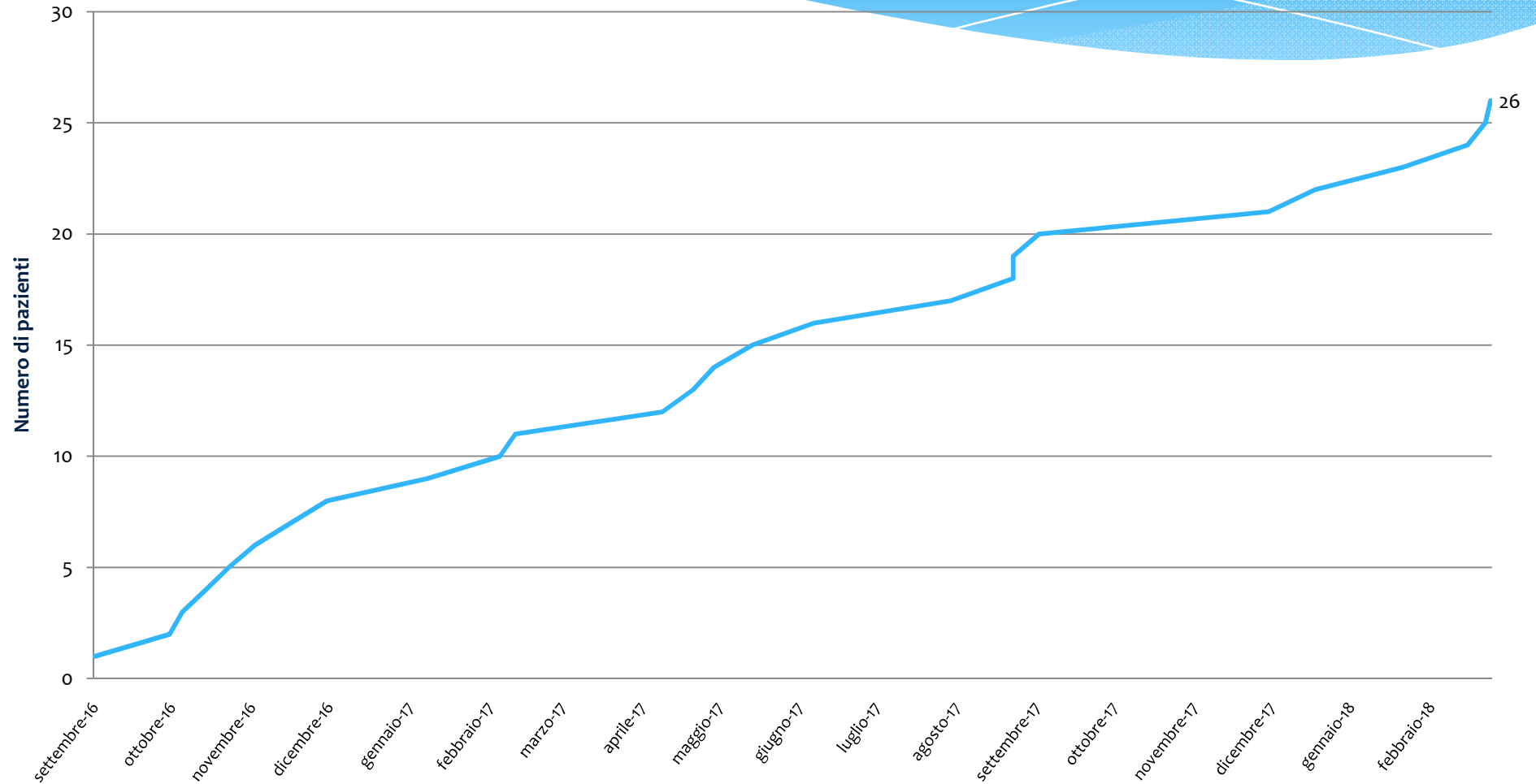
Poche regole aggiuntive

Nessuna variazione dell'affido del farmaco al paziente

Massima disponibilità a ritornare alla formulazione precedente

Attenzione alla comunicazione sui problemi di sicurezza

Pazienti arruolati



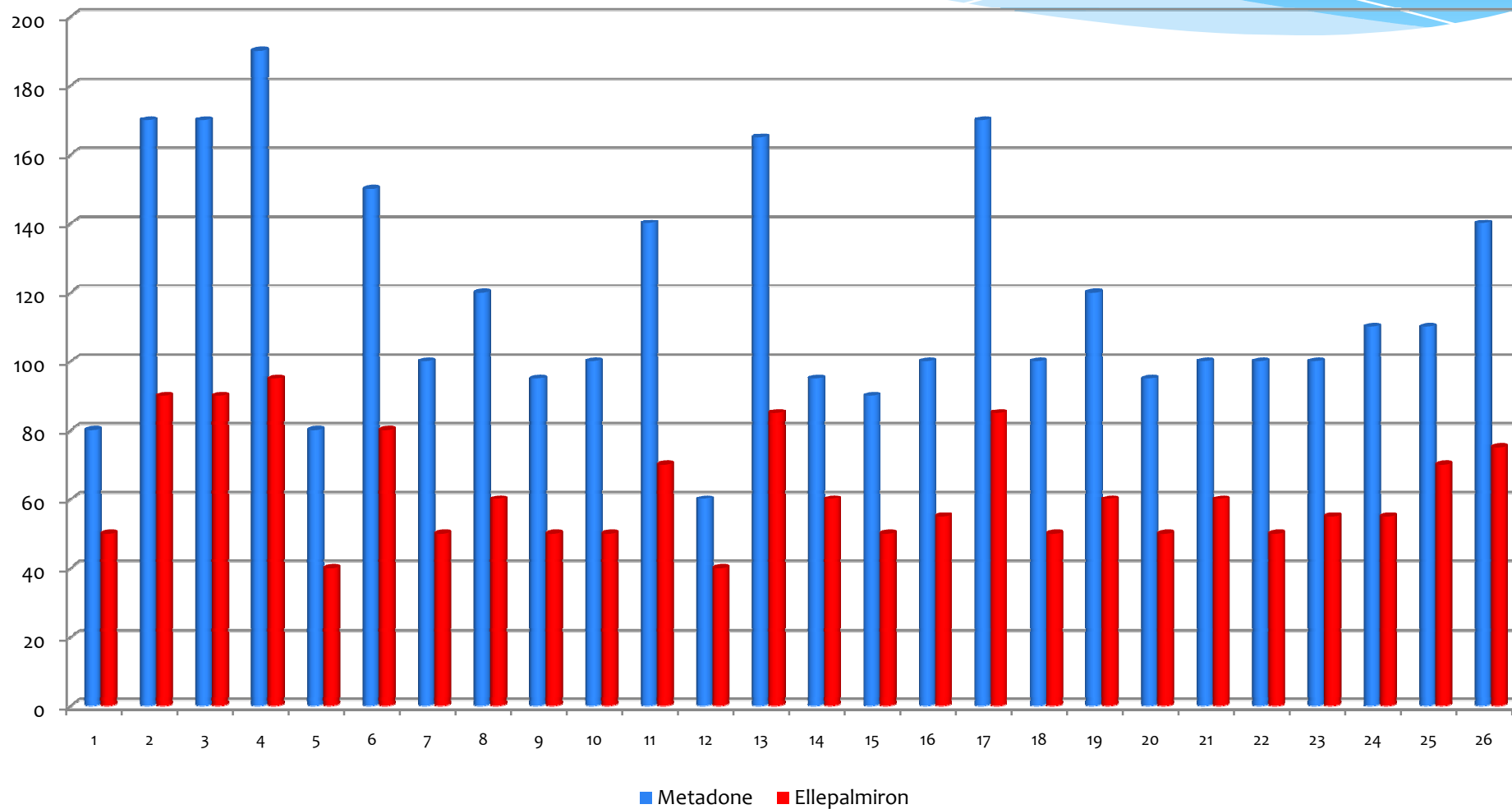
Attitudine prescrittiva

medico prescrittore	Pazienti Ellepalmiron	Pazienti con MTD \geq 100mg	Percentuale
1	1	18	5
2	4	7	36
3	6	20	23
4	2	9	18
5	0	2	0
6	1	1	50
7	3	10	23
8	9	1	90

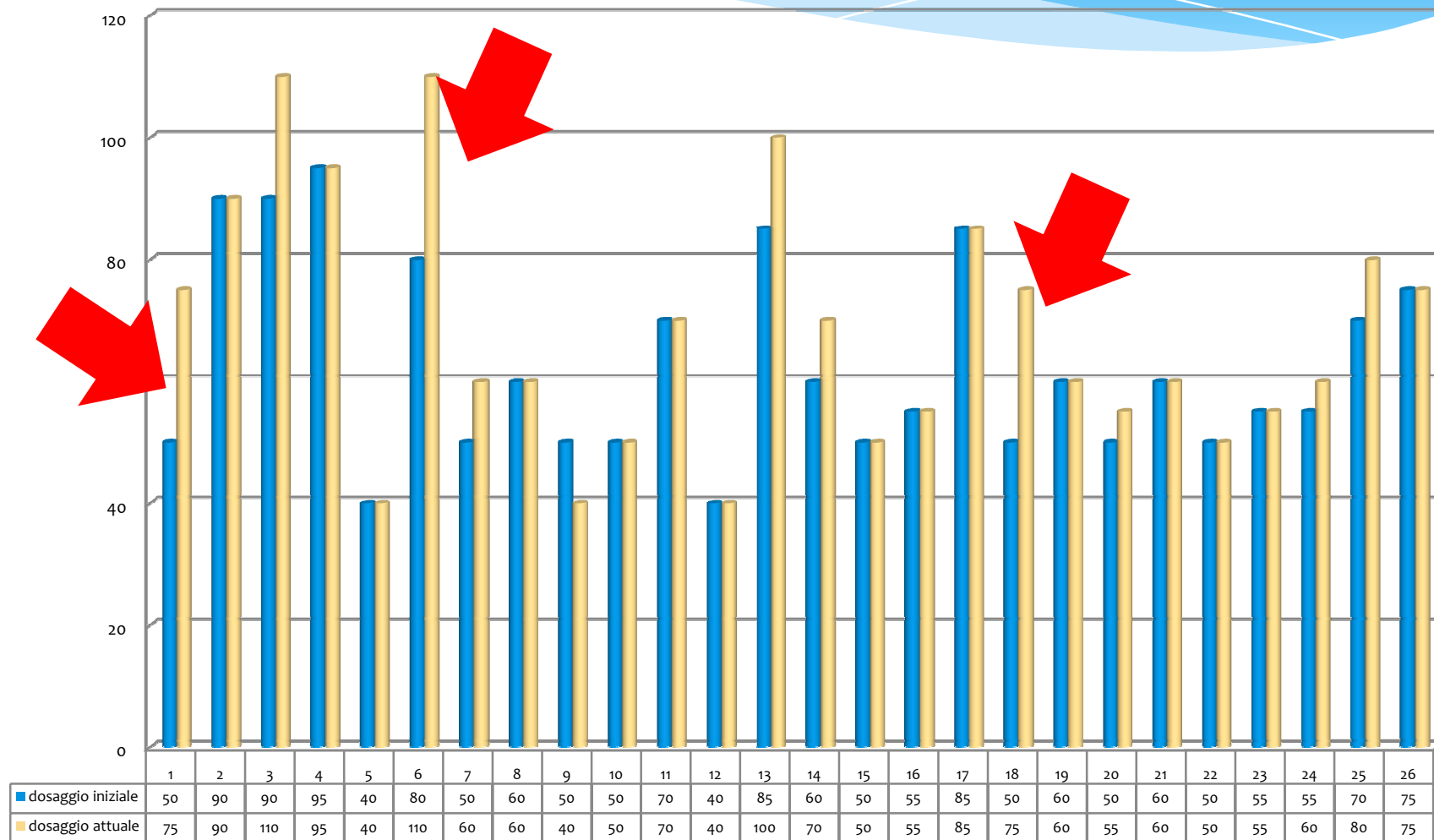
Caratteristiche dei pazienti

	Ellepalmiron
Età media	40
Età minima	22
Età Massima	63
Femmine	3 (13%)
Maschi	23

Metadone racemo vs Ellepalmiron®

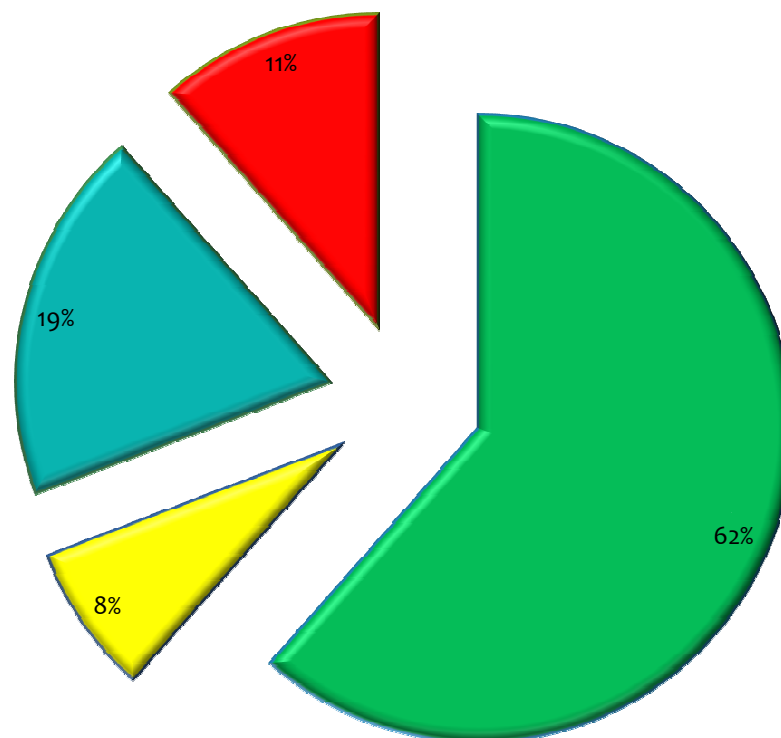


Variazioni del dosaggio di Ellepalmiron in corso di trattamento



Variazioni del dosaggio in corso di trattamento

■ nessuna variazione ■ ≤ 10% ■ 11- 30% ■ > 30%






Questionari di gradimento

Questionario di valutazione/confronto Ellepalmiron/Metadone


Gentile sig./sig.ra, Le chiediamo pochi minuti per avere la sua opinione relativamente al farmaco Ellepalmiron confrontato al precedente Metadone.

E' sufficiente che metta una X sulla faccina che corrisponde alla sua opinione



1. Il livello di "copertura" del farmaco è

		
Peggio	Uguale	meglio


2. La sudorazione è

		
Peggio	Uguale	meglio




3. La stitichezza è

		
Peggio	Uguale	meglio

4. La sonnolenza durante il giorno è

		
Peggio	Uguale	meglio

5. Il sonno notturno è

		
Peggio	Uguale	meglio

pazienti

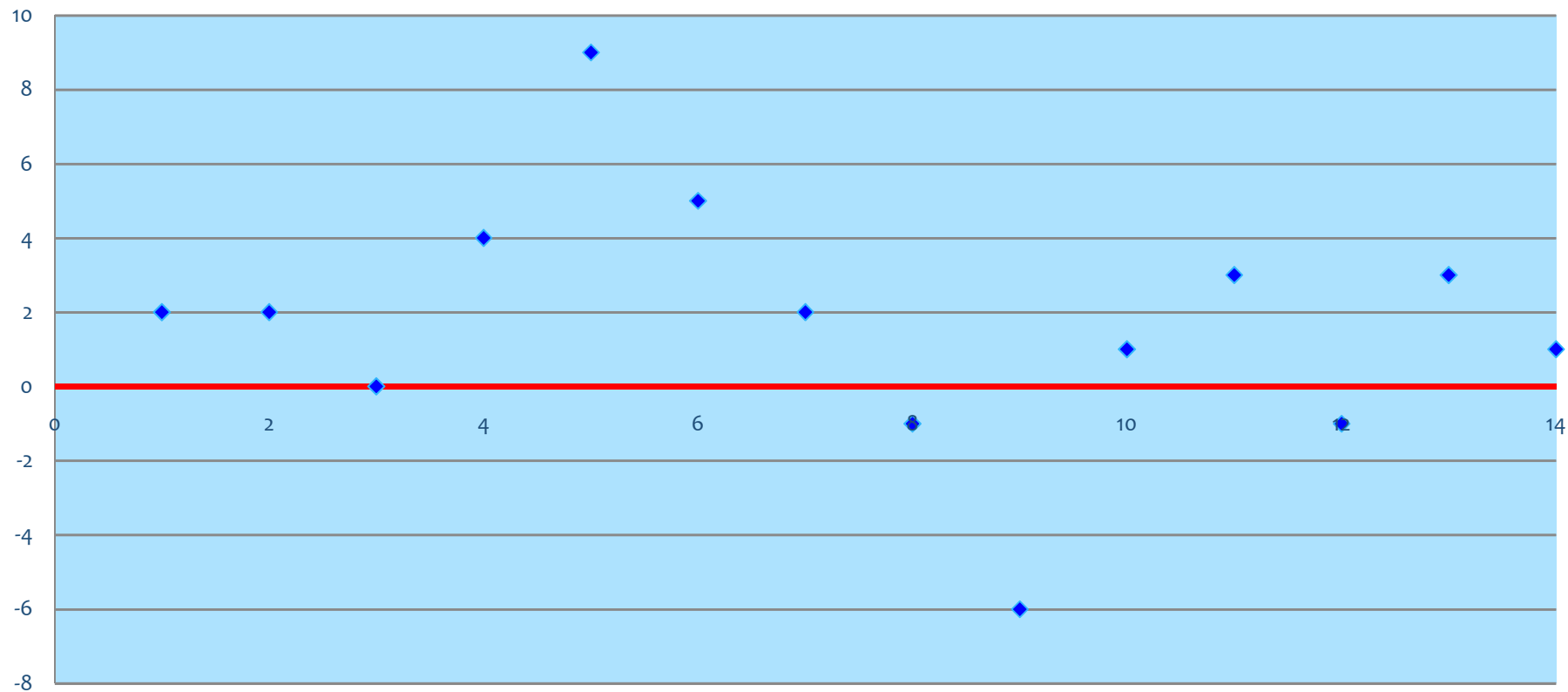
1. *Copertura del farmaco*
2. *sudorazione*
3. *Stipsi*
4. *Sonnolenza diurna*
5. *Sonno notturno*
6. *Desiderio sessuale*
7. *Piacere sessuale*
8. *Attesa in infermeria per la preparazione del farmaco*
9. *Gestione del farmaco affidato a casa*

Pazienti – valutazione

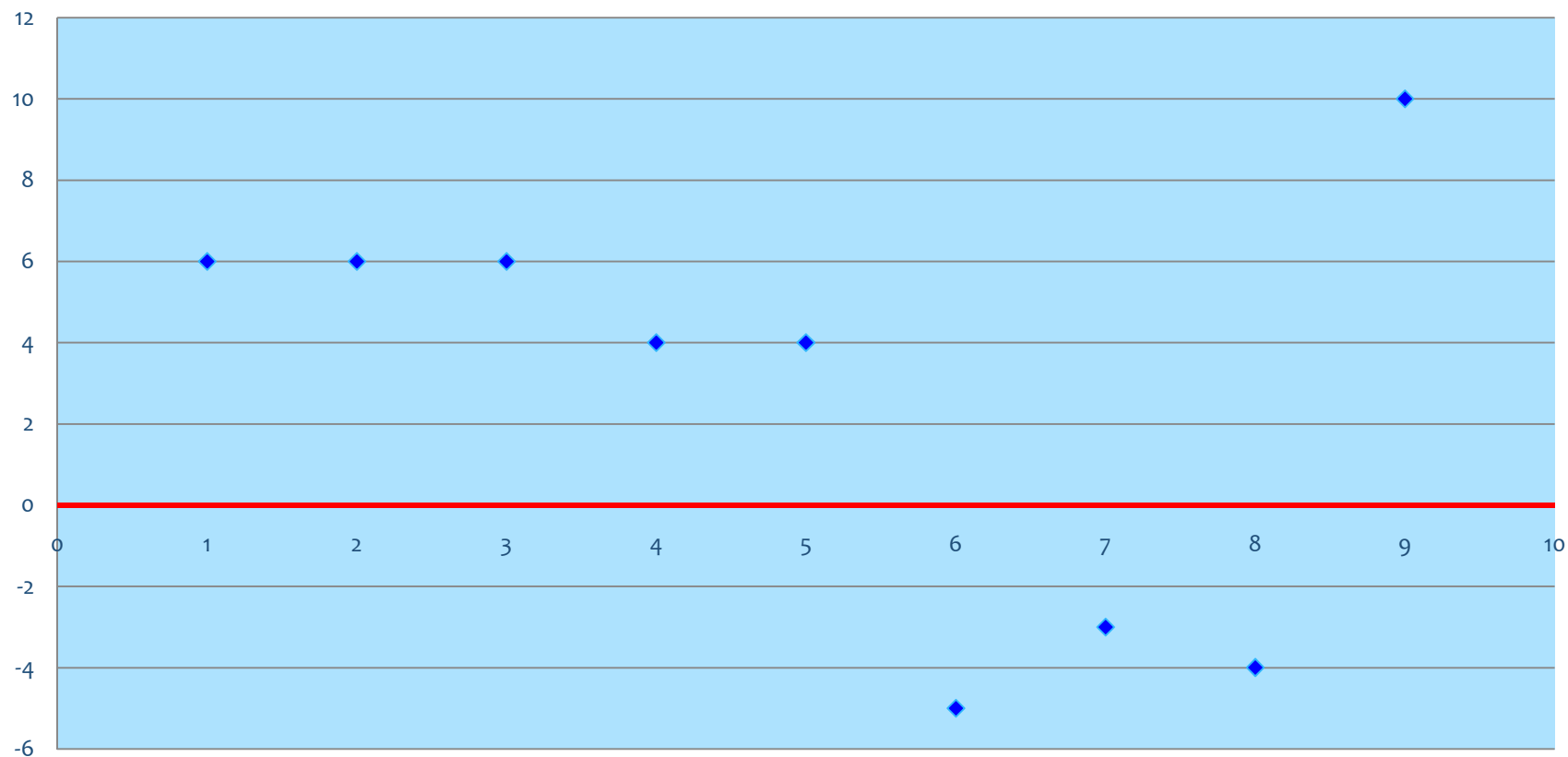
Sottoposto a 14/19 pz.

Pz	1. copertura del farmaco	2. sudorazione	3. stipsi	4. sonnolenza diurna	5. sonno	6. desiderio sessuale	7. piacere sessuale	8. preparazione del farmaco infermeria	9. gestione farmaco a casa	TOTALE
1	1	1	0	-1	1	-1	-1	1	1	2
2	1	1	1	-1	1	-1	0	-1	1	2
3	0	1	-1	0	0	0	0	-1	1	0
4	0	1	1	1	0	0	0	0	1	4
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
6	0	1	1	1	1	0	0	1	0	5
7	1	0	0	1	0	0	0	-1	1	2
8	0	0	1	0	0	-1	-1	0	0	-1
9	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	0	-6
10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
11	1	1	1	0	0	0	0	-1	1	3
12	-1	0	1	1	0	-1	-1	-1	1	-1
13	1	1	1	1	0	-1	0	-1	1	3
14	1	-1	0	0	0	0	0	0	1	1
TOTALE	6	6	6	4	4	-5	-3	-4	10	24

Pazienti - giudizio complessivo



Pazienti – giudizio per singola voce



medici

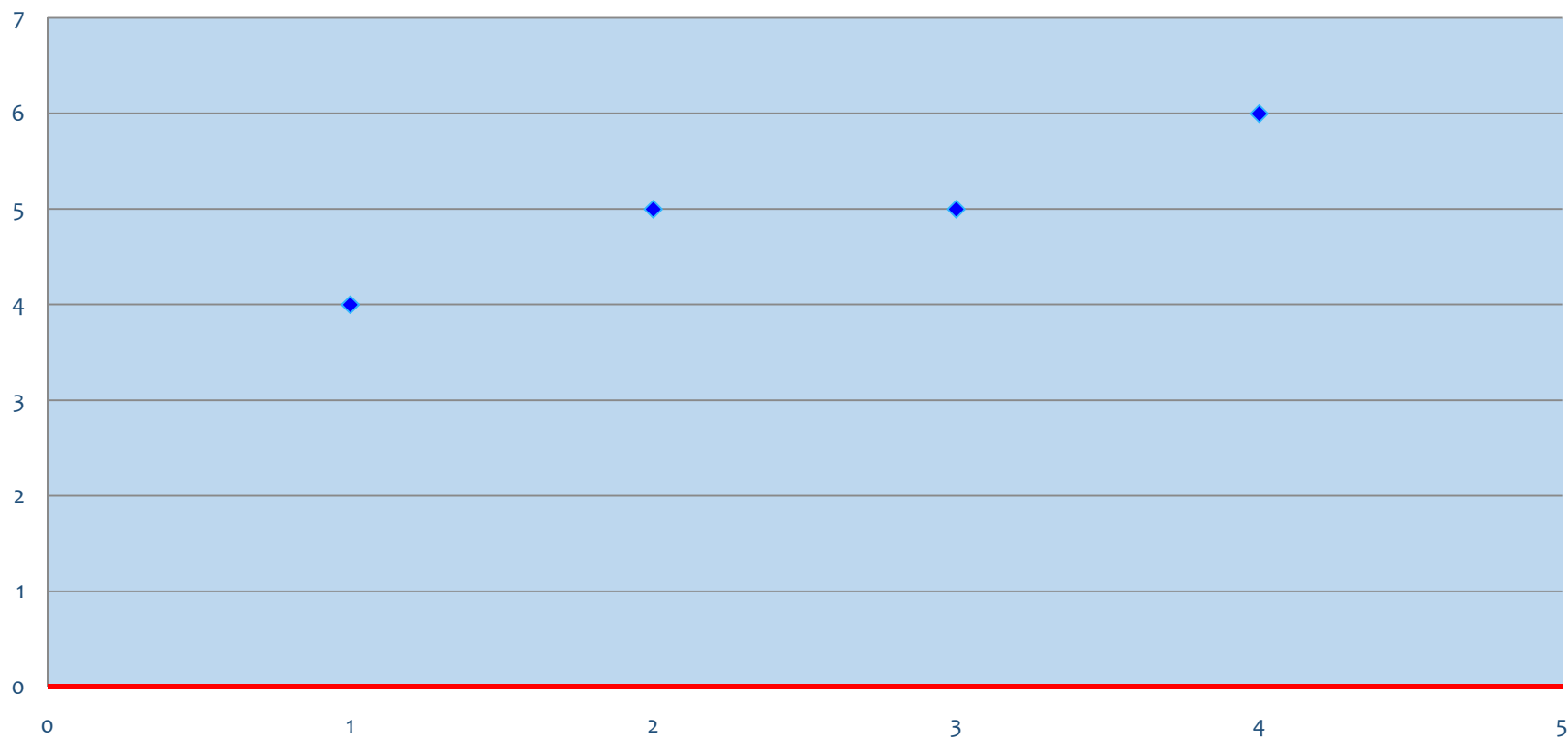
1. *Copertura del farmaco*
2. *Comparsa di eventi o reazioni avverse*
3. *Consumo di oppiacei*
4. *Consumo di altre sostanze*
5. *E' stato variato lo schema di affido ?*
6. *Miglioramento del QTc*
7. *Soddisfazione del paziente*
8. *È stato frazionato l'affido ?*

Medici – valutazione

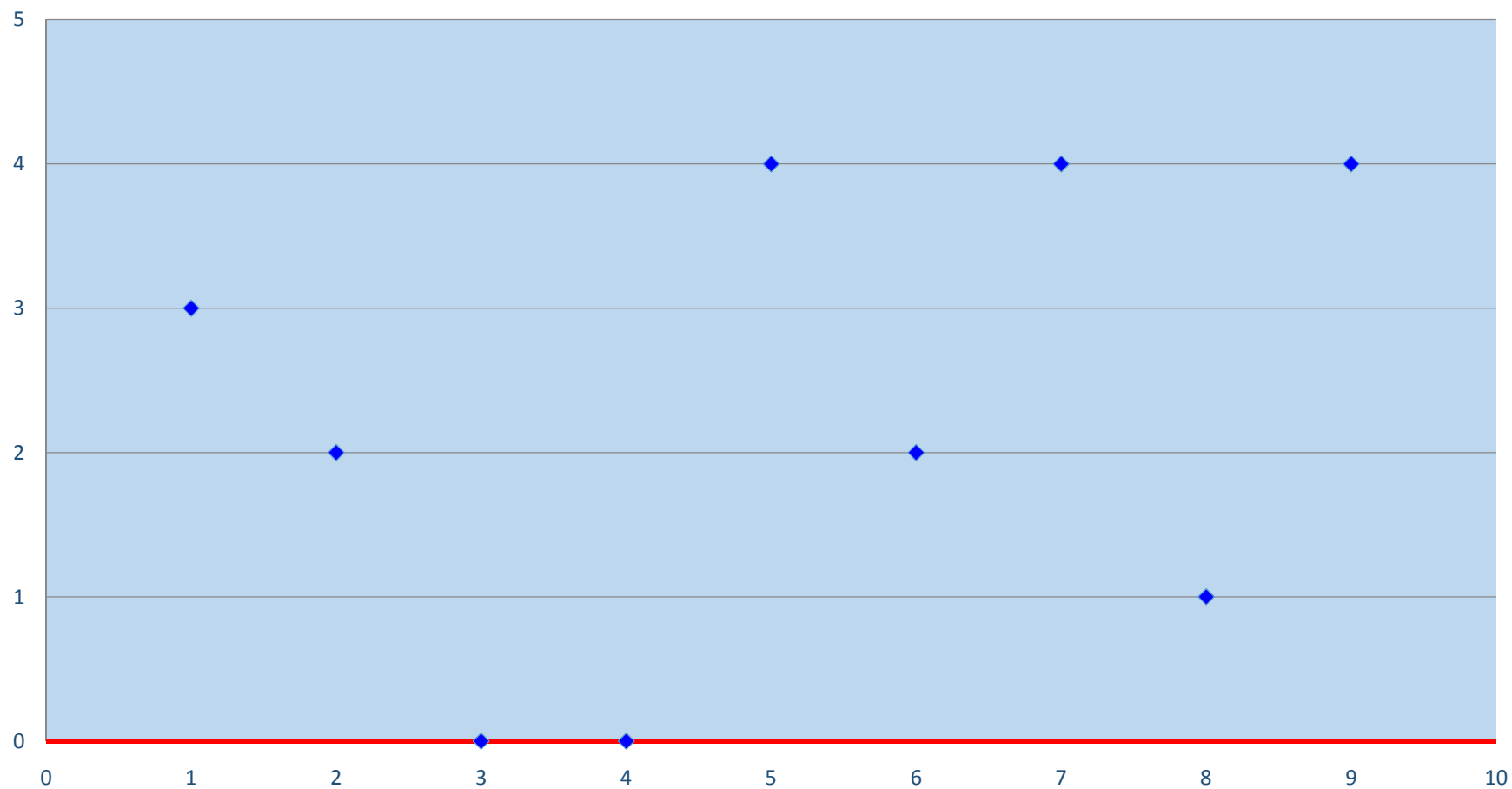
Sottoposto a 4/5 medici

medico	1. copertura del farmaco	2. ADR	3. consumo di oppiacei	4. consumo di altro	5. variazion e affido	6. sicurezza	7. soddisfazion e paziente	8. normalizzazion e QTc	9. frazionament o dosaggio	TOTALE
1	1	0	0	0	1	-1	1	1	1	4
2	1	0	0	0	1	1	1		1	5
3	0	1	0	0	1	1	1		1	5
4	1	1	0	0	1	1	1		1	6
TOTALE	3	2	0	0	4	2	4	1	4	20

Medici - giudizio complessivo



Medici - giudizio per singola voce



infermieri

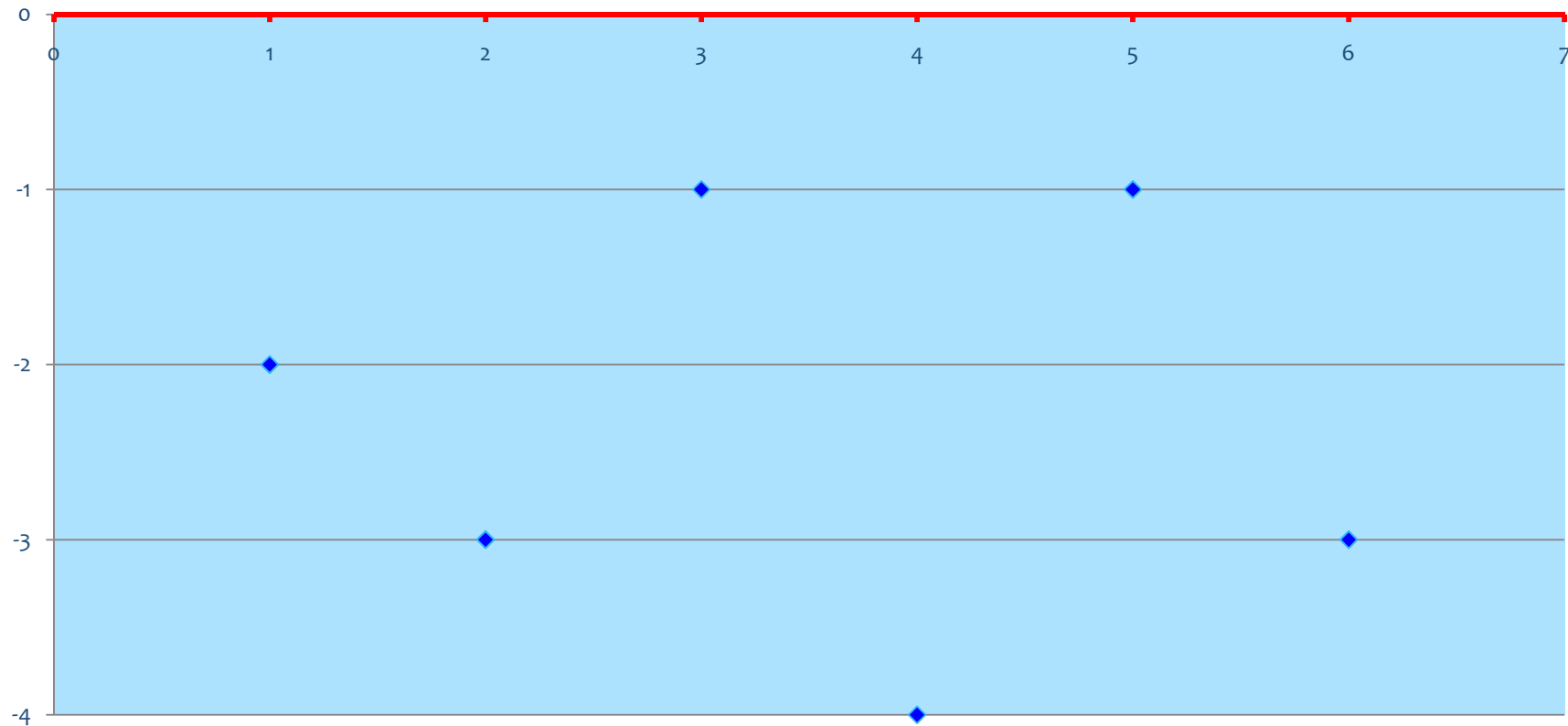
1. *Il contenitore del farmaco è adeguato ? (vetro da 500ml ndr)*
2. *I flaconcini per l'affido sono adeguati ?*
3. *Tempo di preparazione del farmaco (erogazione e affido)*
4. *Facilità nell'erogazione manuale ?*
5. *Gestione del farmaco (giudizio dell'infermiere)*
6. *Sicurezza del farmaco*
7. *Gestione del farmaco (da parte del paziente)*

Infermieri – valutazione

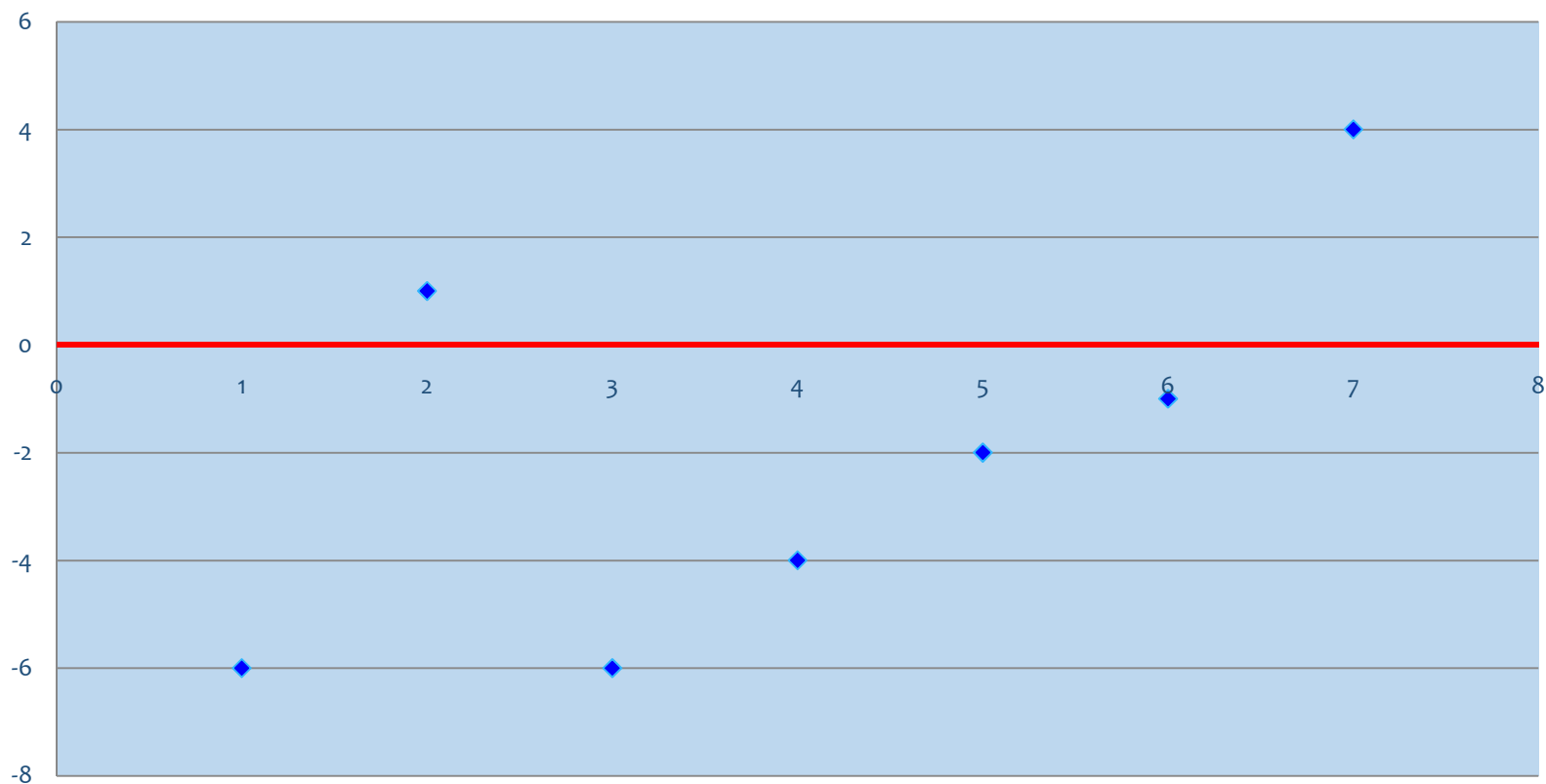
Sottoposto a 6/8

Infermieri	1. contenitori adeguati	2. flaconcini per affido adeguati	3. tempi di preparazione	4. facilità nell' erogazione manuale	5. gestione del farmaco (operatori)	6. sicurezza del farmaco	7. gestione farmaco (pazienti)	TOTALE
1	-1	0	-1	0	0	-1	1	-2
2	-1	0	-1	-1	0	0	0	-3
3	-1	1	-1	-1	-1	1	1	-1
4	-1	0	-1	-1	-1	-1	1	-4
5	-1	0	-1	0	0	1	0	-1
6	-1	0	-1	-1	0	-1	1	-3
TOTALE	-6	1	-6	-4	-2	-1	4	-14

Infermieri - giudizio complessivo



Infermieri - giudizio per singola voce



conclusioni

1. **Ottimo il ritorno dei pazienti:** solo l'indagine dettagliata ha fatto emergere, ad esempio, il peggioramento clinico sulla sfera sessuale (sempre poco indagata). Nessun paziente ha chiesto di tornare alla forma racemica
2. **Ottimo il ritorno da parte dei medici prescrittori** che riportano il netto miglioramento della condizione dei pazienti.

conclusioni

3. Qualche **criticità relativa alla formulazione e alla gestione del farmaco.**
- *Flacone da 500 ml di vetro (rischio rottura)*
 - *Flacone da 500 ml (necessità di frequenti sostituzioni nell'erogatore)*
 - *Formulazione (colore) identica all'altra con rischio di incidente sia a casa che legato ad eventuali fenomeni di diversione)*
 - *Necessità di frazionare la dose perché più difficilmente dosabile in un'unica confezione, con conseguente rallentamento delle attività.*

conclusioni

4. *Importante prevedere un identificativo del farmaco **visiva** (oltre all'etichetta o al piano terapeutico)*
5. *La potenza e la concentrazione del farmaco rendono possibili errori di gestione della terapia (1ml corrisponde a 10mg di metadone racemico al 1% **formulazione spesso presente in ambito ospedaliero**)*



Grazie per l'attenzione