

GUIDE POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Mesures de réduction du risque.

Veillez consulter ce document avant de prescrire, délivrer ou administrer Zoryon et, le cas échéant, veuillez remettre à votre patient le livret

**GUIDE À DESTINATION DU PATIENT
ET DE SON ENTOURAGE**

Ce document est diffusé par le laboratoire commercialisant des médicaments à base de méthadone, sous l'autorité de l'ANSM.



LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI

Cher Confrère, Chère Consœur,

ZORYON® est un opioïde de palier III dont la substance active est le chlorhydrate de méthadone, disponible en flacons unidoses de sirop de 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg ou en gélules de 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg. ZORYON® est un agoniste pur des récepteurs μ , doté également d'une activité antagoniste sur les récepteurs NMDA.

Il 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 III, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

Ce guide reprend les informations essentielles que vous devez connaître pour assurer la sécurité du patient traité par ZORYON®.

Ce guide n'est pas destiné à remplacer les résumés des caractéristiques des produits (RCP).

Nous vous invitons à lire ce guide attentivement et comptons sur votre collaboration pour garantir une utilisation sécurisée de ZORYON®.

Ce guide est associé à :

- un guide destiné au patient et son entourage pour l'accompagner dans la prise de son traitement par ZORYON® au domicile.

SIROP

Flacon unidose

ZORYON® 5 mg

ZORYON® 10 mg

ZORYON® 20 mg

ZORYON® 40 mg



GÉLULE

Boîte de 7 gélules

ZORYON® 5 mg

ZORYON® 10 mg

ZORYON® 20 mg

ZORYON® 40 mg



**Pour toute information complémentaire,
vous pouvez contacter le Service de
Pharmacovigilance et d'Information Médicale
des Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI
joignable au 01 45 19 10 00 ou
LBR-PV-Infomed@recordati.com**

TABLE DES MATIÈRES

I. INDICATION DE ZORYON®	5
II. LES CONTRE-INDICATIONS DE ZORYON®	5
III. INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LA SÉCURITÉ DE VOS PATIENTS	6
1. Surdosage et dépression respiratoire	6
2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointe	8
3. Intoxications avec la méthadone et ingestion accidentelle	9
4. Dépendance, mésusage, utilisation hors AMM, abus et usage détourné de ZORYON®	9
IV. INITIATION DU TRAITEMENT PAR ZORYON® TITRATION	11
COMMENT INSTAURER ZORYON® ?	12
V. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE	14
VI. SUIVI DU TRAITEMENT	16
ANNEXE 1 : GRILLE DE SUIVI	17
ANNEXE 2 : ECHELLE DE SEDATION DE RUDKIN ..	18

I. INDICATION DE ZORYON®

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 III, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

Le traitement doit être initié par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse ou une structure de soins palliatifs, et expérimentée dans l'utilisation de la méthadone. Après stabilisation, le traitement peut être poursuivi à domicile dans des conditions permettant de garantir la sécurité du patient.

ZORYON® ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres types de douleurs que celles mentionnées dans l'AMM.

II. LES CONTRE-INDICATIONS DE ZORYON®

- hypersensibilité à la méthadone ou à l'un des excipients,
- enfants et adolescents de moins de 15 ans,
- douleurs chroniques non cancéreuses,
- situations à risque élevé de dépression respiratoire, en particulier : patients naïfs aux opioïdes, douleurs aiguë ou post-opératoire (pas de possibilité de titration lors d'une utilisation de courte durée), insuffisance respiratoire sévère décompensée (en l'absence de ventilation artificielle),
- patients présentant un iléus paralytique constitué,
- en association avec un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine), avec un antagoniste partiel morphinique (naltrexone, nalméfène), avec le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine, le millepertuis, l'oxybate de sodium ou la pipéraquline.

III. INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LA SÉCURITÉ DE VOS PATIENTS

ZORYON® (chlorhydrate de méthadone) peut avoir des effets qui mettent en danger la vie du patient notamment :

1. SURDOSAGE ET DÉPRESSION RESPIRATOIRE

Un surdosage d'opioïdes peut être identifié par l'association de trois symptômes communément désignés sous le terme de " triade de l'overdose aux opioïdes " :

- **myosis,**
- **somnolence sévère,**
- **bradypnée sévère.**

En cas d'intoxication sévère, apnée, collapsus circulatoire, arrêt cardiaque et décès peuvent survenir. Dans quelques cas, le coma peut être associé à une hypothermie.

Comme avec les autres opioïdes, des cas d'encéphalopathie ont été rapportés.

La surveillance et l'évaluation des patients pendant la première semaine sont primordiales. En effet, lors de l'administration de méthadone, l'état d'équilibre est obtenu tardivement, avec en particulier un risque d'augmentation de la concentration plasmatique entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jour, d'où une vigilance clinique accrue pendant cette période.

Dans ce contexte, pendant la première semaine de traitement, une évaluation de la douleur et des effets indésirables (surtout somnolence et fréquence respiratoire) devra être réalisée plusieurs fois par jour, associée à une surveillance cardiovasculaire (pouls, tension artérielle, ECG).

Si les effets indésirables sont trop importants (somnolence en particulier), la dose doit être réduite de moitié.

La prise de méthadone avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central (tels que tranquillisants, sédatifs, hypnotiques) peut augmenter le risque de dépression du système nerveux central.

L'utilisation concomitante de méthadone et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès.

Par conséquent, les patients recevant des dépresseurs du système nerveux central et de la méthadone doivent être encore plus étroitement surveillés pour détecter les signes de dépression respiratoire, sédation et hypotension.

En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs devrait être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques.

Dans le cas d'une décision de prescrire la méthadone en même temps que des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

L'initiation du traitement doit être réalisée au cours d'une hospitalisation avec une prescription initiale hospitalière et 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.

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.

Ce risque est maximal durant les premiers jours après l'introduction de ZORYON®.

L'état d'équilibre est obtenu tardivement avec en particulier un risque de relargage des tissus vers le compartiment sanguin entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jour d'où une vigilance accrue pendant cette période.

Une perte de poids importante au cours du traitement doit conduire à une surveillance attentive pour déceler tout signe de surdosage qui pourrait être entraîné par un relargage soudain de la méthadone dans la circulation sanguine.

Traitement du surdosage :

- Administration d'un antagoniste des récepteurs opioïdes, tel que **la naloxone**. La longue durée d'action de la méthadone (jusqu'à 48 heures) peut nécessiter une administration répétée d'antagoniste.
- Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles.

Assurez-vous que votre équipe soit informée de ce risque de surdosage et que le patient sache reconnaître les symptômes et que les secours doivent être contactés immédiatement (15 ou 112).

2. ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET TORSADES DE POINTE

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe ont été rapportés au cours de traitements par la méthadone, principalement pour des posologies élevées (> 120 mg/j). La méthadone doit être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG. La surveillance ECG doit être réalisée chez tous les patients avant l'instauration de la méthadone, avec un autre ECG à la stabilisation de la posologie. La surveillance de l'ECG doit être poursuivie tout au long du traitement, et en particulier après chaque augmentation de posologie ou chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT.

La surveillance de l'ECG doit être poursuivie tout au long du traitement, et en particulier après chaque augmentation de posologie ou chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, c'est à-dire en cas :

- d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis),
- d'antécédents familiaux de mort subite,
- de posologie élevée, supérieure à 120 mg/j,
- de pathologie cardiaque évoluée,
- de traitements médicamenteux susceptibles de donner des torsades de pointe : antiarythmiques de classe Ia (disopyramide, hydroquinidine, quinidine), antiarythmiques de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol), certains antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine), arsénieux, cocaïne, certains macrolides (érythromycine IV, spiramycine), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol), crizotinib, délamanide, hydroxychloroquine, méquitazine, moxifloxacine, prucalopride, sulfaméthoxazole + triméthoprime, torémifène, vandétanib, vincamine IV.
- de traitements médicamenteux connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone.

3. INTOXICATIONS AVEC LA MÉTHADONE ET INGESTION ACCIDENTELLE

La dose létale de la méthadone est de l'ordre de 1 mg/kg pour les enfants et les personnes naïves ou peu dépendantes aux opioïdes.

Afin d'éviter tout risque d'ingestion accidentelle, les patients doivent être avertis de mettre les flacons ou les plaquettes thermoformées en sûreté, de ne jamais ouvrir les flacons à l'avance ou de sortir les gélules à l'avance de la plaquette thermoformée, de tenir les flacons ou les plaquettes hors de portée et de la vue des enfants et de ne pas prendre ce médicament devant les enfants.

Un service d'urgence doit être contacté immédiatement en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion.

4. DÉPENDANCE, MÉSUSAGE, UTILISATION HORS AMM, ABUS ET USAGE DÉTOURNÉ DE ZORYON®

(spécifiques à la classe thérapeutique des opioïdes)

Des dépendances physique et psychique peuvent apparaître au cours d'un traitement par méthadone, c'est-à-dire une utilisation de ZORYON® en l'absence de symptômes ou de façon non adaptée (but thérapeutique non recherché).

- La dépendance physique est induite par le fait que le corps s'est habitué à un médicament et qu'il exprime des symptômes s'il en est privé.
- La dépendance psychique, qui est spécifique d'un comportement addictif et se caractérise selon les critères diagnostiques du trouble de l'usage des opiacés du DSM-5.

L'utilisation de ZORYON® nécessite une évaluation initiale du patient vis-à-vis du risque de dépendance aux opioïdes et un suivi tout le long du traitement de celui-ci.

ABUS ET MÉSUSAGE

La méthadone est un stupéfiant qui peut donner lieu à un mésusage et un usage abusif. L'usage détourné peut entraîner des effets indésirables graves pouvant être fatals. La méthadone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles d'usage de substance, y compris d'alcool.

ZORYON® ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres types de douleur que celles d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère (comme traitement de fond).

**EN RÉSUMÉ AVANT L'INITIATION,
VÉRIFIEZ LES ÉLÉMENTS SUIVANTS :**



▶ Le patient souffre de douleurs cancéreuses	✓
▶ Le patient a eu au préalable un traitement opioïde de niveau III	✓
▶ Le patient ne présente pas de contre-indication	✓
▶ Les co-prescriptions ont été prises en compte dans le calcul de la dose	✓
▶ Le risque éventuel d'allongement du QT a été évalué	✓
▶ Le schéma de titration a été défini	✓

IV. INITIATION DU TRAITEMENT PAR ZORYON®

TITRATION

Plusieurs protocoles peuvent être utilisés pour initier un traitement par ZORYON® parmi lesquels deux protocoles ont été utilisés dans l'étude clinique ayant évalué ZORYON® (EQUIMETH2) **sans supériorité d'efficacité de l'un par rapport à l'autre.**

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

La méthadone est administrée par voie orale.

La dose unitaire de ZORYON® lors de l'initiation ne doit pas dépasser 30 mg par prise.

La posologie doit être ajustée au cas par cas en fonction de l'utilisation moyenne quotidienne d'analgésiques jusqu'à ce qu'un équilibre entre efficacité analgésique et tolérance soit atteint. L'ajustement de la posologie peut être fait toutes les 24-48 heures. Toute augmentation de posologie présente un risque de surdosage qui doit être surveillé. En cas de mauvaise tolérance d'effets indésirables, la dose suivante peut être diminuée ou les intervalles modifiés (p.ex. toutes les 8 heures ou toutes les 12 heures).

La forme gélule ou sirop sera privilégiée en fonction des possibilités de prise par le patient.

COMMENT INSTAURER ZORYON® ?

LE CHOIX DU PROTOCOLE DÉPEND DE LA SITUATION CLINIQUE DU PATIENT ET EST LAISSÉ À L'APPRECIATION DE L'EQUIPE HOSPITALIÈRE.

AUTOCONTRÔLE DE LA DOSE PAR LE PATIENT PROTOCOLE "À LA DEMANDE" (DEM)²

Equilibration par administration à la demande par le patient lui-même : pas de prise imposée par un horaire régulier et le patient ne prendra une dose que s'il a mal.

Le délai d'action rapide de la méthadone (15 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.

DÉTERMINATION DE LA DOSE D'INITIATION DE ZORYON®

Dose **unitaire**

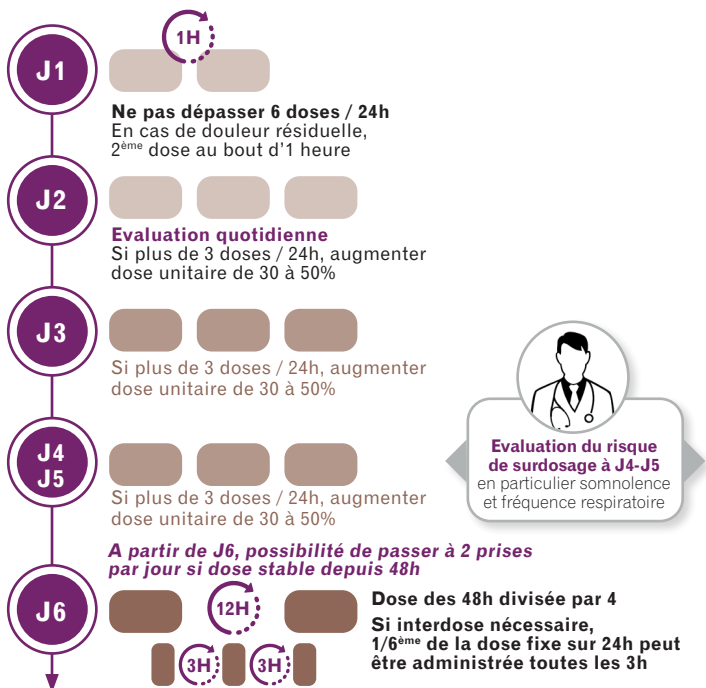
Opioïde
précédent

Morphine
Équivalent Oral
(MEO)

10%
MEO

30 mg
max
par
prise

Un calculateur en ligne est disponible pour la conversion de la posologie de l'opioïde précédent en MEO : <https://opioconvert.fr>



Poursuite du traitement avec 2 doses par jour + interdoses si nécessaire

LES DEUX PROTOCOLES UTILISÉS DANS L'ÉTUDE CLINIQUE AYANT ÉVALUÉ ZORYON® (EQUIMETH2) SONT PRÉSENTÉS ICI À TITRE INDICATIF.

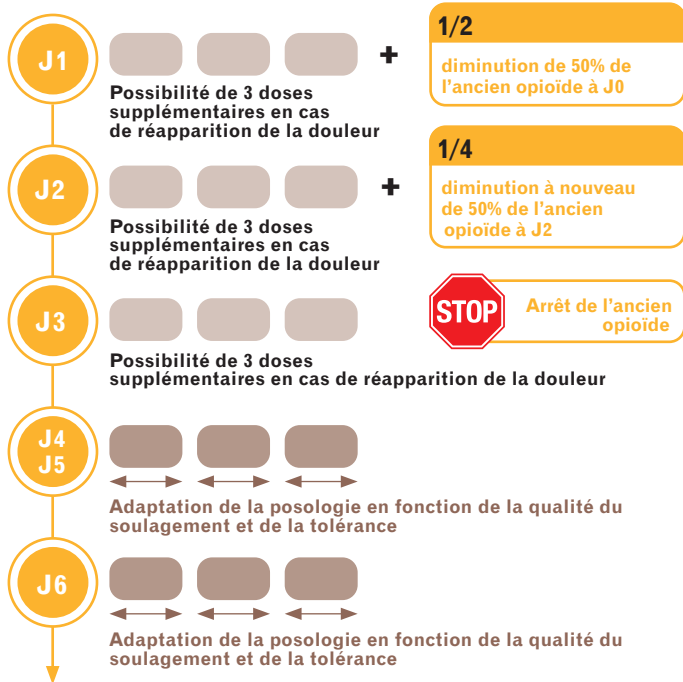
CONVERSION À DOSE FIXE AVEC CHEVAUCHEMENT AVEC LE TRAITEMENT OPIOÏDE ANTÉRIEUR (3DS)

Relais progressif pour éviter un syndrome de sevrage lié à l'arrêt de l'opioïde antérieur et pour laisser le temps à la méthadone de saturer les graisses.

DÉTERMINATION DE LA DOSE D'INITIATION DE ZORYON® (J0)

Opioïde précédent	MEO	Dose journalière		Dose unitaire	
	30-90 mg	MEO/4	1/3 MEO	30 mg max par prise	
	90-300 mg	MEO/6			
	> 300 mg	MEO/8			

Un calculateur en ligne est disponible pour la conversion de la posologie de l'opioïde précédent en MEO : <https://opioconvert.fr>



Poursuite du traitement avec 3 doses par jour



Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé :
www.signalement-sante.gouv.fr

Pour plus d'information, vous pouvez contacter le Service de Pharmacovigilance et d'Information Médicale des **Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI** joignable au **01 45 19 10 00** ou **LBR-PV-Infomed@recordati.com**

V. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Les conditions de prescription et de délivrance de ZORYON® sont les suivantes :

- **Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.**
- Stupéfiant : prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance dite sécurisée).
- Prescription **limitée à 28 jours** avec délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut néanmoins préciser, sur l'ordonnance, la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement.
- La délivrance est effectuée par une pharmacie de ville.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.



CONDITIONNEMENTS SECURISES

Le blister de ZORYON® a été adapté afin de minimiser le risque d'ingestion accidentelle, en particulier chez l'enfant. Le blister des gélules est sécurisé.

1



2



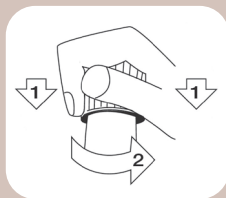
3



4



Les flacons unidoses de ZORYON® unidoses sont munis d'un bouchon de sécurité et s'ouvrent tel que le schéma l'indique en s'appuyant sur un plan dur.



VI. SUIVI DU TRAITEMENT

Après stabilisation du patient, le relais du traitement peut être réalisé par un médecin traitant.

Une attention toute particulière doit être suivie concernant les interactions médicamenteuses qui peuvent conduire à des surdosages, des dépressions respiratoires et ou à des torsades de pointe.

• A LA SORTIE DU PATIENT, VÉRIFIEZ LES ÉLÉMENTS SUIVANTS :

▶ Les doses de ZORYON® sont stables et la douleur est bien contrôlée.	✓
▶ Le patient (et son entourage)	
- a pris connaissance de la brochure patient.	✓
- est formé à l'ouverture des flacons/blisters sécurisés.	✓
- est informé des risques vitaux encourus en cas de prise par un patient naïf et en particulier un enfant et de la nécessité de conserver ZORYON® en dehors de la vue et de la portée des enfants.	✓
▶ Le patient et son entourage sont informés des signes de surdosage de ZORYON® et de la nécessité de demander une aide médicale immédiate (appeler les secours 15 ou 112).	✓
▶ Le patient et son entourage connaissent la disponibilité d'un antidote au surdosage : la naloxone.	✓
▶ Le patient et son entourage sont informés des risques cardiaques et de la nécessité d'un suivi régulier ECG.	✓
▶ Les médecins référents du patient sont informés de la mise en route d'un traitement par ZORYON® chez leur patient et des modalités de surveillance.	✓

• ARRÊT DU TRAITEMENT

Comme tout traitement analgésique opioïde, le traitement par ZORYON® doit être arrêté progressivement afin d'éviter les symptômes de sevrage.

ANNEXE 1 : GRILLE DE SUIVI

Date : ____/____/____

Jour de titration : J ____

HOPITAL :	GRILLE DE SURVEILLANCE PENDANT LA TITRATION DE ZORYON®
ETIQUETTE	SERVICE :

OPIOIDE A REMPLACER	ZORYON®
NOM	EQUIVALENT MEO A JO
DOSE PAR PRISE	SCHEMA DE TITRATION
	Autocontrôle <input type="checkbox"/> Dose Fixe <input type="checkbox"/>
DOSE MAXIMUM	DOSE PAR PRISE
	Posologie
	Nombre de prises
	INTERDOSES
	Posologie
	Nombre maximum
	Intervalle de sécurité

ANNEXE 2 : ECHELLE DE SEDATION DE RUDKIN

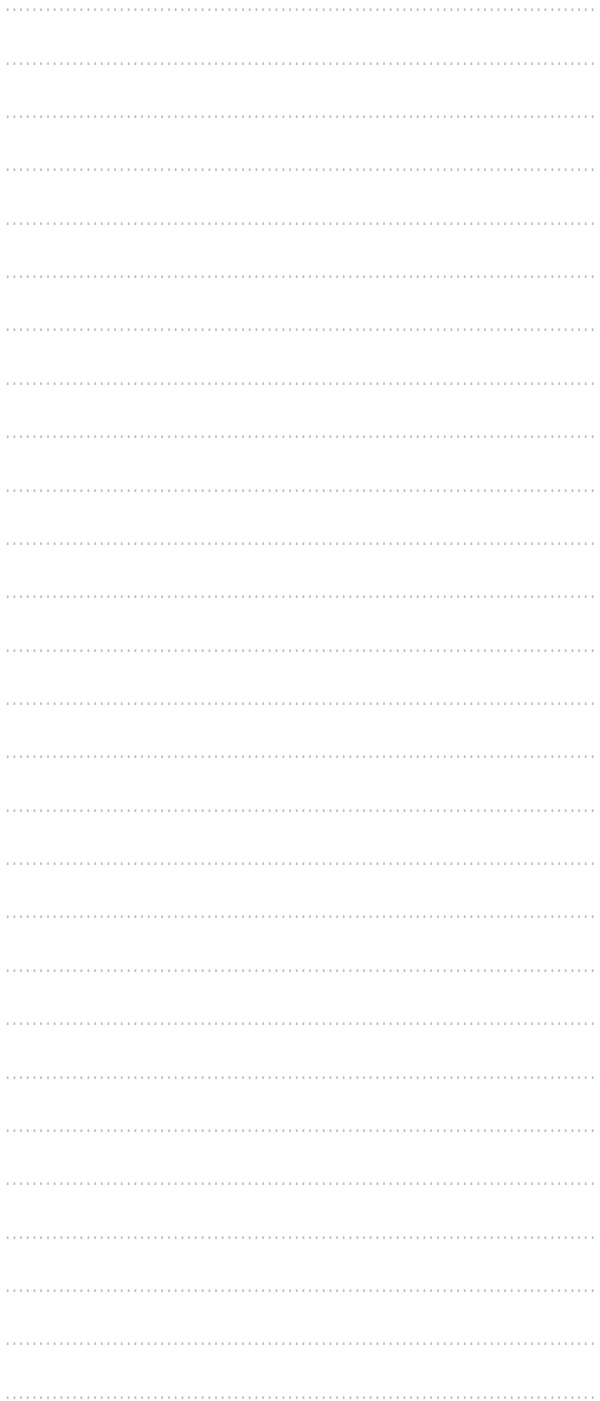
SCORE	ETAT DU PATIENT	
1	Eveillé, orienté	<input type="checkbox"/>
2	Somnolent	<input type="checkbox"/>
3	Yeux fermés, répondant à l'appel	<input type="checkbox"/>
4	Yeux fermés, répondant à une stimulation tactile légère*	<input type="checkbox"/>
5	Yeux fermés, ne répondant pas à une stimulation tactile légère*	<input type="checkbox"/>

*Pincement ferme, mais non douloureux, du lobe de l'oreille.

HEURE	__ : __	__ : __	__ : __
DOULEUR EVA/EN			
ACCÈS DOULOUREUX PAROXYSTIQUES NOMBRE/HEURE			
PRESSIION ARTÉRIELLE			
FRÉQUENCE CARDIAQUE			
FRÉQUENCE RESPIRATOIRE			
SCORE DE RUDKIN*			
TRAITEMENT ZORYON® (SI OUI, DOSE REÇUE)			
TRAITEMENT ADJUVANT - NOM - DOSE - HEURE			

NOTES

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



Des informations détaillées sur ZORYON® sont disponibles sur la base de données publique des médicaments : <http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Vous pouvez contacter le Service de Pharmacovigilance et d'Information Médicale des



LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI



Tél : 01 45 19 10 00
LBR-PV-Infomed@recordati.com