

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS SUR LES MÉDICAMENTS DESTINÉS
AUX PATIENTS

^NMETADOL^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de méthadone
1, 5, 10 et 25 mg

Solution orale de chlorhydrate de méthadone USP
1 mg/mL

Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP
10 mg/mL

Analgésique opioïde

Laboratoires Paladin
100, boul. Alexis Nihon, bureau 600
Saint-Laurent (QC), Canada
H4M 2P2

Date de révision :
25 février 2021
Version : 14.0

Numéro de contrôle de la présentation : 241772
^{MD} Marque déposée de Paladin Labs Inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATION.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	27
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
TOXICOLOGIE	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT.....	39

N METADOL^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de méthadone
Solution orale de chlorhydrate de méthadone USP
Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 1, 5, 10 et 25 mg	Cellulose microcristalline, lactose, méglumine, stéarate de magnésium, laque FD&C bleu n°1 (1 et 10 mg), laque FD&C jaune n°6 (5 mg) et laque d'aluminium D&C jaune n°10 (10 mg).
Orale	Solution 1mg/mL	Acide citrique, benzoate de sodium, cyclamate de sodium, dextrose, eau, glycérine, méthylparabène et polyéthylèneglycol.
Orale	Concentré 10mg/mL	Acide citrique, benzoate de sodium, cyclamate de sodium, dextrose, eau, glycérine et propylène glycol.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

L'emploi de METADOL (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution orale et en concentré oral) est indiqué dans le soulagement de la douleur intense. En général, METADOL ne doit pas être utilisé pour ses propriétés analgésiques chez le patient qui n'a jamais été exposé aux narcotiques auparavant.

Gériatrie (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de METADOL chez les patients de 65 ans et plus n'ont pas été établies. En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale se situe normalement dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, compte tenu de la fréquence accrue d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres pharmacothérapies (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de METADOL n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser METADOL chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la substance active, le chlorhydrate de méthadone, aux autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (p. ex., occlusion intestinale ou sténose) ou toute affection/condition qui a des répercussions sur le transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).
- Patients atteints d'un syndrome abdominal aigu soupçonné (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë).
- Patients ayant une douleur légère, intermittente ou de courte durée qui peut être soulagée par d'autres analgésiques.
- Pour la prise en charge de la douleur aiguë.
- Patients atteints d'un asthme bronchique aigu ou sévère, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, une élévation du taux sanguin de dioxyde de carbone ou un cœur pulmonaire.
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de délire alcoolique ou de troubles convulsifs.
- Patients présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou un traumatisme crânien.
- Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours).
- Chez les femmes qui allaitent, qui sont enceintes ou qui sont en cours de travail et d'accouchement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Chez les patients atteints de diarrhée liée à la colite pseudo-membraneuse secondaire à l'emploi d'antibiotiques de la famille des céphalosporines, des lincomycines (pouvant inclure la clindamycine pour usage topique) ou des pénicillines, ou de diarrhée causée par un empoisonnement alimentaire jusqu'à ce que les toxines en cause aient été éliminées des voies digestives.
- Chez les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mise en garde : CE MÉDICAMENT PEUT CRÉER UNE DÉPENDANCE.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

METADOL (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution orale et concentré oral) ne s'administre que par voie orale. Ne pas injecter cette préparation. Il est recommandé de distribuer les comprimés, la solution orale ou le concentré oral de METADOL dans des contenants à l'épreuve des enfants et de conserver ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie afin d'éviter une ingestion accidentelle.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions relatives à l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus d'opioïdes et de mauvaise utilisation, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, METADOL ne doit être administré qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne conviennent pas pour soulager efficacement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

METADOL pose un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation qui peut entraîner une surdose et la mort. Les risques pour chaque patient doivent être évalués avant que METADOL soit prescrit. Tous les patients doivent par ailleurs faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler l'apparition de ces comportements ou affections (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il convient de prendre des mesures de sécurité appropriées afin de protéger les inventaires de méthadone d'un éventuel détournement. METADOL doit être conservé dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut apparaître avec l'utilisation de METADOL. Les enfants exposés *in utero* ou par le biais du lait maternel risquent de subir une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital après l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent être surveillés en ce qui concerne l'apparition d'une dépression respiratoire, en particulier durant l'initiation du traitement avec METADOL ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés de METADOL doivent être avalés entiers. Le fait de les couper, de les casser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre peut accélérer la libération du médicament et se traduire par l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate de méthadone entraînant des événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il faut également expliquer aux patients les risques associés à la prise d'opioïdes, notamment le risque de surdose mortelle.

La dépression respiratoire est le principal risque associé à la prise de chlorhydrate de méthadone. Le pic des effets dépresseurs de la méthadone sur la fonction respiratoire est généralement retardé. Cette caractéristique peut contribuer à la survenue d'une surdose iatrogène, en particulier pendant l'instauration du traitement et l'ajustement posologique.

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie grave (torsades de pointes) ont été observés pendant le traitement par la méthadone. La plupart de ces manifestations sont survenues surtout chez les patients prenant plusieurs fortes doses de méthadone chaque jour contre la douleur, mais elles ont également été signalées chez certains patients

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

recevant les doses généralement administrées dans le cadre du traitement d'entretien d'une toxicomanie opiacée.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle d'une quantité aussi petite qu'une dose de METADOL, en particulier par les enfants, peut provoquer une surdose fatale de chlorhydrate de méthadone (des instructions concernant l'élimination appropriée figurent dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez les nouveau-nés

Une utilisation prolongée de METADOL par la mère au cours de la grossesse peut conduire à l'apparition d'un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, une affection qui peut être mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

La prise concomitante d'alcool et de METADOL doit être évitée, parce qu'elle peut entraîner des effets additifs dangereux suite à une élévation du taux plasmatique de chlorhydrate de méthadone, qui peut se traduire par un surdosage, des troubles graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques liés à l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Réserver la prescription concomitante de METADOL et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

Généralités

Le chlorhydrate de méthadone est un opioïde de synthèse, donc une substance contrôlée listée à l'annexe I en vertu de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* (LRDS).

Les patients devraient être avisés de ne pas donner METADOL (chlorhydrate de méthadone) à une personne autre que le patient pour lequel le médicament a été prescrit car cette utilisation inappropriée pourrait entraîner de graves répercussions médicales, y compris la

mort. METADOL doit être conservé dans un lieu sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

METADOL doit uniquement être prescrit par des personnes expérimentées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes des opioïdes.

Les patients doivent être avisés de ne pas consommer d'alcool lorsqu'ils prennent METADOL, car l'alcool peut augmenter le risque d'événements indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation additionnelle de la dose de chlorhydrate de méthadone peut survenir à des doses particulièrement élevées. Une réduction de la dose de chlorhydrate de méthadone ou une substitution par un autre opioïde peut être nécessaire.

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, METADOL présente un potentiel d'abus et de mésusage qui peut se traduire par un surdosage et entraîner la mort. METADOL doit donc être prescrit et utilisé avec précaution.

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie chez les patients avant de leur prescrire des opioïdes. Il faut aussi systématiquement surveiller les signes d'abus et de mauvaise utilisation chez les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes tels que METADOL doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque d'abus, de toxicomanie ou de détournement ne doivent pas faire obstacle à une prise en charge efficace de la douleur.

METADOL est destiné à une utilisation par voie orale uniquement. Les comprimés doivent être avalés entiers et non être mastiqués ou écrasés. L'abus de formes posologiques à prendre par voie orale devrait entraîner des événements indésirables graves, y compris la mort.

La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes μ dont le risque d'abus s'apparente à celui de la morphine. **Il s'agit d'une substance contrôlée listée dans l'annexe I de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances (LRDS).** La méthadone, tout comme la morphine et les autres opioïdes utilisés à des fins analgésiques, peut être toxicomanogène et faire l'objet de détournement.

Cancérogénicité et mutagénicité

Consulter la section **TOXICOLOGIE**.

Effets cardiovasculaires

L'administration de la méthadone peut se solder par une grave hypotension chez les patients incapables de maintenir une pression sanguine suffisante en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux. Il faut surveiller chez ces patients l'apparition de signes d'hypotension à

la suite de l'administration de la dose de départ ou d'une augmentation graduelle de la dose de METADOL.

Effets sur la conduction cardiaque : Des études de laboratoire *in vivo* et *in vitro* ont démontré que la méthadone inhibe les canaux potassiques cardiaques et allonge l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie grave (torsades de pointes) ont été observés lors de la prise de méthadone. Ces manifestations semblent plus fréquentes lors de la prise de fortes doses (> 200 mg/jour), sans toutefois s'y limiter. Elles surviennent surtout chez les patients prenant plusieurs fortes doses de méthadone chaque jour contre la douleur, mais on les a également observées chez certains patients recevant les doses généralement administrées dans le cadre du traitement d'entretien d'une toxicomanie opiacée.

Des précautions particulières s'imposent chez les patients déjà exposés à l'allongement de l'intervalle QT (p. ex. en présence d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie ou de prise concomitante de diurétiques). Une surveillance étroite s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'anomalies de la conduction cardiaque ou qui prennent des médicaments altérant cette dernière, ainsi que chez ceux dont l'anamnèse ou l'examen physique évoquent un risque accru de dysrythmie. On a également signalé des cas d'allongement de l'intervalle QT chez des patients n'ayant pas d'antécédents de troubles cardiaques traités par de fortes doses de méthadone. La survenue de l'allongement de l'intervalle QT pendant un traitement par la méthadone commande l'évaluation des facteurs de risque modifiables, comme la prise concomitante de médicaments agissant sur le cœur, pouvant provoquer des anomalies électrolytiques ou pouvant inhiber le métabolisme de la méthadone. Si l'emploi de la méthadone est envisagé pour le soulagement de la douleur, il convient de soupeser le risque d'allongement de l'intervalle QT et de dysrythmies, les bienfaits d'une analgésie suffisante et la possibilité de recourir à un autre traitement.

L'administration de méthadone contre la douleur aiguë ou chronique ne doit être amorcée que si les bienfaits analgésiques ou palliatifs du traitement l'emportent sur le risque d'allongement de l'intervalle QT associé à la prise de fortes doses de méthadone.

L'utilisation de méthadone chez les patients présentant déjà un allongement de l'intervalle QT n'a pas fait l'objet d'études systématiques.

Il faut soupeser les risques et les bienfaits du traitement par la méthadone chez chaque patient, en procédant à l'évaluation du tableau clinique actuel ainsi qu'à une anamnèse complète. Chez les patients fortement exposés aux complications cardiaques, il faut procéder à une surveillance étroite des paramètres cardiovasculaires afin de repérer tout allongement de l'intervalle QT ou toute dysrythmie.

Le patient qui éprouve des symptômes évoquant une arythmie (p. ex., palpitations, étourdissements, sensation de tête légère ou syncope) pendant la prise de METADOL doit obtenir sans délai des soins médicaux.

À l'instar des autres opioïdes, METADOL peut provoquer une hypotension orthostatique chez le patient ambulatoire.

L'utilisation de METADOL chez les patients en état de choc circulatoire doit être évitée, car le médicament peut causer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la pression artérielle.

Dépendance/Tolérance

Comme c'est le cas avec les autres opioïdes, l'administration répétée de METADOL peut créer une tolérance et une dépendance physique. Elle est également associée à un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat d'une neuroadaptation des récepteurs opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde, et de ce fait, sont à distinguer de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique, qui peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, ne sont pas en soi des signes de toxicomanie ni d'abus.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent graduellement cesser de prendre le médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour atténuer la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après une interruption soudaine des doses ou à la suite de l'administration d'un antagoniste des opioïdes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**). Les symptômes pouvant se manifester à la suite de l'arrêt soudain de la prise d'un analgésique opioïde comprennent notamment les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, la difficulté à dormir, l'augmentation anormale de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**).

Tolérance croisée partielle entre la méthadone et d'autres narcotiques : Les patients qui présentent une tolérance à d'autres narcotiques peuvent présenter une tolérance partielle à la méthadone. Ce phénomène est particulièrement susceptible de survenir chez les patients qui passent à la méthadone après avoir présenté une tolérance à d'autres agonistes des récepteurs opioïdes μ , et vient compliquer la détermination de la dose du nouvel agent. Des décès ont été signalés lors du passage à la méthadone après un traitement prolongé par de fortes doses d'autres agonistes opioïdes. Il est donc essentiel de comprendre les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone lorsque celle-ci vient remplacer un autre narcotique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets respiratoires; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Un haut degré de tolérance aux opioïdes n'élimine pas la possibilité de subir des effets toxiques de la méthadone.

Utilisation dans le cadre d'une toxicomanie attribuable à un médicament ou à l'alcool

METADOL est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement des toxicomanies n'a pas été autorisée. Il convient de l'administrer à des personnes ayant une dépendance à un médicament ou à l'alcool, en dépendance active ou en rémission, pour un soulagement de la douleur nécessitant un analgésique opioïde.

Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme courent un risque accru de présenter une dépendance à METADOL, à moins d'en faire une utilisation extrêmement prudente et consciencieuse.

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne liée à la prise d'opioïdes ont été signalés, la plupart du temps à la suite d'un usage de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et des symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, les étourdissements et une tension artérielle basse. Si l'on soupçonne une insuffisance surrénalienne, il faut confirmer le diagnostic dès que possible au moyen d'épreuves de laboratoire. Si l'insuffisance surrénalienne est confirmée, il faut la traiter par l'administration de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Il faut sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce que la fonction surrénalienne soit rétablie. L'administration d'autres opioïdes peut être tentée, car des cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne ont été rapportés. Les renseignements disponibles ne permettent pas de déterminer s'il y a des opioïdes qui sont plus susceptibles que d'autres de causer une insuffisance surrénalienne.

Effets gastro-intestinaux

Il a été établi que la méthadone et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent le transit intestinal. L'administration de chlorhydrate de méthadone ou d'autres stupéfiants peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Chez le nouveau-né, le syndrome de sevrage aux opioïdes se manifeste par les signes suivants : irritabilité, hyperactivité et sommeil anormal, pleurs aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Chez le nouveau-né, l'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage aux opioïdes varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment de la dernière utilisation par la mère et la dernière quantité utilisée, et la vitesse d'élimination de l'opioïde du nouveau-né.

L'utilisation de METADOL pour induire l'analgésie est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets neurologiques :

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool): METADOL devrait être utilisé avec prudence et à une dose réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques qui agissent sur le système nerveux central et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une profonde sédation, le coma ou la mort peuvent en résulter.

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similarité de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres déprimeurs du SNC avec des analgésiques opioïdes comporte un risque similaire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si un médecin prend la décision d'administrer une benzodiazépine ou un autre déprimeur du SNC conjointement avec un analgésique opioïde, il doit prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre déprimeur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence de traitement concomitant par un opioïde et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà une benzodiazépine ou un autre déprimeur du SNC, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde, et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque METADOL est utilisé conjointement avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine tant que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou d'un autre déprimeur du SNC n'ont pas été déterminés. Il faut dépister les patients exposés à un risque de toxicomanie, d'usage abusif ou de mésusage d'opioïdes, et les mettre en garde contre le risque de surdose et de décès associés à l'utilisation conjointe de déprimeurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

METADOL ne doit pas être pris avec de l'alcool, puisque cette combinaison peut accroître la probabilité d'effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense antagonise les effets déprimeurs subjectifs et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique: La toxicité sérotoninergique, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une condition potentiellement mortelle et a été rapportée avec l'utilisation de la méthadone, incluant METADOL, en particulier lors d'une utilisation concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (par exemple tachycardie ou bouffées vasomotrices) et un état mental altéré (par exemple anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des éléments suivant est observé:

- clonus spontané
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- tremblements et hyperréflexie

- hypertonie et température corporelle supérieure à 38°C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Si un traitement concomitant par METADOL et d'autres médicaments sérotoninergiques est cliniquement justifié, il est conseillé d'observer le patient soigneusement, en particulier lors de l'initiation du traitement et des augmentations de dose (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, il faut envisager l'arrêt des médicaments sérotoninergiques.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs sur la fonction respiratoire du chlorhydrate de méthadone, et la capacité d'augmenter la pression exercée par le liquide cébrospinal peuvent être considérablement augmentés en présence d'une blessure à la tête, d'autres lésions intracrâniennes ou d'une hypertension intracrânienne pré-existante. Par ailleurs, la méthadone peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Chez ces patients, le chlorhydrate de méthadone doit être utilisé avec la plus grande précaution et uniquement s'il est jugé essentiel (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Dysfonctionnement psychomoteur

METADOL peut altérer les aptitudes mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de certaines activités potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machinerie. Les patients doivent en être avisés. Ils doivent aussi être mis au courant des effets combinés de l'administration de la méthadone avec d'autres dépresseurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la phénothiazine, un sédatif ou un hypnotique, et l'alcool.

Effets respiratoires

Dépression respiratoire : L'utilisation d'opioïdes entraîne une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle, même lorsque ceux-ci sont pris conformément aux recommandations. La dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes, lorsqu'elle n'est pas immédiatement décelée et traitée, peut se solder par un arrêt respiratoire et la mort. Le traitement de la dépression respiratoire peut inclure les éléments suivants : surveillance étroite, mesures de soutien et recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. La méthadone doit être utilisée avec extrême prudence chez les patients dont le volume de réserve est considérablement réduit, ayant une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Le passage abrupt d'un autre opioïde à la méthadone comporte un risque notable de dépression respiratoire. Il convient donc d'entreprendre avec prudence la conversion à la méthadone.

La dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir à n'importe quel moment au cours de l'utilisation de METADOL, mais le risque est le plus élevé au moment de l'amorce du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut donc surveiller étroitement tout signe de dépression respiratoire chez les patients lorsqu'on démarre le traitement avec METADOL et à la suite d'une augmentation de la dose.

La dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus fréquente chez les personnes âgées, les patients cachectiques ou affaiblis, car leur pharmacocinétique ou leur clairance peut être modifiée par rapport à celle de patients plus jeunes et en bonne santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, une administration et un ajustement posologique adéquats de METADOL sont essentiels (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le fait de surestimer la dose de METADOL lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre peut induire une surdose fatale lors de l'administration de la première dose. Chez ces patients, le recours à un analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible (consulter **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes à risques particuliers et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Apnée du sommeil : Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil tels que des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris une hypoxie liée au sommeil). Le risque d'ACS augmente en fonction de la dose d'opioïde utilisée. Il faut évaluer les patients sur une base continue pour surveiller l'apparition d'une nouvelle apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante. Dans de tels cas, la réduction ou l'arrêt du traitement aux opioïdes doit être considéré si cela est approprié, en respectant les meilleures pratiques de réduction progressive des opioïdes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance**).

Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique : Il faut employer METADOL avec une extrême prudence chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance ou d'un cœur pulmonaire et chez les patients présentant un volume de réserve considérablement réduit (entre autres : asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, cœur pulmonaire, obésité grave, syndrome d'apnée du sommeil, myxœdème, cyphoscoliose, dépression du SNC ou coma), une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'amorce du traitement et lors de la titration par METADOL. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de METADOL peuvent inhiber la commande ventilatoire tout en faisant augmenter la résistance des voies aériennes jusqu'à l'apnée. Chez ces patients, la surveillance et le recours à un autre analgésique non opioïde doivent être envisagés, dans la mesure du possible et METADOL ne doit être utilisé qu'à la dose minimale efficace, et ce, sous surveillance médicale étroite. L'utilisation de METADOL est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une obstruction chronique des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution du taux des hormones sexuelles et à des symptômes tels qu'une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou une infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience post-commercialisation**).

Populations particulières

Groupes à risques particuliers : Lorsqu'elle est administrée selon un schéma à dose fixe, la méthadone peut avoir un faible indice thérapeutique chez certains patients, surtout si ces derniers prennent d'autres médicaments. Ainsi, elle ne doit être utilisée que si les avantages de l'analgésie opiacée l'emportent sur les éventuels risques d'anomalies de la conduction cardiaque, de dépression respiratoire, d'altération de la fonction cognitive et d'hypotension orthostatique.

Il faut administrer METADOL (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution orale et en concentré oral) avec prudence et en réduisant la dose de départ chez certains patients, comme la personne âgée ou affaiblie et le patient atteint d'insuffisance hépatique ou rénale grave, d'hypothyroïdie, de maladie d'Addison, de myxoedème, de psychose toxique, d'hypertrophie prostatique ou de constriction de l'urètre; le patient qui présente une sensibilité aux dépresseurs du système nerveux central, par exemple en raison d'une maladie cardiovasculaire, pulmonaire, rénale ou hépatique; et le patient atteint de comorbidités ou prenant des médicaments pouvant le prédisposer à la dysrythmie. Il convient d'observer les précautions usuelles relativement à l'administration parentérale d'opioïdes et de demeurer toujours conscient du risque de dépression respiratoire.

Femmes enceintes : Aucune étude contrôlée portant sur l'utilisation de la méthadone chez la femme enceinte n'a été conduite. METADOL traverse la barrière placentaire et est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut occasionner des troubles respiratoires et signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, tout comme le syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, peut être potentiellement mortel (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né**).

Des études ont montré que l'exposition à la méthadone est associée à une augmentation du risque que le bébé soit très prématuré (moins de 32 semaines de gestation), qu'il ait une petite taille pour son âge gestationnel (inférieure au 10^e percentile), qu'il soit admis au service de néonatalité et qu'il reçoive un diagnostic d'anomalie congénitale majeure.

Plusieurs études tendent à démontrer que l'exposition à la méthadone *in utero* diminue le poids foetal, de même que le poids, la taille et/ou le périmètre crânien à la naissance comparativement aux bébés témoins. De plus, il a été suggéré que les nouveau-nés exposés *in utero* à la méthadone courent un risque plus élevé de présenter des troubles de développement neurologique et neuropsychologiques, ainsi que des anomalies visuelles (voir section ci-dessous, **Croissance et développement du nouveau-né**).

Des informations supplémentaires sur les risques potentiels de la méthadone en cas d'exposition prénatale aux opioïdes peuvent être obtenues à partir de données sur des animaux (voir Partie II de la monographie de produit, **TOXICOLOGIE; Tératogénicité**).

Travail, accouchement et allaitement : Puisque la méthadone a une longue durée d'action, peut traverser la barrière placentaire et est excrétée dans la salive, le lait maternel, le liquide amniotique et le plasma du cordon ombilical, METADOL est contre-indiqué pour l'analgésie obstétricale pendant le travail, l'accouchement et pendant l'allaitement. Comme c'est le cas avec tous les opioïdes, l'administration de méthadone à la mère peu avant l'accouchement peut entraîner un certain degré de dépression respiratoire chez le nourrisson, surtout si la dose est forte. La naloxone, un médicament qui contrecarre les effets des opioïdes, doit être facilement accessible si METADOL est utilisé dans cette population. Des cas de décès, en lien avec la méthadone, ont été rapportés chez des enfants de moins d'un an qui avaient été exposés à travers le lait maternel.

Les femmes traitées à la méthadone, qui allaitent déjà, devraient être conseillées de sevrer progressivement l'allaitement afin de prévenir le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né. Les mères traitées à la méthadone qui envisagent d'allaiter un nourrisson naif aux opioïdes doivent être informées de la présence de méthadone dans le lait maternel.

Croissance et développement du nouveau-né : L'exposition prénatale, *in utero*, aux opioïdes peut entraîner le développement, potentiellement fatal, du syndrome de sevrage néonatal (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes**).

Les données divergent pour ce qui est de l'accroissement du risque de mort subite du nourrisson (MSN) chez les bébés nés de mères ayant reçu de la méthadone pendant leur grossesse.

L'exposition prénatale aux opioïdes, y compris à la méthadone, peut potentiellement avoir un effet sur le système visuel et le développement du cerveau.

Des performances inférieures aux tests de fonction cognitive et des anomalies neurodéveloppementales ont été observées dans certaines études, mais non dans la totalité. Il a été démontré que les enfants présentaient des déficits légers, mais persistants, aux tests psychométriques et comportementaux. On ne sait pas si ces différences sont attribuables aux effets directs de l'exposition à la méthadone *in utero*, à des effets indirects reliés aux facteurs de risque génétiques et environnementaux ou aux conséquences d'une naissance prématurée.

Anomalies ophtalmiques : Les nouveau-nés exposés à la méthadone avant la naissance courent le risque de développer une variété de troubles visuels dont les causes sous-jacentes n'ont pas été établies. Les anomalies ophtalmiques observées comprennent : acuité visuelle réduite, nystagmus, retard de la maturation de la vision, strabisme, trouble de réfraction et altération cérébrale de la vision. Les nourrissons présentant un syndrome de sevrage suffisamment grave pour nécessiter une pharmacothérapie pourraient courir un risque accru de nystagmus. Des retards de développement de la vision ont également été signalés. L'exposition aux opioïdes (y compris la méthadone) pendant la gestation pourrait entraîner une altération permanente de la vision et un nystagmus.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de METADOL n'ont pas été évaluées dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'utilisation de METADOL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale, qui doit normalement se situer dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, peut être augmentée graduellement, compte tenu de la fréquence plus grande d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et États pathologiques, Gériatrie**).

Patients ayant une insuffisance hépatique : L'emploi de la méthadone chez l'insuffisant hépatique n'a pas fait l'objet d'études approfondies. La méthadone est métabolisée dans le foie; en présence d'insuffisance hépatique, le médicament risque de s'accumuler après l'administration de doses répétées.

Patients ayant une insuffisance rénale : L'emploi de la méthadone chez l'insuffisant rénal n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables METADOL sont semblables à ceux d'autres analgésiques opioïdes, et sont le prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments.

Les principaux risques liés à l'emploi de la méthadone sont la dépression respiratoire, la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, une hypotension systémique. Des cas d'arrêt respiratoire, de choc, d'arrêt cardiaque et de décès ont été observés.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés de METADOL comprennent la sensation de tête légère, les étourdissements, la sédation, les nausées, les vomissements et la sudation. Ces effets semblent plus importants chez le patient ambulatoire et celui qui ne souffre pas de douleur intense. Chez de tels patients, l'administration de doses plus faibles est conseillée.

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes naïves aux opioïdes. La sédation pourrait notamment s'expliquer par le fait que les patients ont souvent besoin de récupérer en raison de la fatigue prolongée qui fait suite au soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas grave, ils ne nécessiteront pas de traitement, mais plutôt d'un réconfort. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et d'autres causes doivent être examinées. Certaines des causes possibles sont les suivantes : médicament ayant un effet déprimeur sur le SNC administré en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, il faut faire preuve de vigilance lorsqu'on l'augmente de nouveau après trois à quatre jours, car, manifestement, la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être attribuables à une hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent s'atténuer lorsque le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : La nausée est un effet indésirable courant à la suite de l'amorce du traitement par des analgésiques opioïdes, et on croit qu'elle est induite par l'activation d'une zone stimulant des chimiorécepteurs, par la stimulation de l'appareil vestibulaire et par une vidange gastrique plus lente. La fréquence des nausées diminue lorsque le traitement par les analgésiques opioïdes est continu. Lorsqu'on entame un traitement par un opioïde dans le but de soulager la douleur chronique, on doit envisager systématiquement de prescrire un antiémétique. Chez le patient atteint d'un cancer, l'évaluation des nausées devrait comprendre les causes telles que la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments émétisants. Les nausées qui persistent malgré une réduction de la dose peuvent être attribuables à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents gastro-intestinaux procinétiques.

Constipation : Pratiquement tous les patients sont constipés à la suite de la prise d'opioïdes en continu. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou les personnes alitées, un fécalome peut apparaître. Il est crucial d'en aviser les patients et de mettre en place une prise en charge de l'élimination intestinale au début d'un traitement au long cours par des opioïdes. Il convient d'utiliser des laxatifs stimulants, des laxatifs émoullissants et d'autres mesures appropriées, le cas échéant. Comme le fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant le traitement initial de la diarrhée.

Les autres réactions indésirables signalées chez des patients prenant de la méthadone comprennent les suivantes :

Organisme entier : asthénie (faiblesse), œdème, céphalées

Système cardiovasculaire : arythmies, rythmes bigéminés, bradycardie, extrasystoles, tachycardie, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, anomalies à l'ECG, allongement de l'intervalle QT, inversion de l'onde T, cardiomyopathie, bouffées vasomotrices, insuffisance cardiaque, hypotension, palpitations, phlébite, syncope

Appareil digestif : douleur abdominale, anorexie, spasme du tractus biliaire, constipation, xérostomie, glossite

Métabolisme et nutrition : hypokaliémie, hypomagnésémie, gain pondéral

Système nerveux : agitation, confusion, convulsions, désorientation, dysphorie, euphorie, insomnie

Oculaire : troubles visuels

Appareil respiratoire : œdème pulmonaire

Organes des sens : troubles visuels

Appareil urogénital : effet antidiurétique, aménorrhée, rétention urinaire, retard de la miction, baisse de la libido et/ou de la virilité

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux : des cas de thrombocytopenie réversibles ont été signalés chez des patients atteints d'hépatite chronique.

Expérience post-commercialisation

Déficiência androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique, entraînant une déficiência androgénique qui peut se manifester par une faible libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle causal que jouent les opioïdes dans l'apparition du syndrome clinique d'hypogonadisme demeure inconnu car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au mode de vie qui peuvent influencer sur les taux d'hormones gonadiques n'ont pas été adéquatement contrôlés dans le cadre des études menées à ce jour. Les patients qui présentent des symptômes de déficiência androgénique doivent subir des épreuves de laboratoire.

Troubles du système nerveux: Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : En raison d'un effet pharmacologique cumulatif, l'administration concomitante de benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central (p. ex. autres opioïdes, sédatifs, hypnotiques, anesthésiques généraux, antipsychotiques, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, antidépresseurs, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêta-bloquants, augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de mort. Une prescription simultanée de ces médicaments ne doit être faite que pour des patients chez qui les autres traitements se révèlent inefficaces. La durée et les doses doivent être réduites au minimum. Les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe de dépression respiratoire et de sédation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) et Troubles psychomoteurs**). METADOL ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car le risque d'effets indésirables dangereux peut s'en trouver augmenté.

Interactions médicament-médicament

Antirétroviraux :

Névirapine : D'après ce que l'on sait du métabolisme de la méthadone, la névirapine pourrait abaisser les concentrations plasmatiques de cette dernière en augmentant son métabolisme hépatique. On a observé un syndrome de sevrage opiacé chez le patient traité simultanément à la névirapine et à la méthadone. S'il faut amorcer l'administration de névirapine chez un patient recevant un traitement d'entretien à la méthadone, on doit surveiller l'apparition de tout signe de sevrage et ajuster la dose de méthadone en conséquence.

Efavirenz : Chez le patient infecté par le VIH recevant un traitement d'entretien à la méthadone, l'administration d'efavirenz a provoqué une baisse des concentrations plasmatiques de méthadone, laquelle s'est accompagnée de signes de sevrage opiacé et a nécessité l'augmentation de la dose de méthadone.

Ritonavir et ritonavir/lopinavir : On a observé une baisse des concentrations plasmatiques de méthadone après l'administration de ritonavir seul ou de l'association ritonavir/lopinavir. Cependant, cette baisse ne s'est pas toujours accompagnée de symptômes de sevrage. La méthadone doit être administrée avec prudence aux patients qui reçoivent un traitement à base de ritonavir ainsi que d'autres médicaments qui abaissent les concentrations plasmatiques de méthadone.

Zidovudine : Des données expérimentales permettent de croire que la méthadone fait augmenter l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) de la zidovudine, phénomène pouvant s'accompagner d'effets toxiques.

Didanosine et stavudine : Des données expérimentales permettent de croire que la méthadone fait diminuer l'ASC et les concentrations de pointe de la didanosine et, dans une moindre mesure, de la stavudine. La disposition de la méthadone n'a pas été altérée de façon marquée.

Inhibiteurs du cytochrome P450 : Comme le métabolisme de la méthadone est assuré par l'isoenzyme CYP3A4, l'administration concomitante de médicaments inhibant l'activité de cette dernière peut réduire la clairance de la méthadone. Sur le plan clinique, une telle réduction se traduirait par l'amplification ou le prolongement de l'effet de l'opioïde. Ainsi, chez le patient qui reçoit à la fois de la méthadone et un inhibiteur du CYP3A4, tel qu'un antifongique azolé (p. ex., le kétoconazole) ou un antibiotique de la classe des macrolides (p. ex., l'érythromycine), il faut assurer une surveillance étroite et ajuster la dose au besoin. Certains inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS – p. ex., la sertraline et la fluvoxamine) peuvent, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la méthadone, augmenter les concentrations plasmatiques de cette dernière et en accroître les effets opioïdes ou toxiques.

Plus précisément, l'administration de doses répétées de voriconazole par voie orale (400 mg aux 12 heures le premier jour, puis 200 mg aux 12 heures pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC de la R-méthadone pharmacologiquement active de 31 % (IC à 90 % : 22 – 40 %) et de 47 % (IC à 90 % : 38 – 57 %), respectivement, chez les sujets recevant un traitement d'entretien à la méthadone (30 à 100 mg par jour). L'augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone a été associée à des effets toxiques, notamment l'allongement de l'intervalle QT. Il est donc recommandé de surveiller fréquemment l'apparition d'effets indésirables ou toxiques à la méthadone lorsque celle-ci est administrée en même temps que des inhibiteurs du cytochrome P₄₅₀ et de réduire la dose de méthadone s'il y a lieu.

Inducteurs du cytochrome P450 : Les interactions médicamenteuses suivantes ont été signalées par suite de l'administration concomitante de méthadone et d'inducteurs d'enzymes du cytochrome P₄₅₀ :

Rifampicine : Chez le patient dont l'état était stabilisé au moyen de méthadone, l'administration concomitante de rifampicine s'est traduite par une réduction marquée des taux sériques de méthadone et par l'apparition de symptômes de sevrage.

Phénytoïne : Lors d'une étude de pharmacocinétique réalisée auprès de patients recevant un traitement d'entretien à la méthadone, l'administration de phénytoïne (250 mg, 2 f.p.j. le premier jour, puis 300 mg par jour pendant 3 ou 4 jours) a réduit l'exposition à la méthadone d'environ 50 %, ce qui s'est traduit par l'apparition de symptômes de sevrage. Dès l'interruption du traitement à la phénytoïne, la fréquence des symptômes de sevrage a diminué et l'exposition à la méthadone a augmenté à un niveau comparable à celui qu'on avait observé avant le traitement par la phénytoïne.

Phénobarbital et carbamazépine : L'administration simultanée de méthadone et d'autres inducteurs du CYP3A4 peut entraîner des symptômes de sevrage (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-herbe médicinale**).

Agents potentiellement arythmogènes : La prescription de tout agent pouvant allonger l'intervalle QT pendant un traitement par la méthadone doit se faire avec extrême prudence. Des

interactions pharmacodynamiques peuvent survenir lors de l'administration concomitante de méthadone et d'agents pouvant être arythmogènes, comme les antiarythmiques de classe I et III, certains neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs calciques. Il faut également user de prudence lors de la prescription de médicaments pouvant provoquer un déséquilibre électrolytique et ainsi allonger l'intervalle QT (hypomagnésémie, hypokaliémie). Ces derniers comprennent les diurétiques, les laxatifs et, plus rarement, les hormones minéralocorticoïdes.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : L'administration de mépéridine en doses thérapeutiques a déclenché des réactions graves chez des patients qui recevaient simultanément un IMAO ou qui avaient reçu un tel agent au cours des 14 jours précédents. Étant donné que l'innocuité de la méthadone n'a pas été établie dans ce contexte, son utilisation est contre-indiquée chez les patients qui ont reçu un IMAO au cours des 14 jours précédents. Néanmoins, si l'utilisation de cet agent est nécessaire chez le patient qui prend un IMAO, il faut réaliser un test de sensibilité en administrant plusieurs doses faibles que l'on augmente peu à peu sur une période de plusieurs heures tout en surveillant étroitement l'état du patient et ses signes vitaux.

Antagoniste des opioïdes, association agoniste-antagoniste et agoniste partiel : Les analgésiques agonistes et antagoniste (p. ex. : pentazocine, nalbuphine, butorphanol ou buprénorphine), lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec un opioïde pur, comme le chlorhydrate de méthadone peuvent amoindrir l'effet analgésique du chlorhydrate de méthadone et/ou précipiter des symptômes de sevrage, ce dernier pouvant être un risque particulier chez les patients qui reçoivent de la méthadone sur une longue période.

Inhibiteurs de la protéase :

Agenerase : L'administration concomitante de méthadone et d'Agenerase s'est traduite par une baisse de la C_{max} et de l'ASC de l'énantiomère actif de la méthadone (énantiomère R) de 25 % et de 13 %, respectivement, tandis que la C_{max} , l'ASC et la C_{min} de l'énantiomère inactif de la méthadone (énantiomère S) ont été réduites de 48 %, de 40 % et de 23 %, respectivement. Chez le patient qui reçoit à la fois de la méthadone et Agenerase, il faut s'assurer que la dose de méthadone est suffisante, surtout si le patient reçoit également une faible dose de ritonavir. Chez des sujets recevant simultanément de la méthadone et Agenerase, l'ASC, la C_{max} et la C_{min} d'Agenerase ont été réduites de 30 %, de 27 % et de 25 %, respectivement par rapport aux valeurs observées chez un groupe témoin historique non apparié. Aucune recommandation ne peut être émise relativement à l'ajustement de la dose d'Agenerase en présence d'un traitement à la méthadone.

Viracept : L'administration concomitante de méthadone et de Viracept a modifié la concentration plasmatique totale de méthadone; les concentrations des énantiomères R et S ont été modifiées de façon comparable. La posologie de la méthadone peut devoir être augmentée.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : Rescriptor : La posologie de la méthadone peut devoir être réduite lors de l'administration concomitante de Rescriptor.

Désipramine : L'administration de méthadone peut accroître les concentrations sanguines de la désipramine.

Médicaments sérotoninergiques : Certains inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (par exemple, la sertraline, la fluvoxamine) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone lors de l'administration concomitante avec METADOL et entraîner

une augmentation des effets des opioïdes et/ou de la toxicité.

L'administration concomitante de METADOL et de médicaments sérotoninergiques, comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ou autre médicament sérotoninergique peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique**). Si une utilisation concomitante est justifiée, il faut observer attentivement le patient, en particulier lors de l'initiation du traitement et de l'ajustement posologique. Le traitement par METADOL doit être arrêté si un syndrome sérotoninergique est suspecté.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'administration de méthadone avec d'autres inducteurs du CYP3A4, tel que le millepertuis peut entraîner des symptômes de sevrage.

Effets du médicament sur le mode de vie

La consommation simultanée d'alcool doit être évitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour le soulagement des douleurs chroniques non liées à un cancer, il faut évaluer les risques et les bienfaits des doses supérieures, car elles sont associées à un risque accru d'événements indésirables et de surdoses. Il faut évaluer l'intensité de la douleur de façon régulière afin de déterminer s'il faut continuer d'utiliser METADOL.

Les patients à qui l'on prescrit de la méthadone doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et recevoir des services de soutien psychosocial appropriés.

METADOL ne doit être utilisé que chez les patients qui ne tolèrent pas les autres traitements (par exemple, les analgésiques non opioïdes) ou chez qui les autres traitements se révèlent inefficaces ou ne procureraient pas un soulagement suffisant de la douleur (par exemple, les opioïdes à libération immédiate).

Les comprimés de METADOL doivent être avalés en entier. Couper, fragmenter, broyer, mastiquer ou dissoudre METADOL peut aboutir à l'apparition d'événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Considérations posologiques

La posologie est déterminée par le médecin. **Une vigilance particulière est nécessaire lors de l'initiation du traitement, lors du passage d'un opioïde à un autre et pendant l'ajustement de dose.**

L'administration par injection ou par voie rectale de METADOL n'est pas indiquée.

S'il faut poursuivre le traitement par la méthadone au terme d'une période d'administration prolongée, la dose de départ doit être faible et augmentée lentement jusqu'à l'obtention de l'effet recherché, afin d'éviter la survenue de dépression respiratoire et d'effets toxiques graves.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes (plus de 18 ans) : La posologie doit être adaptée avec soin suivant l'intensité de la douleur et la réponse du patient au traitement. La posologie habituelle chez l'adulte varie entre 2,5 et 10 mg par voie orale, toutes les 4 heures, pendant les 3 à 5 premiers jours du traitement, puis s'établit à une dose fixe administrée à intervalles de 8 à 12 heures, suivant les besoins du patient. Chez la personne âgée, la fréquence d'administration peut être d'une fois par jour.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de METADOL n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser METADOL chez les patients de moins de 18 ans (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie**).

Gériatrie (> 65 ans) : Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées ayant reçu de fortes doses initiales d'opioïdes alors qu'elles n'étaient pas tolérantes aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments pouvant causer la dépression respiratoire. Le traitement par METADOL doit être mis en route à une dose faible, laquelle peut être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Il convient d'ajuster la posologie selon la réponse clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients ayant une insuffisance hépatique**).

Patients atteints d'insuffisance rénale : Il convient d'ajuster la posologie selon la réponse clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients ayant une insuffisance rénale**).

Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'amorce du traitement par le chlorhydrate de méthadone :

METADOL ne doit pas être administré au patient qui n'a jamais été exposé aux opioïdes auparavant.

Substitution d'un opioïde par la méthadone

Lors du passage à la méthadone, suite à un traitement avec un opioïde alternatif, il y a un risque significatif de dépression respiratoire chez le patient si le changement est effectué abruptement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Tolérance croisée partielle entre la méthadone et d'autres narcotiques**). Le changement d'opioïde pour la méthadone doit être réalisé avec précaution.

Titration de la dose :

L'augmentation graduelle de la dose est la clé de la réussite d'un traitement par des analgésiques opioïdes. **Pour optimiser la dose aboutissant à l'atténuation de la douleur du patient, on doit viser l'administration de la dose la plus faible qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, soit un soulagement de la douleur satisfaisant accompagné d'effets indésirables acceptables.**

L'ajustement de la dose doit être fonction de la réponse clinique du patient.

Ajustement ou réduction de la dose :

L'administration chronique d'opioïdes, y compris de METADOL, entraîne souvent une dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. Des syndromes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite d'un arrêt brusque du traitement. Ces symptômes sont notamment les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, sudation plus abondante inhabituelle, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Une fois qu'un soulagement satisfaisant de la douleur est obtenu, il faudra réévaluer de façon régulière les besoins en analgésique opioïde. Des doses plus faibles ou l'arrêt complet sont parfois possibles en raison d'un changement de l'état physique ou mental du patient. Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Ces symptômes sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Le sevrage progressif des patients doit se faire de façon personnalisée, sous supervision médicale.

Il faut indiquer aux patients que le fait de réduire ou de cesser la prise d'opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être rétabli, les patients doivent prendre la dose la plus faible, puis augmenter graduellement la dose afin d'éviter une surdose.

Utilisation avec des médicaments non opioïdes

Si un analgésique non opioïde est utilisé, il peut être poursuivi. METADOL peut être utilisé en toute sécurité en association avec des doses habituelles d'autres analgésiques non opioïdes.

Élimination

METADOL doit être conservé dans un lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. METADOL ne doit pas être pris devant des enfants, car ils peuvent tenter de faire la même chose.

METADOL ne doit jamais être jeté à la poubelle. Il est recommandé de rapporter le médicament à une pharmacie participant à un programme de récupération. Les préparations de METADOL inutilisées ou périmées doivent être éliminées dès qu'elles ne servent plus afin de prévenir les expositions accidentelles au produit (notamment chez les enfants et les animaux de compagnie). S'il faut temporairement conserver le médicament avant de l'éliminer, on peut s'adresser à la pharmacie pour obtenir un contenant scellé à l'épreuve des enfants, par exemple un contenant à déchets biologiques ou une boîte à médicaments que l'on peut verrouiller.

Dose oubliée

S'il oublie de prendre une ou plusieurs doses, le patient doit prendre la dose suivante (quantité prévue) au moment prévu.

SURDOSE

Pour le traitement d'une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Signes et Symptômes : Le surdosage grave de METADOL se caractérise par la dépression respiratoire (diminution de la fréquence respiratoire et [ou] du volume courant, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence extrême pouvant dégénérer en stupeur ou en coma, un myosis extrême, la flaccidité des muscles volontaires, la froideur et la moiteur de la peau et, parfois, la bradycardie et l'hypotension. En cas de surdosage grave, surtout par voie intraveineuse, l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque et la mort sont possibles.

Les autres effets indésirables importants signalés lors d'un surdosage avec la méthadone comprennent une leucoencephalopathie toxique, une leucoencephalopathie retardée post-hypoxique, une perte auditive sensorielle subite, une rhabdomyolyse évoluant vers une insuffisance rénale et le syndrome sérotoninergique.

Traitement : Il faut surtout prendre soin de rétablir les échanges gazeux en assurant la perméabilité des voies aériennes et en recourant à la ventilation spontanée assistée ou contrôlée. Si une personne non toxicomane, surtout un enfant, a pris une forte dose de méthadone, on peut lui administrer un antagoniste des opioïdes afin de contrer une dépression respiratoire éventuellement mortelle. **Le médecin ne doit jamais oublier toute fois que la méthadone est un dépresseur à action de longue durée (de 36 à 48 heures), tandis que les antagonistes ont une durée d'action beaucoup plus brève (de 1 à 3 heures).** Il faut donc mettre le patient sous surveillance continue afin de dépister la réapparition de la dépression respiratoire et d'administrer au besoin de nouvelles doses de l'antagoniste des opioïdes. Si le diagnostic est exact et que la dépression respiratoire n'est due qu'au surdosage de méthadone, l'emploi de stimulants des centres respiratoires n'est pas indiqué.

Il ne faut pas administrer d'antagoniste des opioïdes en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire d'importance clinique. Chez le sujet physiquement dépendant des opioïdes, l'administration d'un antagoniste des opioïdes à la dose habituelle peut déclencher un syndrome de sevrage aigu, dont la gravité sera fonction du degré de dépendance physique du sujet et de la dose d'antagoniste administrée. Si une dépression respiratoire grave impose le recours à un antagoniste des opioïdes chez une personne physiquement dépendante, il faut employer cet agent avec une prudence extrême en administrant une dose moins élevée et en augmentant cette dose par petits paliers.

L'administration intraveineuse de naloxone ou de nalméfène peut servir à renverser les signes d'intoxication. Comme la demi-vie de la naloxone est relativement courte comparativement à celle de la méthadone, il peut être nécessaire de répéter les injections jusqu'à que le patient revienne à un état stable et satisfaisant. La naloxone peut également être administrée par perfusion intraveineuse continue.

Il convient de recourir à l'oxygénothérapie, au remplissage vasculaire, au traitement vasopresseur et aux autres mesures de soutien au besoin.

NOTE : Chez le sujet physiquement dépendant aux opioïdes, l'administration d'un antagoniste des opioïdes à la dose habituelle déclenchera un syndrome de sevrage aigu, dont la gravité sera fonction du degré de dépendance physique du sujet et de la dose d'antagoniste administrée. Il faut éviter autant que possible d'employer un antagoniste des opioïdes chez une telle personne. Si une dépression respiratoire grave impose le recours à un antagoniste des opioïdes chez une personne physiquement dépendante, il faut employer cet agent avec une prudence extrême en administrant une dose moins élevée (de 10 à 20 % plus faible que la dose de départ recommandée) et en augmentant cette dose par petits paliers.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de méthadone est un agoniste de synthèse des récepteurs opioïdes μ doté de nombreuses propriétés qualitativement comparables à celles de la morphine, dont la principale vise le système nerveux central (SNC) et les organes composés de muscle lisse. La principale utilité thérapeutique de la méthadone est l'analgésie et la sédation ainsi que la désintoxication ou le traitement d'entretien des toxicomanies opiacées. Bien qu'il soit qualitativement comparable à celui de la morphine, le syndrome de sevrage de la méthadone diffère de celui-ci par son installation plus lente, son évolution plus longue et la moindre gravité de ses symptômes.

Pharmacodynamique

Prise par voie orale, la méthadone n'a qu'environ la moitié du pouvoir qu'elle a quand on l'administre par voie parentérale. Son délai d'action est moins rapide et sa concentration maximale moins élevée quand elle est prise par voie orale, mais son effet analgésique dure plus longtemps. La demi-vie d'élimination de la méthadone à l'état d'équilibre est d'environ 25 heures. Compte tenu de la grande variabilité interindividuelle de la demi-vie d'élimination, l'obtention de l'état d'équilibre peut prendre de 2 à 9 jours.

Les paramètres pharmacocinétiques de la méthadone suivant l'administration d'une dose unique de 10 mg de METADOL à vingt-quatre (24) sujets sains, à jeun, de sexe masculin et féminin sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Moyenne (%CV) des paramètres pharmacocinétiques suivant l'administration d'une dose unique de 10 mg de METADOL à des sujets sains (n=24)

Paramètre	Unité	Dose de METADOL
		1 comprimé de 10 mg
C _{max}	(ng/mL)	38,12 (28,3)
T _{max} ^a	(h)	2,50 (1,67 – 5,07)
AUC ₀₋₇₂	(ng.h/mL)	1042,77 (31,0)
AUC _{0-inf}	(ng.h/mL)	1429,78 (45,2)
T _{1/2}	(h)	36,71 (32,6)

^a médiane (écart)

Les effets aigus de la méthadone se comparent à ceux d'autres opioïdes; cependant, ses propriétés pharmacologiques diffèrent significativement de celles d'autres opioïdes car la méthadone a une action d'une durée extrêmement longue (de 36 à 48 heures) chez l'homme.

S'il faut poursuivre le traitement par la méthadone au terme d'une période d'administration prolongée, la dose de départ doit être faible et augmentée lentement jusqu'à obtention de l'effet recherché, afin d'éviter la survenue de dépression respiratoire et d'effets toxiques graves.

Système nerveux central : Le chlorhydrate de méthadone produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable tant à une baisse de la réponse des centres du tronc cérébral qu'à une augmentation de la concentration en CO₂ et à une stimulation électrique.

Le chlorhydrate de méthadone réduit le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux situé dans la médulla. Des effets antitussifs peuvent apparaître aux doses inférieures à celles généralement nécessaires pour obtenir une analgésie.

Le chlorhydrate de méthadone cause un myosis, même dans la noirceur la plus complète. Les micropupilles sont un signe de surdose aux opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex., des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire une manifestation similaire).

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses : Le chlorhydrate de méthadone cause une réduction du transit intestinal associé à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antrum de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et le péristaltisme est réduit. Les ondes péristaltiques du colon sont moins nombreuses, mais le tonus peut augmenter jusqu'à se transformer en spasmes, ce qui entraîne la constipation. Parmi les autres effets induits par les opioïdes, citons la diminution des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

Système cardiovasculaire : Le chlorhydrate de méthadone peut induire une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique. Des manifestations d'une sécrétion d'histamine ou d'une vasodilatation périphérique peuvent comprendre un prurit, une rougeur, des yeux rouges, une hyperhidrose ou une hypotension orthostatique.

Système endocrinien : Les opioïdes peuvent influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou l'axe gonadotrope. On peut observer certains changements, comme une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatique. Des signes et des symptômes cliniques peuvent se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Système immunitaire : Les études animales et *in vitro* indiquent que les opioïdes exercent divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte d'utilisation. Toutefois, on ignore l'importance clinique de ces observations.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : La pharmacocinétique de METADOL n'a pas été évaluée dans la population

pédiatrique. Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre de METADOL.

Gériatrie : La pharmacocinétique de METADOL n'a pas été évaluée dans la population gériatrique. D'une façon générale, la sélection de la dose à administrer au patient âgé doit se faire avec prudence; il convient d'amorcer le traitement à la dose efficace la plus faible et de tenir compte de la probabilité accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'affections concomitantes et de la prise d'autres médicaments.

Insuffisance hépatique : L'emploi de la méthadone chez l'insuffisant hépatique n'a pas fait l'objet d'études approfondies. La méthadone est métabolisée dans le foie; en présence d'insuffisance hépatique, le médicament risque de s'accumuler après l'administration de doses répétées.

Insuffisance rénale : L'emploi de la méthadone chez l'insuffisant rénal n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Distribuez dans un contenant hermétique protégé de la lumière. Conservez à température ambiante (de 15 à 30 °C). METADOL concentré oral et solution orale craignent le gel.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Directives de distribution des analgésiques opioïdes

METADOL (solution orale et concentré oral) doit être distribué dans un volume de 100 mL, sous forme de préparation se prêtant difficilement à une injection.

On peut mélanger METADOL (solution orale et concentré oral) à 100 mL des diluants suivants, reconstitués au besoin suivant les directives du fabricant :

- Kool-Aid® à saveur de raisin
- Tang® à saveur d'orange
- Jus de pommes Allen's®
- Crystal Light® à saveur de tangerine et de pamplemousse
- Crystal Light® à saveur de limonade

®Tang, Kool-Aid et Crystal Light sont des marques déposées de Kraft Foods, Inc., Northfield, Illinois.

®Allen's est une marque déposée de Cadbury Beverages B.V., Amsterdam, Pays-Bas.

Les solutions de méthadone diluée doivent être réfrigérées (entre 2 et 8 °C) et consommées dans un délai de 7 jours si le diluant est le jus de pommes Allen's® et de 14 jours dans le cas des autres diluants énumérés ci-dessus.

Note : METADOL concentré oral (10 mg/mL) et solution orale (1 mg/mL) doivent tous deux être dilués dans un des diluants (jus) énumérés ci-dessus avant leur distribution.

Information destinée au pharmacien en vue de la confection de préparations analgésiques à partir de METADOL concentré oral :

Pour préparer un volume de 100 mL de solution de méthadone diversement dosée, utilisez METADOL concentré à 10 mg/mL et un des diluants suivants :

- Kool-Aid® à saveur de raisin
- Tang® à saveur d'orange
- Jus de pommes Allen's®
- Crystal Light® à saveur de tangerine et de pamplemousse
- Crystal Light® à saveur de limonade

Table de dilution, pour obtenir 100 mL de solution		
Concentration de la solution	Volume de METADOL	Volume de diluent
1 mg/mL	10 mL	90 mL
2 mg/mL	20 mL	80 mL
2,5 mg/mL	25 mL	75 mL
5 mg/mL	50 mL	50 mL
7,5 mg/mL	75 mL	25 mL
10 mg/mL	100 mL	0 mL

Remarque : La solution reconstituée doit être réfrigérée (entre 2 et 8 °C) et utilisée dans un délai de 7 jours (si reconstituée avec le jus de pommes Allen's®) ou de 14 jours (si reconstituée avec un des autres diluants mentionnés ci-dessus).

Les tableaux de calcul fournis ci-dessous exposent la quantité de METADOL concentré oral et de diluant nécessaire au traitement de la douleur intense pendant la durée prescrite :

Analgésie

Table De Calcul Des Solutions Nécessaires Pour Un Traitement de 1 Semaine.

Dose unitaire prescrite	Quantité pour schéma d'administration <u>1 fois</u> par jour			Quantité pour schéma d'administration <u>2 fois</u> par jour			Quantité pour schéma d'administration <u>3 fois</u> par jour		
	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée par semaine	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée par semaine	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée par semaine
1 mg	0,7 mL	6,3 mL	7 mL	1,4 mL	12,6 mL	14 mL	2,1 mL	18,9 mL	21 mL
2,5 mg	1,75 mL	15,75 mL	17,5 mL	3,5 mL	31,5 mL	35 mL	5,25 mL	47,25 mL	52,5 mL
5 mg	3,5 mL	31,5 mL	35 mL	7 mL	63 mL	70 mL	10,5 mL	94,5 mL	105 mL
7,5 mg	5,25 mL	47,25 mL	52,5 mL	10,5 mL	94,5 mL	105 mL	15,75 mL	141,75 mL	157,5 mL
10 mg	7 mL	63 mL	70 mL	14 mL	126 mL	140 mL	21 mL	189 mL	210 mL

Chaque mL de solution diluée contient 1 mg de méthadone.

p. ex., 5 mg 2 f.p.j. => 5 mL (de solution préparée) 2 f.p.j.

METADOL s'est révélé compatible avec les diluants suivants, reconstitués au besoin suivant les directives du fabricant :

Kool-Aid® à saveur de raisin
Tang® à saveur d'orange
Jus de pommes Allen's®

Crystal Light® à saveur de tangerine et de pamplemousse
Crystal Light® à saveur de limonade

Analgésie

Table De Calcul Des Solutions Nécessaires Pour Un Traitement de 2 Semaines.

Dose unitaire prescrite	Quantité pour schéma d'administration <u>1 fois</u> par jour			Quantité pour schéma d'administration <u>2 fois</u> par jour			Quantité pour schéma d'administration <u>3 fois</u> par jour		
	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée pour 2 semaines	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée pour 2 semaines	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée pour 2 semaines
1 mg	1,4 mL	12,6 mL	14 mL	2,8 mL	25,2 mL	28 mL	4,2 mL	37,8 mL	42 mL
2,5 mg	3,5 mL	31,5 mL	35 mL	7 mL	63 mL	70 mL	10,5 mL	94,5 mL	105 mL
5 mg	7 mL	63 mL	70 mL	14 mL	126 mL	140 mL	21 mL	189 mL	210 mL
7,5 mg	10,5 mL	94,5 mL	105 mL	21 mL	189 mL	210 mL	31,5 mL	283,5 mL	315 mL
10 mg	14 mL	126 mL	140 mL	28 mL	252 mL	280 mL	42 mL	378 mL	420 mL

Chaque mL de solution diluée contient 1 mg de méthadone.

p. ex., 5 mg 2 f.p.j. => 5 mL (de solution préparée) 2 f.p.j.

METADOL s'est révélé compatible avec les diluants suivants, reconstitués au besoin suivant les directives du fabricant :

Kool-Aid® à saveur de raisin
Tang® à saveur d'orange
Jus de pommes Allen's®

Crystal Light® à saveur de tangerine et de pamplemousse
Crystal Light® à saveur de limonade

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

METADOL est disponible dans les formes posologiques suivantes : comprimés, solution orale et concentré oral.

Comprimés de METADOL :

1 mg : comprimé rainuré bleu, rond, plat, à côtés biseautés et marqué en creux « 1 » sur une face et le logo bouclier de Paladin sur l'autre.

5 mg : comprimé rainuré pêche, rond, plat, à côtés biseautés et marqué en creux « 5 » sur une face et le logo bouclier de Paladin sur l'autre.

10 mg : comprimé rainuré vert pâle, rond, plat, à côtés biseautés et marqué en creux « 10 » sur une face et le logo bouclier de Paladin sur l'autre.

25 mg : caplet rainuré blanc ou blanchâtre, biconvexe et marqué en creux « 25 » sur une face et le logo bouclier de Paladin sur l'autre.

METADOL Solution orale (1mg/mL) :

Solution insipide et incolore.

METADOL Concentré oral (10mg/mL) :

Solution insipide et incolore.

Composition :

La formulation des comprimés de METADOL ne peut être dissoute dans de l'eau.

Chaque comprimé de METADOL (chlorhydrate de méthadone) contient : cellulose microcristalline, lactose, méglumine et stéarate de magnésium, FD&C bleu n°1 (1 et 10 mg), FD&C jaune n°6 (5 mg) et aluminium D&C jaune n°10 (10mg).

La solubilité du contenu en méthadone de la formulation des comprimés METADOL à base de méglumine a fait l'objet d'études *in vitro* dans différents milieux de dissolution. Une réduction variant de 70 à 100% de la solubilité en milieu aqueux de la méthadone fut démontrée en utilisant cette nouvelle formulation. La solubilité de la méthadone dans des milieux à base d'alcool (éthanol ou alcool isopropylique) ou dans un milieu de fluide gastrique simulé demeura inchangée. Cependant, sa solubilité dans l'eau suivant l'évaporation d'une telle solution à base d'alcool fut réduite par presque 100%.

METADOL (chlorhydrate de méthadone) solution orale 1 mg/mL contient : acide citrique (pour ajuster le pH), benzoate de sodium, cyclamate de sodium, dextrose, eau, glycérine, méthylparabène et polyéthylène glycol.

METADOL (chlorhydrate de méthadone) concentré oral 10 mg/mL contient: acide citrique (pour ajuster le pH), benzoate de sodium, cyclamate de sodium, dextrose, eau, glycérine et propylène glycol.

Conditionnement :

Comprimés de METADOL :

Disponible en flacon de polyéthylène haute densité contenant 100 comprimés.

METADOL Solution orale:

Disponible en flacons de plastique ambré de 100 et 250 mL.

METADOL Concentré oral (10mg/mL) :

Disponible en flacons de verre ambré de 100 et 250 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

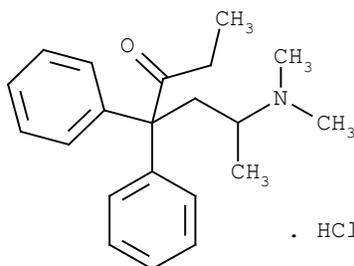
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de méthadone

Nom chimique : Chlorhydrate de 6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone

Formulaire moléculaire et masse moléculaire : C₂₁H₂₇NO.HCl et 345,91

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Poudre cristalline blanche et inodore, de goût amer.

Solubilité :

Soluble dans l'eau, librement soluble dans l'alcool et le chloroforme; pratiquement insoluble dans l'éther et la glycérine.

pKa et pH :

Le pH d'une solution aqueuse contenant 1 % de méthadone s'établit entre 4,5 et 5,6; pKa (à 20 °C) de 8,23;
pH du concentré oral : entre 1,0 et 6,0,
pH de la solution orale diluée : entre 1,0 et 4,0.

Coefficient de partition :

2,1 [log P octanol/eau à pH de 7,4]

Point de fusion :

Entre 233 et 236 °C

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique :

Bon nombre des effets de la méthadone observés chez diverses espèces animales sont caractéristiques de ceux qu'exercent d'autres agonistes des opioïdes, qui agissent surtout sur le récepteur mu. L'effet analgésique et les autres propriétés morphiniques de la méthadone sont surtout imputables à l'énantiomère lévogyre de la méthadone.

L'effet de la méthadone dans les modèles animaux expérimentaux est le même que celui de la morphine sur le plan qualitatif, p. ex., la réaction de Straub chez la souris, une excitation sans but chez le chat, et des effets sur le comportement et l'activité réflexe chez des chiens et des chats spinaux, décérébrés et décortiqués. La méthadone a un effet semblable à celui de la morphine sur la circulation, la respiration et la musculature lisse. Chez le rat et le chien qui ont reçu des injections de méthadone sur une longue période, l'épuisement de l'effet analgésique de cet agent s'installe presque au même rythme que s'il s'agissait de morphine. Cependant, le chien qu'on accoutume seulement modérément aux effets de la méthadone est encore plus tolérant aux autres opioïdes qu'il ne l'est à la méthadone même.

L'intensification de l'activité et l'augmentation de la labilité observées chez le rat exposé à la méthadone peuvent être liées à la persistance de ce médicament en quantité active sur le plan pharmacologique. L'exposition du fœtus à la méthadone se traduit par un retard notable de la croissance du cerveau après la naissance lié à une réduction du contenu cérébral en ADN mesuré 21 jours après la naissance. D'après les résultats de l'étude du taux plasmatique de la méthadone, cet agent a une demi-vie plasmatique de seulement quelques heures chez le rat, mais les travaux ayant porté sur la méthadone titrée indiquent qu'administrée à la femme enceinte, la méthadone s'accumule et séjourne longtemps dans le cerveau et le foie du nouveau-né, et qu'elle peut altérer la maturation des systèmes cholinergique-adrénérique ou catécholaminergique.

L'administration de doses de 5, 10 et 15 mg/kg à des rates gravides pendant les 2 dernières semaines de la gestation se traduit par l'obtention de taux de méthadone sanguine liés à la dose administrée, correspondant respectivement aux taux observés chez l'homme qui reçoit quotidiennement une dose d'entretien d'environ 30, 60 et 100 mg.

À l'instar de la morphine, la méthadone bloque l'ovulation chez la rate mais seulement quand elle est administrée en doses proches du seuil de toxicité.

TOXICOLOGIE

Chez l'animal, la méthadone est de 3 à 10 fois plus toxique que la morphine suivant l'espèce étudiée, et de 2 à 3 fois plus toxique que la mépéridine.

Dans le cadre d'études comparatives de toxicité aiguë menées chez le rat, la méthadone s'est révélée environ 10, 6 et 25 fois plus toxique que la morphine, poids pour poids, selon qu'elle est prise par voie orale, injectée par voie sous-cutanée ou administrée par voie intraveineuse. L'énantiomère lévogyre de la méthadone, auquel est imputable pratiquement tout le pouvoir analgésique du mélange racémique, est à peine plus toxique que le mélange racémique même. Les données relatives à la toxicité aiguë du mélange racémique de méthadone chez le rat et la souris sont exposées au tableau suivant :

Dose létale moyenne (en mg/kg)

Voie d'administration	Souris	Rat
Sous-cutanée	27	48
Intrapéritonéale	31	33
Intraveineuse	18	-

Un seul des chiens qui avaient reçu 50 mg/kg de méthadone racémique par injection sous-cutanée a eu de violentes convulsions et est mort 4 heures après l'injection.

L'administration quotidienne de 4 mg/kg de chlorhydrate de méthadone par voie sous-cutanée à des rats pendant 10 semaines entraîne un retard de croissance. À l'autopsie, la seule altération macroscopique observée était une légère augmentation du ratio poids du foie : poids corporel. Une importante irritation sous-cutanée locale a été observée aux points d'injection.

Chez de jeunes chiennes bâtarde adultes (n = 8) qui avaient reçu des injections de 2 mg/kg de méthadone 2 f.p.j. la semaine et 1 f.p.j. la fin de semaine, pendant une période allant jusqu'à 16 semaines, on a observé les effets indésirables extrêmes suivants : dépression générale, narcose et sédation. L'épuisement de ces effets a mis beaucoup plus de temps à s'installer avec la méthadone que s'il s'était agi de morphine. Parmi les autres effets durables du traitement, mentionnons la bradycardie, qui ne s'épuise pas, les vomissements et la baisse de la tension des ondes P et R sur l'électrocardiogramme. Les signes observés après le sevrage de la méthadone incluaient l'élévation de la fréquence respiratoire au repos, la tachycardie, la perte d'appétit et des tremblements musculaires prononcés, dont des secousses musculaires et de la rigidité.

La méthadone s'est révélée tératogène chez le hamster. Cependant, aucun signe de tératogénicité ou d'embryotoxicité n'a été observé dans le cadre des études de reproduction menées chez le rat et le lapin.

L'administration de méthadone en dose de 5, 10, 15 ou 20 mg/kg à des rates gravides pendant les 2 dernières semaines de la gestation s'est traduite par une augmentation liée à la dose de la fréquence de résorption fœtale et de la mortalité, mais n'a pas eu d'effet tératogène. Les petits des rates qui avaient reçu les deux doses intermédiaires pesaient moins que les animaux témoins à la naissance, mais cet écart s'était refermé au sevrage.

Les résultats des études de tératologie comportementale ont donné à penser que l'emploi de la méthadone en doses suffisamment fortes pour causer une mortalité relativement élevée chez les mères et leur descendance permettrait d'obtenir des survivants plus résistants aux effets toxiques de cet agent, chez qui n'apparaîtraient pas les effets observés chez les animaux qui avaient reçu la plus faible dose.

Tératogénicité :

La méthadone n'a pas semblé avoir d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. Toutefois, l'administration de fortes doses a produit de tels effets chez le cobaye, le hamster et la souris. Une étude publiée a révélé que chez les fœtus de hamster, l'administration sous-cutanée de méthadone à des doses égales ou supérieures à 31 mg/kg (exposition que l'on estime environ 2 fois celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle

(mg/m²), ou équivalente à celle de l'humain qui reçoit une dose intraveineuse de 120 mg/jour) le 8^e jour de la gestation a provoqué une exencéphalie et des effets neurologiques. Certains des effets signalés sont survenus à des doses s'étant révélées toxiques pour la mère. Au cours d'une autre étude menée sur des souris, l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 22 à 24 mg/kg de méthadone (exposition que l'on estime à peu près équivalente à celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle (mg/m²) ou correspondant à la moitié de celle de l'humain recevant une dose de 120 mg/jour par voie intraveineuse) le 9^e jour de la gestation a également entraîné une exencéphalie chez 11 % des embryons. Cependant, aucun effet n'a été signalé chez les rats et les lapins ayant reçu des doses pouvant atteindre 40 mg/kg (exposition que l'on estime environ 3 et 6 fois, respectivement, celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle (mg/m²) ou 1,5 et 3 fois, respectivement, celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie intraveineuse) au cours du 6^e au 15^e jour et du 6^e au 18^e jour de la gestation, respectivement.

Comparativement aux patientes témoins, les femmes ayant reçu une dose d'entretien de méthadone 1 à 2 heures auparavant ont été plus nombreuses à présenter des résultats anormaux à l'épreuve de réactivité fœtale (ERT) réalisée en fin de grossesse. Des études animales publiées donnent à penser que l'exposition périnatale aux opioïdes, y compris la méthadone, peut altérer le développement neuronal et comportemental de la progéniture. Chez le rat, une telle exposition a été associée à des altérations de la capacité d'apprentissage, de l'activité motrice, de la régulation thermique, de la réponse nociceptive et de la sensibilité à d'autres médicaments. D'autres données animales témoignent des modifications neurochimiques cérébrales de petits traités à la méthadone, lesquelles touchaient entre autres les systèmes cholinergique, dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique.

Cancérogénicité et génotoxicité :

Les données de rapports publiés d'études de carcinogénicité révèlent que la fréquence d'adénomes pituitaires a augmenté significativement chez des souris B6C2F1 femelles ayant consommé 15 mg/kg/jour de méthadone pendant 2 ans. Cette dose correspond à environ 0,6 fois la dose employée chez l'homme (120 mg/jour par voie orale) d'après une comparaison fondée sur la surface corporelle (mg/m²). Cette observation n'a toutefois pas été faite chez les souris recevant la méthadone à raison de 60 mg/kg/jour (soit environ 2,5 fois la dose quotidienne employée chez l'homme, à savoir 120 mg/jour par voie orale). Qui plus est, lors d'une étude de 2 ans évaluant les effets de l'ajout de méthadone à la nourriture des rats Fisher 344, rien n'a permis de conclure que la fréquence des néoplasmes était accrue avec l'administration de doses pouvant atteindre 28 mg/kg/jour chez les mâles et 88 mg/kg/jour chez les femelles (soit à peu près 2,3 fois et 7,1 fois, respectivement, la dose quotidienne orale utilisée chez l'homme [120 mg/jour]) d'après une comparaison fondée sur la surface corporelle (mg/m²).

D'après les données issues de rapports publiés, les résultats du test de fragmentation chromosomique et du test létal récessif lié au sexe ne font état d'aucune mutation au sein des cellules germinales de drosophiles ayant reçu de la méthadone dans leur nourriture ou par injection. L'administration de méthadone à des souris mâles a augmenté le nombre de chromosomes sexuels, d'autosomes univalents et de translocations de chromosomes multivalents. Les résultats du test de réparation de l'ADN réalisé sur des souches de *E. coli*, de même que ceux des épreuves visant la détection de mutations chez *Neurospora crassa* et dans des cellules de lymphome murin, se sont tous révélés positifs.

RÉFÉRENCES

1. Berkowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 219-30.
2. Eddy NB. A new morphine-like analgesic. *J Amer Pharm Assoc, Prac Pharmacy Ed* 1947; 8: 536-40.
3. Finnegan JK, Haag HB, Larson PS, Dreyfuss ML. Observations on the comparative pharmacologic actions of 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone (amidone) and morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1948; 92: 269-76.
4. Hutchings DE. Methadone and heroin during pregnancy: a review of behavioral effects in human and animal offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4: 429-34.
5. Inturrisi CE. Role of opioid analgesics. *Am J Med* 1984; 77(3A): 27-36.
6. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*, ed 7. New York: Macmillan Publishing, 1985; 568-69 & 573-74.
7. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*, ed 7. New York: Macmillan Publishing, 1985; 505, 517-19 & 1694-5.
8. Johnson JH, Rosecrans JA. Blockade of ovulation by methadone in the rat: a central nervous system-mediated acute effect. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 110-13.
9. Langrod J, Lowinson J, Ruiz P. Methadone treatment and physical complaints: a clinical analysis. *Int J Addict* 1981; 16 (5): 947-52.
10. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED, Dose Ratio between Morphine and methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 1998; 82(6): 1167-1173.
11. Madadi P, Kelly L, Ross C, Kepron C, Edwards J, Koren G. Forensic Investigation of Methadone Concentrations in Deceased Breastfed Infants. *Journal of Forensic Sciences*. 2016; 61: 1-5.
12. Olsen GD, Wendel HA, Livermore JD, Leger RM, Lynn RK, Gerber N. Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 147-57.
13. Senay EC. Methadone Maintenance Treatment. *Int J Addict* 1985; 20 (6&7): 803-21.
14. Verebely K, Volavka J, Mulé S, Resnick R. Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 180-90.

15. Winter CA, Flataker L. Studies on heptazone (6-morpholino-4,4-diphenyl-3-heptanone hydrochloride) in comparison with other analgesic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1950; 98: 305-17.
16. USP DI, Vol I - Drug Information for the health care professional, 19th ed., Rockville, Maryland: US Pharmacopeial Convention, pp. 2168-2181.
17. Martindale, The Complete Drug Reference; Pharmaceutical Press 32nd edition, pp. 53-55.

**VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

^NMETADOL^{MD}

**Comprimés de chlorhydrate de méthadone
Solution orale de chlorhydrate de méthadone
Concentré oral de chlorhydrate de méthadone**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre METADOL et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Discutez de votre maladie et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements au sujet de METADOL.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez METADOL de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peut entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associés aux opioïdes, il est conseillé de communiquer avec le prescripteur du médicament (par exemple, votre médecin).**
- **Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez METADOL, particulièrement s'il n'est pas pris selon les directives du prescripteur. Les nourrissons risquent de présenter des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes lorsqu'elle est enceinte ou qu'elle allaite.**
- **Ne donnez jamais METADOL à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une dose unique de METADOL, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est particulièrement vrai chez les enfants.**
- **Si vous avez pris METADOL durant votre grossesse pour une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées, votre bébé pourrait, après sa naissance, présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître de quelques jours à quatre semaines après l'accouchement. S'il présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :**
 - **il ne respire pas comme d'habitude (respiration faible, difficile ou rapide);**
 - **il est particulièrement difficile à calmer;**
 - **il présente des tremblements;**
 - **il a des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre****Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.**
- **La prise de METADOL avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris des drogues de la rue) peut provoquer une importante somnolence, une diminution de l'état de conscience, des difficultés respiratoires, un coma ou la mort.**

À quoi sert METADOL?

METADOL est utilisé pour le soulagement à long terme de la douleur lorsque :

- la douleur est suffisamment intense pour nécessiter la prise quotidienne et continue d'analgésiques;
- le médecin juge que les autres traitements disponibles ne permettent pas de soulager efficacement la douleur.

METADOL n'est PAS utilisé (« au besoin ») pour traiter les accès de douleur passagers.

Comment METADOL agit-il?

METADOL contient du chlorhydrate de méthadone, un médicament antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés « opioïdes » comme la codéine, le fentanyl, la morphine et l'oxycodone. Il soulage la douleur en agissant sur les cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients contenus dans METADOL?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de méthadone

Ingrédients non médicamenteux :

- Les comprimés de METADOL contiennent : lactose, stéarate de magnésium, méglumine et cellulose microcristalline. Les comprimés de différentes teneurs comprennent aussi les colorants suivants :
1 mg: FD&C bleu n° 1;
5 mg: FD&C jaune n° 6;
10 mg Aluminium D&C jaune n° 10, FD&C bleu n° 1.
- METADOL solution orale contient : acide citrique, dextrose, glycérine, méthylparabène, polyéthylène glycol, benzoate de sodium, cyclamate de sodium et eau.
- METADOL concentré oral contient : acide citrique, dextrose, glycérine, propylène glycol, benzoate de sodium, cyclamate de sodium et eau.

METADOL est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg

Solution orale : 1 mg/mL

Concentré oral : 10 mg/mL

Ne pas utiliser METADOL si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au chlorhydrate de méthadone, à d'autres types d'analgésiques opioïdes ou à tout autre ingrédient de METADOL (**voir Quels sont les ingrédients de METADOL?**)
- vous n'avez jamais pris d'analgésique opioïde auparavant
- votre douleur peut être maîtrisée par la prise occasionnelle d'analgésiques, notamment les analgésiques en vente libre
- vous souffrez d'asthme sévère, vous avez un trouble de la respiration ou vous avez un trouble cardiaque, quel qu'il soit
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins
- vous souffrez de diarrhée sévère provoquée par la prise d'antibiotiques
- vous souffrez d'un traumatisme crânien ou vous êtes exposé à un risque de crises convulsives

- vous souffrez d'alcoolisme
- vous devez subir ou avez récemment subi une intervention chirurgicale
- vous avez pris un certain type d'antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase) au cours des 14 jours précédents
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous allaitez ou vous êtes en travail

N'utilisez pas les comprimés METADOL si :

- vous êtes atteint d'une rare maladie héréditaire qui nuit à la manière dont votre organisme utilise le lactose (le lactose est un ingrédient de METADOL).

Pour éviter les effets indésirables et utiliser correctement le médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre METADOL. Discutez de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si :

- vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de substances illicites
- vous souffrez d'une maladie grave des reins, des poumons ou du foie
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque
- votre pression artérielle est basse
- vous avez ou avez eu une dépression
- vous souffrez d'une constipation chronique ou grave
- si vous souffrez de migraines
- vous présentez ou avez présenté les troubles suivants : douleur abdominale, troubles de la glande thyroïde, troubles de la prostate, rétrécissement anormal de l'urètre, troubles des glandes surrénales, comme la maladie d'Addison, crises épileptiques, convulsions, hallucinations ou troubles mentaux graves.

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie :

Tous les opioïdes sont liés à un risque d'abus ou de toxicomanie. Certains patients, en particulier ceux qui ont déjà consommé des médicaments de façon abusive, présentent un risque accru d'abus ou de toxicomanie lorsqu'ils prennent des opioïdes comme METADOL. Une dépendance physique peut survenir chez les patients qui prennent METADOL pendant un certain temps, et il ne faut pas cesser de prendre ce médicament soudainement. Voir la section « **Interruption du traitement** » dans le présent dépliant.

Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie et les deux doivent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale et de discussions franches avec votre médecin. Il est important que vous consultiez votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Pédiatrie (moins de 18 ans) : La sécurité et l'efficacité de METADOL n'ont pas été établies chez la population pédiatrique. Ainsi, l'emploi de METADOL n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas METADOL pendant la grossesse ou l'allaitement, ou encore pendant le travail et l'accouchement. Les opioïdes peuvent

être transmis à votre enfant par le lait maternel, ou même avant la naissance, alors qu'il se trouve toujours dans l'utérus. METADOL causerait alors des problèmes respiratoires menaçant la vie de votre enfant.

Conduite de véhicules et opération de machines : Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de METADOL sur vous. METADOL peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements;
- une sensation de tête légère.

Ces effets se manifestent habituellement après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Atteinte des glandes surrénales : Vous pourriez présenter une atteinte des glandes surrénales que l'on appelle « insuffisance surrénalienne ». Cela signifierait que vos glandes surrénales produiraient des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que les suivants :

- nausées, vomissements;
- fatigue, faiblesse ou étourdissements;
- diminution de l'appétit.

Une atteinte des glandes surrénales est plus probable si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin peut vous faire subir des examens, vous prescrire un autre médicament et cesser graduellement l'administration de METADOL.

Toxicité sérotoninergique (aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) : METADOL peut causer un syndrome sérotoninergique, une réaction rare mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Une toxicité sérotoninergique pourrait se manifester si vous prenez METADOL en association avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes de toxicité sérotoninergique sont les suivants :

- fièvre, transpiration, tremblements, diarrhées, nausées, vomissements;
- secousses musculaires, tremblements ou raideurs, réflexes exagérés, perte de la coordination;
- accélération du rythme cardiaque, modification de la pression sanguine;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, irrégularités de l'humeur, inconscience et coma.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution du taux des hormones sexuelles. Elle peut également être associée à une baisse de la libido (désir sexuel), à une dysfonction érectile ou à une infertilité.

Apnée du sommeil : Les opioïdes peuvent causer un problème appelé apnée du sommeil (interruption momentanée de la respiration pendant le sommeil). Si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil, ou si quelqu'un a remarqué que vous arrêtez de respirer de temps à autre pendant que vous dormez, mentionnez-le à votre médecin.

Mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y

compris les drogues, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec METADOL:

- Alcool. Cette catégorie comprend les médicaments sur ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. **Ne pas** boire d'alcool lorsque vous prenez METADOL, car cela peut causer de la somnolence, une dépression respiratoire, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle;
- d'autres sédatifs, qui peuvent accentuer la somnolence provoquée par METADOL;
- d'autres analgésiques opioïdes (pour le soulagement de la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une intervention chirurgicale);
- les médicaments qui aident au sommeil ou qui réduisent l'anxiété;
- les antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et des troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** METADOL avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou si vous avez pris un tel médicament au cours des 14 jours précédant le début de votre traitement par METADOL;
- les médicaments utilisés dans le traitement des troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie;
- les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie (p. ex., la phénytoïne, la carbamazépine);
- les antihistaminiques (pour le traitement des allergies) ou les médicaments contre le rhume;
- les antiémétiques (pour la prévention des vomissements);
- les diurétiques;
- les médicaments utilisés dans le traitement des spasmes musculaires et du mal de dos;
- la warfarine et les autres anticoagulants à base de coumarine (pour la prévention/le traitement des caillots sanguins);
- les antirétroviraux, les antifongiques et les antibiotiques;
- les médicaments qui agissent sur un système organique appelé CYP3A4 (p. ex., érythromycine, sertraline);
- tout médicament en vente libre (vendu sans ordonnance), y compris les laxatifs;
- tout médicament à base d'herbes médicinales, y compris le millepertuis (utilisé principalement dans les cas d'humeur dépressive).

Comment prendre METADOL:

Comprimés de METADOL : Avaler en entier. Ne pas briser, mâcher, dissoudre, ni écraser.

Ne prenez pas METADOL par injection ou par voie rectale.

Dose initiale habituelle chez l'adulte :

Votre dose a été personnalisée. Assurez-vous de suivre à la lettre la posologie recommandée par votre médecin. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre dose sans l'avoir consulté. La prise de doses supérieures est associée à un risque accru d'effets indésirables et de surdose.

La posologie habituelle par voie orale chez l'adulte est de 2,5 mg à 10 mg toutes les 4 heures pendant les 3 à 5 premiers jours, puis une dose fixe toutes les 8 à 12 heures selon vos besoins.

La dose prescrite de la **solution orale** ou du **concentré oral** de METADOL vous sera donnée avec du Kool-Aid® à saveur de raisin, du Tang® à saveur d'orange, du jus de pomme Allen's®, du Crystal

Light® à saveur de tangerine et de pamplemousse ou du Crystal Light® à saveur de limonade. Les solutions de méthadone restantes doivent être réfrigérées (entre 2°C et 8°C) et consommées dans un délai de 14 jours, ou de 7 jours si le diluant est le jus de pomme Allen's®.

Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, METADOL peut être administré une fois par jour.

Votre dose de METADOL sera clairement indiquée sur le flacon du médicament. Il est très important de suivre les directives de l'étiquette à la lettre. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin. Si votre médecin modifie votre dose, assurez-vous de noter la nouvelle dose par écrit au moment où votre médecin vous téléphone ou vous reçoit à son cabinet, et suivez les nouvelles directives à la lettre.

Évaluez régulièrement votre douleur avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin de METADOL. N'utilisez METADOL que pour le problème médical pour lequel il vous a été prescrit.

Si votre douleur s'intensifie ou si vous manifestez un effet indésirable à la suite de la prise de METADOL, consultez votre médecin immédiatement.

Interruption du traitement :

Il ne faut pas interrompre soudainement la prise de METADOL si vous le prenez depuis plus de quelques jours.

Votre médecin vous surveillera et vous aidera à réduire graduellement la prise de METADOL. Cela doit se faire lentement, afin d'éviter des symptômes gênants, comme les suivants :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- nez qui coule
- éternuements
- tremblements
- crampes d'estomac
- accélération des battements du cœur (tachycardie)
- troubles du sommeil
- augmentation inhabituelle de la sudation
- palpitations
- fièvre inexplicquée
- faiblesse
- endormissement
- vomissements
- bâillements.

En réduisant ou en cessant la prise d'opioïdes, vous serez moins tolérant à ces médicaments. Si vous recommencez un traitement, il faudra le faire à la dose la plus faible. Vous pourriez subir une

surdose si vous recommencez à prendre METADOL à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter le traitement par METADOL.

Renouvellement des ordonnances de METADOL :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin de METADOL. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre stock actuel soit épuisé.

N'obtenez une ordonnance de ce médicament que du médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances de tout autre médecin, sauf si la responsabilité de la prise en charge de votre douleur est transférée à un autre médecin.

Surdose :

Si vous croyez avoir trop ingéré de METADOL, consultez votre professionnel de la santé ou rendez-vous aux urgences ou au centre antipoison régional sur-le-champ, même si vous ne manifestez aucun symptôme.

Les signes de surdose comprennent :

- respiration anormalement lente ou faible;
- étourdissements;
- confusion;
- somnolence extrême.

Dose oubliée :

Il est important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez d'en prendre une, prenez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose omise. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous avez oublié de prendre plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets indésirables possibles de METADOL?

Voici quelques effets indésirables que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez METADOL. Si vous manifestez un effet indésirable qui n'a pas été énuméré, consultez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables sont notamment les suivants :

- Somnolence, insomnie;
- Étourdissements, épisode d'évanouissement;
- Sensation de tête légère;
- Nausées, vomissements, perte d'appétit, sécheresse de la bouche;
- Maux de tête;
- Troubles de la vision;
- Faiblesse, absence de coordination des mouvements musculaires;
- Démangeaisons;
- Endormissement
- Transpiration excessive, rougeur du visage;
- Constipation;
- Baisse du désir sexuel, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre METADOL.

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin sur-le-champ
	Uniquement s'il est grave	Dans tous les cas	
RARE Surdose : hallucinations, confusion, démarche anormale, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles flasques, faible tonus musculaire épiderme froid et moite, crises épileptiques.			√
Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle ou faible			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, œdème du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation sévère, nausées			√
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration excessive.		√	
Fréquente cardiaque rapide, lente ou irrégulière : palpitations cardiaques.		√	
Faible pression artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	√		

<p>Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : une réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées de chaleur, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38°C) ou une rigidité musculaire.</p>			√
---	--	--	---

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable pénible qui n'est pas énuméré ici ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets indésirables
 Nous vous invitons à signaler les effets indésirables graves ou inattendus à Santé Canada. L'information sert à déceler de nouveaux problèmes liés à l'innocuité des produits de santé. En tant que consommateur, vous contribuez ainsi à améliorer l'utilisation sans risque des produits de santé.

Il existe trois moyens de déclarer un effet indésirable :

- En ligne, à MedEffet :
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Par téléphone au 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur et en l'envoyant par l'une ou l'autre des façons :
 - Par télécopieur, au 1-866-678-6789 (sans frais),
 - Par la poste : Programme Canada Vigilance
 Santé Canada, indice de l'adresse 1908C
 Ottawa (Ontario)
 K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur sont offerts sur le site Internet de MedEffet.
 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>).

REMARQUE : Si vous désirez plus de renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage:

- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de METADOL dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- Conservez à température ambiante (entre 15°C et 30°C).
- Protégez le concentré oral et la solution orale METADOL de la lumière et du gel. Gardez les flacons distribués par le pharmacien hermétiquement fermés.

- **Conservez METADOL sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne jamais prendre de médicament devant les jeunes enfants, car ceux-ci pourraient essayer de vous imiter. L'ingestion accidentelle par un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de METADOL par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

Élimination :

METADOL ne doit jamais être jeté aux poubelles, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient y avoir accès. Les préparations doivent être retournées à une pharmacie pour qu'elles soient éliminées convenablement.

Pour en savoir davantage au sujet de METADOL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui comprend les renseignements sur les médicaments destinés aux patients, sur le site web de Santé Canada, <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>, le site Internet du fabricant « Laboratoires Paladin inc » ou en téléphonant au 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été rédigé par les Laboratoires Paladin.

Dernière révision : 25 février 2021