

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE  
MÉDICAMENT

<sup>N</sup> **Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP**

Sans sucre, arôme de cerise  
(édulcoré au xylitol)

Solution, 10 mg / mL

Traitement de dépendance aux opioïdes

Sterinova Inc.  
3005 Avenue José-Maria-Rosell  
St-Hyacinthe, Québec J2S 0J9  
Canada

Date de préparation :  
5 Décembre 2019

**Date de révision :**  
**24 Janvier 2022**

**Numéro de contrôle de la présentation: 259438**

## TABLE DE MATIÈRE

<b>TABLE DE MATIÈRE</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	26
SURDOSAGE.....	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	30
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	35
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	35
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>36</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	37
TOXICOLOGIE.....	37
RÉFÉRENCES.....	41
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT</b> .....	<b>46</b>

**<sup>N</sup> Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP**  
Sans sucre, arôme de cerise, 10 mg / mL  
(édulcoré au xylitol)

**Mise en garde : CE MÉDICAMENT PEUT CRÉER UNE DÉPENDANCE**

---

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Concentré liquide, 10 mg / mL	Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP contient : Arôme Artificiel de Cerise, Acide Citrique Monohydrate, Benzoate de Sodium, Bleu Brillant FCF, Eau Purifiée, Glycérol, Hydroxyéthylcellulose, Xylitol.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

#### Adultes

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est indiqué comme médicament de remplacement dans le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes.

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP n'est pas indiqué comme analgésique administré au besoin.

Les patients à qui l'on a prescrit le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et bénéficier d'un soutien médical, social et psychologique dans le cadre d'un traitement global de la dépendance aux opioïdes.

#### Gériatrie (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de méthadone dans le traitement des patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies. En général, le choix de la dose à administrer au patient âgé doit se faire avec prudence; il convient habituellement d'amorcer le traitement à la dose efficace la plus faible, puis d'augmenter lentement la dose de façon à tenir compte de la plus grande fréquence de l'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et des autres traitements médicamenteux (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie).

#### Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de méthadone n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, l'administration du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

### CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la substance active, le chlorhydrate de méthadone, ou aux autres analgésiques opioïdes ou à l'un des composants du produit. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique, connue ou soupçonnée (p.

ex., occlusion ou sténose intestinales) ou toute autre maladie qui nuit au transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).

- Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP ne doit pas être administré en présence de diarrhée associée à une colite pseudomembraneuse ou causée par un empoisonnement alimentaire tant que les toxines en cause n'ont pas été éliminées des voies digestives.
- Patients chez lesquels on soupçonne un abdomen aigu (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguës).
- Patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une maladie chronique obstruant les voies respiratoires ou un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, ayant un taux sanguin élevé de dioxyde de carbone ou présentant un cœur pulmonaire.
- Patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs.
- Patients présentant une dépression grave du système nerveux central (SNC), une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne, ou un traumatisme crânien.
- Patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou qui ont pris un tel médicament au cours des 14 jours précédents).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### ADMINISTRER PAR VOIE ORALE SEULEMENT

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

##### Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation liés aux opioïdes qui peuvent entraîner une surdose et la mort. Il faut évaluer le risque pour chaque patient avant de prescrire le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP et surveiller régulièrement tous les patients afin de déceler l'apparition de ces comportements ou troubles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doit être entreposé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

##### Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, peut survenir avec l'administration du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP. Les nourrissons exposés *in utero* ou par le lait maternel risquent de subir une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital après l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement au début du traitement avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP ou après une augmentation de la dose. De plus, informez les patients des risques associés à la prise d'opioïdes y compris une surdose mortelle.

Des décès ont été signalés au début d'un traitement de la dépendance aux opioïdes avec la méthadone. Dans certains cas, des interactions médicamenteuses avec d'autres substances, licites et illicites, ont été soupçonnées. Toutefois, dans d'autres cas, les décès semblent avoir été causés par les effets respiratoires ou cardiaques de la méthadone et une augmentation trop rapide de la dose, sans tenir compte de l'accumulation de la méthadone avec le temps. Il est essentiel de comprendre les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone et de faire preuve de vigilance au début du traitement et au cours d'une augmentation de la dose (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Les patients doivent aussi être sérieusement mis en garde contre l'automédication avec des déprimeurs du système nerveux central (SNC) au début d'un traitement avec la méthadone.

La dépression respiratoire est le principal risque associé à l'administration de chlorhydrate de méthadone. Le pic des effets déprimeurs de la méthadone sur la respiration survient habituellement plus tard. Cette caractéristique peut contribuer à un surdosage iatrogénique, surtout au début du traitement et au cours d'une augmentation de la dose.

#### Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie grave (torsades de pointes) ont été observés pendant la prise de méthadone. Ces cas surviennent surtout chez les patients prenant plusieurs fortes doses de méthadone par jour contre la douleur, mais certains ont été signalés chez des patients recevant les doses généralement administrées dans le traitement d'entretien d'une toxicomanie opioïde.

#### Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, même d'une seule dose, surtout par un enfant, peut entraîner une surdose mortelle de chlorhydrate de méthadone (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mise au rebut, pour obtenir les instructions sur l'élimination appropriée du produit*).

#### Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes qui peut menacer la vie du nouveau-né (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

#### Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doit être évitée, car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

#### Risques de l'administration concomitante de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC

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

- On ne doit prescrire le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP en association avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC qu'aux patients pour qui les options thérapeutiques de remplacement sont inadéquates.
- Limiter la dose et la durée d'administration au minimum nécessaire.
- Un suivi des patients est nécessaire pour surveiller les signes et symptômes d'une dépression respiratoire et d'une sédation.

## Généralités

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP s'administre par voie orale uniquement. Ne pas injecter la préparation. Il est recommandé de distribuer le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP dans des contenants à l'épreuve des enfants et de conserver ce médicament hors de la portée des enfants afin de prévenir toute ingestion accidentelle.

---

**Le chlorhydrate de méthadone est un narcotique de synthèse, donc une substance contrôlée (classe N) en vertu de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*.**

---

**On doit aviser les patients que le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP (chlorhydrate de méthadone) ne doit pas être donné à une autre personne que le patient à qui il a été prescrit, car un usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doit être entreposé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou le mésusage.**

**Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP ne doit être prescrit que par des personnes qualifiées dans l'administration continue d'opioïdes puissants et dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'utilisation d'antagonistes des opioïdes.**

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP car cela peut augmenter le risque de subir des effets indésirables graves, y compris la mort.

### **Abus et mauvaise utilisation**

Comme tous les opioïdes, le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est un médicament susceptible d'être utilisé de manière abusive ou de faire l'objet de mauvaise utilisation, pouvant entraîner une surdose et provoquer la mort. Par conséquent, le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doit être prescrit et manipulé avec prudence. En outre, l'abus de drogues administrées par voie parentérale est souvent associé à la transmission de maladies infectieuses comme l'hépatite et l'infection par le VIH.

Il faut évaluer les risques cliniques d'abus ou de toxicomanie associés aux opioïdes avant de prescrire le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP à un patient. Tous les patients traités avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler les signes d'abus et de mauvaise utilisation.

La méthadone est une substance convoitée chez les personnes dépendantes aux opioïdes et peut donc faire l'objet d'un détournement. Le médecin doit tenir compte de cela lorsqu'il prescrit le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP à un patient qui lui semble plus enclin aux abus, au mauvais usage ou au détournement. Lors de la prescription et de la délivrance du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, des précautions appropriées doivent être prises afin de réduire au maximum les risques de mauvais usage, d'abus ou de détournement et d'offrir une protection adéquate contre le vol, y compris au domicile du patient.

**La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  qui présente un risque d'abus semblable à celui de la morphine et d'autres agonistes des récepteurs opioïdes; elle est une substance contrôlée aux termes de l'annexe I de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances. La méthadone, tout comme la morphine et d'autres opioïdes, peut être toxicomanogène et faire l'objet de détournement.**

### **Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme**

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

### **Cancérogénicité et mutagénicité**

Voir TOXICOLOGIE.

### **Effets cardiovasculaires**

Ces renseignements ont pour but d'aviser les prescripteurs d'évaluer globalement les risques et les avantages du traitement avec la méthadone. L'objectif n'est pas de décourager l'usage approprié de la méthadone chez les patients qui ont des antécédents de maladie 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 pendant la prise de méthadone. Ces manifestations semblent plus fréquentes, entre autres, lors de la prise de fortes doses (> 200 mg/jour). Bien qu'elles surviennent surtout chez les patients prenant plusieurs fortes doses de méthadone par jour contre la douleur, certaines ont été signalées chez des patients recevant les doses généralement administrées dans le traitement d'entretien d'une toxicomanie opioïde. Dans la plupart des cas survenus aux doses d'entretien habituelles, l'administration de médicaments concomitants ou la présence d'affections cliniques, comme l'hypokaliémie, ont pu contribuer à ces effets. Cependant, les données évoquent fortement la possibilité que la méthadone produise des effets indésirables sur la conduction cardiaque chez certains patients.

Des précautions particulières s'imposent chez les patients déjà exposés à l'allongement de l'intervalle QT (p. ex., en présence d'hypertrophie cardiaque, de prise concomitante de diurétiques, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie). Une surveillance étroite s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'anomalies de la conduction cardiaque ou qui prennent des médicaments qui affectent la conduction cardiaque, ainsi que chez ceux dont l'anamnèse ou l'examen physique évoquent un risque accru d'arythmie. Un allongement de l'intervalle QT a également été signalé chez des patients n'ayant pas d'antécédents de troubles cardiaques qui avaient reçu de fortes doses de méthadone. La survenue de l'allongement de l'intervalle QT pendant un traitement avec 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.

Il convient de soupeser les risques éventuels de la méthadone, y compris des arythmies potentiellement fatales, en regard des risques liés à l'interruption du traitement avec la méthadone. Chez les patients qui sont traités pour une dépendance opioïde au moyen d'un traitement d'entretien à la méthadone, ces risques comprennent une très forte probabilité de rechute vers l'utilisation de substances illicites après l'interruption du traitement.

L'administration 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 éventuels de l'utilisation de la méthadone en regard de la morbidité et de la mortalité associées à une toxicomanie opioïde.

Il faut évaluer les risques et les bienfaits du traitement au moyen de la méthadone chez chaque patient, en procédant à l'évaluation du tableau clinique actuel ainsi qu'à une anamnèse complète. Chez les patients exposés aux complications, il faut procéder à une surveillance étroite des paramètres cardiovasculaires, y compris de l'intervalle QT et du rythme cardiaque.

L'administration de méthadone peut entraîner une hypotension profonde chez les patients dont la capacité de préserver une pression sanguine adéquate est compromise par une diminution du volume sanguin ou l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines et d'autres tranquillisants, les sédatifs ou les hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Il faut surveiller ces patients afin de déceler les signes d'une hypotension après le début du traitement ou l'ajustement de la dose du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP.

Les patients ambulatoires doivent être avertis que le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, comme d'autres opioïdes, peut provoquer une hypotension orthostatique.

Il faut éviter d'administrer le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP aux patients présentant un choc circulatoire, car ce médicament peut causer une vasodilatation pouvant réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

### **Dépendance/tolérance**

Comme avec les autres opioïdes, l'administration répétée du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP pourrait entraîner une tolérance et une dépendance physique et il existe un risque de dépendance psychologique.

La tolérance et la dépendance physique, qui se distinguent de l'abus et de la toxicomanie, s'expliquent par la neuroadaptation des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opioïde. La tolérance et la dépendance physique consécutives à l'administration répétée d'opioïdes ne constituent pas en soi des signes d'une toxicomanie ou d'un abus.

Chez les patients qui suivent un traitement prolongé, la dose doit être diminuée graduellement lorsque le traitement n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. L'arrêt soudain du traitement ou l'administration d'un antagoniste des opioïdes peuvent entraîner des symptômes de sevrage. Les symptômes pouvant être associés au sevrage brusque d'un analgésique opioïde sont, entre autres : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, difficulté à dormir, augmentation inhabituelle de la sudation, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements (voir EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose).

### **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.

### **Tolérance croisée partielle entre la méthadone et d'autres opioïdes**

Les patients qui présentent une tolérance à d'autres opioïdes peuvent présenter une tolérance partielle à la méthadone. Ce phénomène est particulièrement préoccupant chez les patients qui passent à la méthadone après avoir présenté une tolérance à d'autres agonistes des récepteurs opioïdes  $\mu$ , et vient compliquer l'établissement de la posologie du nouvel agent. Des décès ont été signalés lors du passage à la méthadone après un traitement prolongé au moyen de fortes doses d'un autre agoniste des récepteurs opioïdes. Même le patient qui présente un degré élevé de tolérance aux opioïdes peut être sujet à un surdosage avec la méthadone, iatrogénique ou autre.

### **Patients qui présentent de l'anxiété**

Comme la méthadone administrée en dose d'entretien régulière n'a pas d'effet tranquilisant chez le patient qui a acquis une tolérance, celui qui reçoit cet agent réagira aux difficultés de la vie et au stress avec les mêmes symptômes d'anxiété que le sujet normal. Le médecin ne doit pas confondre ces symptômes avec ceux du sevrage aux opioïdes et ne doit pas tenter de calmer l'anxiété en augmentant la dose du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP. L'action de la méthadone dans le traitement d'entretien se limite à la suppression des symptômes de sevrage des opioïdes et est sans effet sur l'anxiété générale.

### **Patients qui souffrent d'une douleur aiguë**

En cas de blessure ou de douleur aiguë, postopératoire ou autre, chez le patient qui reçoit un traitement d'entretien avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP pour une dépendance aux opioïdes, ce traitement ne procurera pas une analgésie suffisante. Il faudra administrer des médicaments analgésiques, y compris des opioïdes, à des doses qui seraient indiquées pour traiter les patients affectés des mêmes douleurs, mais qui ne sont pas traités au moyen de la méthadone. Étant donné la tolérance aux opioïdes provoquée par la méthadone, l'administration de narcotiques contre la douleur aiguë chez le patient traité au moyen de la méthadone doit souvent se faire à des doses plus fortes ou plus fréquentes que chez le patient ne présentant pas une telle tolérance.

### **Effets gastro-intestinaux**

La méthadone et les autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. La méthadone peut nuire au diagnostic ou masquer l'évolution clinique des affections abdominales aiguës (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes**

L'enfant né d'une mère qui présente une dépendance à la méthadone ou à d'autres opioïdes aura

besoin de soins particuliers. Les nouveau-nés qui ont été exposés aux opioïdes in utero au cours des quatre semaines précédant l'accouchement peuvent présenter une dépendance et doivent faire l'objet d'une observation attentive pour le syndrome de sevrage pendant au moins deux semaines. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger.

Les signes du syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes sont notamment les suivants : irritabilité, hyperactivité et sommeil perturbé, augmentation de la fréquence respiratoire, pleurs excessifs ou aigus, tremblements, vomissements, diarrhée, éternuements, bâillements, fièvre et absence de prise de poids. L'apparition et la gravité du syndrome peuvent varier, tout comme la durée du syndrome qui peut être de quelques jours, des semaines ou même des mois. Ces éléments varient en fonction de l'opioïde consommé, de la durée de consommation, du moment et de la quantité de la dernière dose prise par la mère, ainsi que du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

Le lien entre la dose maternelle de méthadone et la survenue du syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes n'a pas été clairement établi. Il existe en effet des résultats contradictoires à cet égard, certaines études montrant l'existence d'un tel lien, alors que d'autres non. De plus, il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur la prise en charge appropriée du syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes.

### **Troubles neurologiques**

#### **Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les**

**benzodiazépines et l'alcool)** : On doit administrer le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP avec prudence et à une dose réduite lorsqu'on l'administre avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques actifs sur le SNC et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort peuvent survenir. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est envisagée, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits est à considérer, et les patients doivent être étroitement surveillés. Il ne faut pas consommer d'alcool pendant que l'on prend le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, car cela peut augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Des décès ont été signalés lors d'abus simultanés de méthadone et de benzodiazépines. Des études d'observation ont révélé que l'administration concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité lié au médicament par rapport aux analgésiques opioïdes administrés seuls. Il est raisonnable de s'attendre à ce que l'administration concomitante d'autres dépresseurs du SNC comporte un risque similaire en raison de leurs propriétés pharmacologiques similaires (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC avec un analgésique opioïde, on doit prescrire les plus faibles doses efficaces possible et la durée minimale d'une administration conjointe. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que la dose indiquée en l'absence d'un opioïde, puis augmenter la dose en fonction de la réponse clinique. Si un analgésique opioïde est prescrit à un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être

plus faible, puis la dose doit être augmentée en fonction de la réponse clinique. Un suivi étroit des patients est nécessaire pour déceler les signes et symptômes d'une dépression respiratoire et d'une sédation.

Les patients et les soignants doivent être avisés des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est administré avec une benzodiazépine ou un autre déprimeur du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). On doit informer les patients de ne pas conduire un véhicule ou de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'administration concomitante de la benzodiazépine ou de l'autre déprimeur du SNC aient été déterminés. Il faut dépister les patients présentant un risque de troubles liés à l'utilisation de substances, y compris l'abus et la mauvaise utilisation des opioïdes, et les avertir du risque de surdose et de mort associé à la prise d'autres déprimeurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Au cours du traitement avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, le patient ne doit pas consommer d'alcool pour éviter d'augmenter le risque d'effets secondaires dangereux, voire mortels (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Traumatisme crânien :** Les effets déprimeurs respiratoires de la méthadone et la capacité d'augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être intensifiés de façon marquée en présence d'une élévation préexistante de la pression intracrânienne due à un traumatisme. En outre, la méthadone peut entraîner une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique de l'état du patient souffrant d'un traumatisme crânien. Il faut employer la méthadone avec une extrême prudence chez de tels patients et uniquement si son utilisation est jugée essentielle (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Toxicité /syndrome sérotoninergique :** La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle. Des cas ont été signalés avec la méthadone, y compris du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, particulièrement lorsqu'elle est administrée en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, on observe l'un des signes et symptômes suivants:

- clonus spontané;
- clonus inductible ou oculaire accompagné d'une agitation ou d'une diaphorèse;
- tremblements et surréactivité;
- hypertonie, température corporelle supérieure à 38 °C et clonus oculaire ou inductible.

Si l'administration simultanée du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP et d'autres agents sérotoninergiques est justifiée sur le plan clinique, on doit surveiller attentivement le patient, plus particulièrement au début du traitement et en cas d'augmentation de la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, l'arrêt des agents sérotoninergiques doit être envisagé.

### **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)**

Des réactions graves et imprévisibles ont été observées lorsque des IMAO ont été administrés en même temps que des analgésiques opioïdes. Par conséquent, l'administration de méthadone n'est pas recommandée chez les patients qui prennent des IMAO (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement). Si le traitement avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est nécessaire chez ces patients, il faut réaliser un test de sensibilité en administrant des doses croissantes du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP sur une période de plusieurs heures tout en surveillant étroitement l'état du patient et ses signes vitaux (voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase).

### **Dysfonctionnement psychomoteur**

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP peut altérer les capacités mentales ou physiques nécessaires pour accomplir certaines tâches potentiellement dangereuses, comme conduire une automobile ou faire fonctionner des machines. Les patients doivent en être avertis en conséquence. Ils doivent également être avertis des effets combinés de la méthadone administrée avec d'autres dépresseurs du SNC, notamment les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs ou les hypnotiques, et l'alcool.

### **Effets respiratoires**

**Dépression respiratoire :** On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant la vie du patient ou mortelle, associée à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. La dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre une surveillance étroite du patient, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes des opioïdes. Il faut employer la méthadone avec une extrême prudence chez les patients présentant une baisse importante de la réserve respiratoire, une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir CONTRE-INDICATIONS).

Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant la vie du patient ou mortelle, puisse survenir à tout moment pendant l'utilisation de chlorhydrate de méthadone, le risque est plus grand à l'instauration du traitement ou après une augmentation de la dose. On doit surveiller étroitement les patients afin de déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP ou après une augmentation de la dose.

Une dépression respiratoire mettant la vie en danger est plus susceptible de survenir chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis en raison d'une modification de la clairance ou des paramètres pharmacocinétiques, comparativement aux patients plus jeunes et en meilleure santé.

**Le pic des effets dépresseurs de la méthadone sur la respiration est habituellement différé à la suite de l'administration. Cette caractéristique peut contribuer à un surdosage iatrogénique, surtout au début du traitement et au cours d'une augmentation de la dose.**

**Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique :** Il faut surveiller les patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire, ainsi que les patients présentant une baisse importante de la réserve respiratoire, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, afin de déceler les signes de

dépression respiratoire, surtout lors de l'instauration du traitement avec le chlorhydrate de méthadone et de l'ajustement de la dose car, chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP peuvent réduire l'activité respiratoire jusqu'à entraîner de l'apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. L'utilisation du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une maladie chronique obstruant les voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Apnée du sommeil :** Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil comme les syndromes des apnées du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et l'hypoxie (y compris l'hypoxie du sommeil) (voir EFFETS INDÉSIRABLES). L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS proportionnellement à la dose administrée. Il faut évaluer les patients de façon continue pour déceler l'apparition d'une nouvelle apnée du sommeil ou une aggravation d'une apnée du sommeil existante. On doit envisager de réduire ou d'arrêter le traitement par les opioïdes chez ces patients en utilisant les meilleures pratiques pour diminuer graduellement la dose d'opioïdes administrée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la posologie; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance).

### **Fonction sexuelle/reproduction**

**Fertilité** – Le traitement au moyen de la méthadone peut diminuer les fonctions de reproduction chez les patients de sexe masculin. Des diminutions du volume des éjaculats et des sécrétions des vésicules séminales et de la prostate ont été rapportées chez les patients traités au moyen de la méthadone. En outre, une réduction des taux sériques de testostérone et de la motilité des spermatozoïdes, ainsi que des anomalies de leur morphologie, ont été rapportées.

L'administration prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, un dysfonctionnement érectile ou une infertilité (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience post-commercialisation).

Des études publiées chez l'animal fournissent des données additionnelles indiquant que le traitement d'animaux mâles au moyen de la méthadone peut altérer la fonction de reproduction. La méthadone cause une régression importante des organes sexuels secondaires et des testicules chez les souris et les rats mâles. D'autres données publiées indiquent que le traitement des rats mâles au moyen de la méthadone augmente les taux de mortalité des embryons et des nouveau-nés.

### **Populations particulières**

**Groupes à risques particuliers :** Il faut administrer le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et de toxicomanie et à une dose réduite chez les patients affaiblis ou présentant une grave altération de la fonction pulmonaire, la maladie d'Addison, une hypothyroïdie, un myxoedème, une psychose toxique, une hypertrophie prostatique ou un rétrécissement de l'urètre.

### **Affections abdominales aiguës**

L'administration de médicaments opioïdes peut nuire au diagnostic ou masquer l'évolution clinique des affections abdominales aiguës.

## **Femmes enceintes**

Bien que la méthadone traverse la barrière placentaire, des études sur la reproduction chez l'humain n'ont pas été menées.

Il incombe au médecin de s'assurer que ses patientes enceintes sont pleinement informées des risques auxquels l'emploi de la méthadone, ou l'interruption du traitement au moyen de la méthadone, les expose, elle ou leur enfant à naître. Le traitement de patientes enceintes doit être assuré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de celles qui présentent une toxicomanie opioïde.

La consommation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, et EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience post-commercialisation).

Des études sur la reproduction animale n'ont montré aucun effet nuisible sur le fœtus causé par la méthadone.

## **Grossesse**

La concentration de méthadone décelée dans le liquide amniotique et le sang du cordon était proportionnelle à celle que contenait le plasma maternel; elle était toutefois plus faible dans l'urine du nouveau-né que dans celle de la mère. La méthadone et son métabolite principal ont été détectés dans des échantillons de méconium.

D'après une analyse rétrospective portant sur 101 femmes enceintes présentant une dépendance aux opioïdes soumises à une désintoxication à la méthadone, ces dernières n'étaient pas exposées à un risque accru de fausse couche au 2<sup>e</sup> trimestre ni d'accouchement prématuré au 3<sup>e</sup> trimestre.

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 (ERF) réalisée en fin de grossesse. Les fœtus dont la mère était traitée par la méthadone ont une activité motrice et un rythme cardiaque réduits.

Plusieurs études ont montré que chez les bébés nés de mères présentant une dépendance aux opioïdes et ayant reçu de la méthadone pendant une partie ou la totalité de la grossesse, le poids fœtal, de même que le poids, la taille ou le périmètre crânien à la naissance étaient inférieurs à ceux des bébés témoins. Ce retard de croissance ne semble pas persister jusqu'à l'enfance. Les données chez l'animal nous renseignent davantage sur les éventuels risques de la méthadone (voir la Partie II de la monographie de produit, TOXICOLOGIE).

## **Périnatalité**

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<sup>e</sup> percentile), qu'il soit admis au service de néonatalité et qu'il reçoive un diagnostic d'anomalie congénitale majeure. Une augmentation de la dose de méthadone administrée à la mère pourrait être associée à une augmentation correspondante du

risque que le bébé naisse avant terme, qu'il présente un retard symétrique de croissance, que son séjour à l'hôpital soit prolongé et qu'il souffre d'un syndrome de sevrage nécessitant un traitement.

### **Croissance et développement du nouveau-né**

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

Des études ont montré que l'exposition aux opioïdes *in utero* a un effet sur le développement du cerveau et de l'appareil de la vision. On a observé de faibles rendements aux tests de la fonction cognitive ainsi que des anomalies neuro développementales lors de certaines études (mais pas toutes). Les enfants ont également présenté des déficits légers, mais persistants lors des tests de psychométrie et du comportement. 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.

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 chez l'animal témoignent des modifications neurochimiques cérébrales des petits traités à la méthadone, lesquelles touchaient entre autres les systèmes cholinergique, dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique. Des études publiées chez l'animal ont rapporté une augmentation du taux de mortalité néonatale et des différences importantes dans les résultats des tests comportementaux chez la progéniture de rats mâles traités avant la procréation au moyen de la méthadone. Des études mécanistes dans ce modèle de rat évoquent la possibilité que les effets de la méthadone « paternelle » sur le développement de la progéniture soient causés par une diminution de la production de testostérone, diminution qui a été signalée chez des hommes soumis à un traitement d'entretien à la méthadone.

### **Anomalies ophtalmiques**

Les nourrissons nés de mères toxicomanes ayant reçu de la méthadone pendant la grossesse 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 altérée, 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.

### **Travail, accouchement et allaitement**

Comme c'est le cas avec tous les opioïdes, l'administration de ce produit à la mère peu avant l'accouchement peut entraîner un certain degré de dépression respiratoire chez le nourrisson, surtout si la dose est forte. Il faut avoir sous la main de la naloxone, un médicament qui contre les effets des opioïdes, si l'on utilise le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP chez

cette population. L'emploi du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est déconseillé aux fins de l'analgésie obstétricale, car sa longue durée d'action augmente le risque de dépression respiratoire du nourrisson. Les narcotiques possédant à la fois des propriétés agonistes et antagonistes ne doivent pas servir à soulager la douleur pendant le travail chez les patientes recevant un traitement prolongé au moyen du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, car ils peuvent précipiter un sevrage aigu.

La méthadone est excrétée dans le lait maternel. Il faut user de prudence quand le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est administré à une femme qui allaite. De rares cas de sédation, de dépression respiratoire et de décès ont été rapportés chez les nourrissons exposés à la méthadone par le lait maternel.

Les risques et les bienfaits de l'allaitement lors d'un traitement d'entretien à la méthadone devraient être évalués par la patiente et le médecin conjointement. Il doit être clair pour la patiente qui souhaite allaiter qu'elle ne doit prendre aucune substance illicite ni aucun autre médicament qui n'est pas prescrit par son médecin pendant l'allaitement. Elle doit comprendre dans quelle mesure l'usage d'autres substances peut augmenter le risque chez le nourrisson au-delà du risque causé par le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP.

Des renseignements spécifiques doivent être donnés aux mères qui prennent le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP pour leur apprendre à identifier la dépression respiratoire et la sédation chez leurs nourrissons. Elles doivent savoir quand communiquer avec un professionnel de la santé ou obtenir sans délais des soins médicaux.

Des concentrations de méthadone allant de 50 à 570 µg/L ont été décelées dans le lait de mères ayant reçu des doses de 10 à 80 mg par jour; dans la majorité des échantillons prélevés, ces concentrations étaient inférieures aux concentrations sériques à l'état d'équilibre mesurées chez la mère. Les concentrations maximales de méthadone dans le lait maternel sont atteintes environ 4 ou 5 heures après la prise par voie orale. Suivant une consommation moyenne de 150 mL/kg de lait par jour, le nourrisson consommerait environ 17,4 mcg/kg par jour de méthadone, soit environ 2 % à 3 % de la dose que reçoit la mère par voie orale. On a décelé de très faibles concentrations plasmatiques de méthadone chez certains nourrissons dont les mères étaient traitées au moyen de ce médicament.

Les femmes qui commencent un traitement au moyen du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, peu importe l'indication, et qui allaitent déjà leur bébé doivent être avisées de sevrer leur bébé graduellement pour prévenir le syndrome d'abstinence du nouveau-né.

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate méthadone n'ont pas été étudiées dans la population pédiatriques. Par conséquent, l'administration du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Qu'elle soit accidentelle ou délibérée, son ingestion par un enfant constitue une urgence médicale et elle peut être mortelle. On doit demander aux patients qui ont des doses à emporter à domicile de conserver le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP en lieu sûr et hors de la portée et de la vue des enfants et de jeter le médicament non utilisé d'une façon que personne d'autre que le patient auquel il a été prescrit ne vienne en contact avec le produit.

### **Gériatrie (> 65 ans)**

En général, le choix de la dose à administrer au patient âgé doit se faire avec prudence; il convient habituellement d'amorcer le traitement à la dose efficace la plus faible, puis d'augmenter lentement la dose de façon à tenir compte de la plus grande fréquence de l'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et des autres traitements médicamenteux (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie).

### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

La méthadone est métabolisée par le foie; en présence d'insuffisance hépatique, le médicament risque de s'accumuler après l'administration de doses répétées. L'emploi du chlorhydrate de méthadone chez l'insuffisant hépatique n'a pas fait l'objet d'études approfondies (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Il faut agir avec prudence, car la méthadone peut déclencher une encéphalopathie hépatique chez les patients qui présentent une atteinte hépatique grave.

Comme les autres opioïdes, la méthadone peut causer une constipation problématique qui est particulièrement dangereuse chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave; des traitements pour éviter la constipation doivent donc être instaurés rapidement.

### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

L'emploi de la méthadone chez l'insuffisant rénal n'a pas fait l'objet d'études approfondies (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Il a été démontré que l'acidification des urines augmente l'élimination de la méthadone.

### **Sexe**

La spécificité du chlorhydrate de méthadone selon le sexe n'a pas été évaluée.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

#### Tests de grossesse

La méthadone peut modifier les résultats des tests de grossesse effectués sur des échantillons d'urine.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables du chlorhydrate de méthadone sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. Les principaux risques associés aux opioïdes comprennent la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

### **Sevrage de l'héroïne**

Au cours de la phase d'induction du traitement d'entretien à la méthadone, les patients sont

sevrés de l'héroïne et peuvent donc présenter des symptômes de sevrage typiques qui doivent être différenciés des effets indésirables de la méthadone. Ils peuvent présenter certains des symptômes suivants associés au sevrage aigu de l'héroïne ou d'autres opioïdes, ou les présenter tous : larmolement, rhinorrhée, éternuements, bâillements, transpiration excessive, chair de poule, fièvre, frissons en alternance avec bouffées vasomotrices, agitation, irritabilité, faiblesse, anxiété, dépression, dilatation des pupilles, tremblements, tachycardie, crampes abdominales, courbatures, contractions musculaires et coups de pied involontaires, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, spasmes intestinaux et perte de poids.

### **Mise en route du traitement**

Au début du traitement, il faut adapter soigneusement la dose aux réactions du patient au Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP. Une augmentation trop rapide de la dose risque de causer des effets indésirables.

**Les principaux risques de la méthadone sont la dépression respiratoire, l'allongement de l'intervalle QT et l'hypotension générale. Des cas d'arrêt respiratoire, de choc, d'arrêt cardiaque et de décès ont été observés. Les patients peuvent être particulièrement vulnérables pendant la période de stabilisation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

### **Traitement d'entretien, dose stable**

Pendant un traitement prolongé au moyen du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP comme c'est le cas dans un programme de traitement d'entretien à la méthadone, on observe habituellement la disparition progressive des effets indésirables sur une période de plusieurs semaines. Cependant, la constipation et la sudation persistent fréquemment.

Les effets indésirables le plus souvent observés comprennent les vertiges, les étourdissements, la sédation, les nausées, les vomissements, la constipation et la sudation.

**Constipation :** Pratiquement tous les patients deviennent constipés lorsqu'ils prennent un opioïde sur une base régulière. Chez certains patients, surtout les personnes âgées ou alitées, un fécalome peut survenir. Il est essentiel d'en avertir les patients et d'instaurer un traitement intestinal approprié au début d'un traitement prolongé avec un opioïde. Des laxatifs stimulants, des laxatifs émoullissants et d'autres mesures appropriées doivent être utilisés, au besoin. Puisqu'un fécalome peut se révéler par une fausse diarrhée, on doit exclure la présence de constipation chez les patients traités par un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

### **Effets indésirables**

**Troubles cardiovasculaires :** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires) : arythmies, bouffées vasomotrices, bradycardie, cardiomyopathie, extrasystoles, fibrillation ventriculaire, hypotension, insuffisance cardiaque, palpitations, phlébite, rythmes bigéminés, syncope, tachycardie, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes

**Troubles oculaires :** troubles visuels

**Troubles gastro-intestinaux :** constipation, douleur abdominale, glossite, nausées, vomissements, xérostomie

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : asthénie (faiblesse), œdème

**Troubles hépatobiliaires** : colique biliaire

**Examens** : allongement de l'intervalle QT mesuré à l'électrocardiogramme, inversion de l'onde T, résultats anormaux à l'ECG

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : anorexie, gain pondéral, hypokaliémie, hypomagnésémie

**Troubles du système nerveux** : céphalées, crises épileptiques, étourdissements, sédation, sensation de tête légère, troubles respiratoires du sommeil

**Troubles psychiatriques** : agitation, confusion, désorientation, dysphorie, euphorie, hallucinations, insomnie

**Troubles rénaux et urinaires** : effet antidiurétique, retard de la miction, rétention urinaire

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : aménorrhée, baisse de la libido ou de la virilité

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dépression respiratoire, œdème pulmonaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépression respiratoire)

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : éruptions diverses, prurit, urticaire et, rarement, urticaire hémorragique

#### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Des cas de thrombopénie réversible ont été signalés chez des patients atteints d'hépatite chronique.

#### **Expérience post-commercialisation**

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées au cours de la période d'utilisation qui a suivi la commercialisation du chlorhydrate de méthadone.

**Troubles endocriniens** : déficit en androgènes

L'administration prolongée d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ce qui entraînerait un déficit androgénique pouvant se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, un dysfonctionnement érectile, une aménorrhée ou une infertilité. On ignore s'il y a un lien de cause à effet entre les opioïdes et le syndrome clinique d'hypogonadisme parce que les divers facteurs de stress médicaux, physiques et psychologiques et associés au mode de vie susceptibles de modifier les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été adéquatement contrôlés dans les études réalisées jusqu'à maintenant. Les patients présentant les symptômes d'un déficit androgénique doivent subir des analyses de laboratoire.

**Troubles du système nerveux** : syndrome sérotoninergique

**Grossesse, puerpéralité et périnatalité** : syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

## **Troubles généraux et anomalies au point d'administration : médicament inefficace**

On a signalé des cas isolés de médicament inefficace survenu après un passage entre différents produits de méthadone. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour avancer une estimation de la fréquence ni établir un lien de causalité. Les patients présentant des symptômes de sevrage suivant une modification de la formulation doivent être surveillés cliniquement et leur dose doit être ajustée au besoin.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses graves**

- **Dépresseurs du système nerveux central (SNC)**
- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)**
- **Agents sérotoninergiques (comprenant les ISRS)**
- **Agents potentiellement arythmogènes**

(Voir Interactions médicamenteuses)

### **Aperçu : Effets des médicaments inhibiteurs et inducteurs du système CYP**

Des résultats d'études *in vitro* indiquent que la méthadone subit au niveau du foie une N -déméthylation par les enzymes du cytochrome P450, principalement par les isoenzymes CYP3A4, CYP2B6 et CYP2C19 et dans une moindre mesure par CYP2C9 et CYP2D6.

L'administration concomitante de la méthadone et de médicaments inducteurs de ces enzymes peut se traduire par une accélération de son métabolisme et la possibilité d'une diminution de ses effets alors que son administration avec des inhibiteurs du système enzymatique CYP peut se solder par un ralentissement du métabolisme de la méthadone et la potentialisation de ses effets. Bien que des médicaments antirétroviraux comme l'éfavirenz, le nelfinavir, la névirapine, le ritonavir et l'association de lopinavir et de ritonavir soient des inhibiteurs reconnus du système enzymatique CYP, il a été montré que ces médicaments diminuent le taux plasmatique de méthadone, en raison possiblement de leurs propriétés inductrices du système enzymatique CYP.

Par conséquent, il faut évaluer la possibilité d'interactions médicamenteuses lors de l'administration concomitante de méthadone et d'autres médicaments; les médecins devraient évaluer la réponse de chaque patient au traitement médicamenteux (voir Interaction médicament-herbe médicinale, Millepertuis).

### **Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :**

En raison de l'effet pharmacologique additif, l'administration concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., les autres opioïdes, les sédatifs ou les hypnotiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques, les tranquillisants, les relaxants musculaires, les anesthésiques généraux, les antipsychotiques, les phénothiazines, les neuroleptiques, les antihistaminiques, les antiémétiques et l'alcool) et de bêta-bloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. On ne doit prescrire le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP en association avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC qu'aux patients pour qui les options thérapeutiques de rechange sont inadéquates. Il faut limiter la dose et la durée d'administration au minimum nécessaire. Un suivi des patients est nécessaire

pour surveiller les signes et symptômes d'une dépression respiratoire et d'une sédation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) et Dysfonctionnement psychomoteur). Au cours du traitement avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, le patient ne doit pas consommer d'alcool pour éviter d'augmenter le risque d'effets secondaires dangereux.

### **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)**

Des réactions graves et imprévisibles ont été observées lorsque des IMAO ont été administrés en même temps que des analgésiques opioïdes. Puisque l'innocuité de la méthadone n'a pas été établie dans ce cas, il n'est pas recommandé d'administrer le produit chez des patients qui ont reçu un IMAO au cours des 14 jours précédents. Cependant, s'il est nécessaire de traiter ces patients au moyen du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, il faut réaliser un test de sensibilité en administrant des doses croissantes du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP sur une période de plusieurs heures tout en surveillant étroitement l'état du patient et ses signes vitaux (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase).

### **Agents sérotoninergiques**

Certains inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS – p. ex., la sertraline et la fluvoxamine) peuvent, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec du chlorhydrate de méthadone, augmenter la concentration plasmatique de méthadone et en accroître les effets narcotiques ou toxiques.

L'administration concomitante de méthadone et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, un état potentiellement mortel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique).

### **Agents potentiellement arythmogènes : méthadone et allongement de l'intervalle QT**

Un risque d'événements cardiaques existe lorsque la méthadone et des médicaments qui modifient la conduction cardiaque ou qui peuvent modifier l'équilibre électrolytique sont administrés simultanément.

La prescription de tout agent pouvant allonger l'intervalle QT pendant un traitement au moyen du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doit se faire avec extrême prudence. Des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir lors de l'administration concomitante du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP et d'agents pouvant être arythmogènes, comme les antiarythmiques de classe I et III, certains neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs des canaux calciques.

Chez les patients traités au moyen du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, il faut également user de prudence lors de la prescription de médicaments pouvant provoquer un déséquilibre électrolytique (hypomagnésémie, hypokaliémie) et ainsi allonger l'intervalle QT. Ces médicaments comprennent les diurétiques, les laxatifs et, plus rarement, les hormones minéralocorticoïdes.

## Interactions médicamenteuses

**Tableau 1 – Interactions médicamenteuses établies ou potentielles**

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	É	Méthadone	Ils peuvent aussi augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, un état potentiellement mortel.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine	É	Méthadone	Ils peuvent, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, augmenter la concentration plasmatique de méthadone et en accroître les effets narcotiques outoxiques.
ISRS, IRSN, antidépresseurs tricycliques, IMAO (notamment le linézolide et le bleu de méthylène), triptans, autres agents sérotoninergiques (p. ex., le lithium) et précurseurs de la sérotonine comme le L-tryptophane	É, EC	Méthadone	Ils peuvent aussi augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, un état potentiellement mortel.
Alcool et autres déprimeurs du SNC	É	Méthadone	Ils peuvent augmenter les effets déprimeurs généraux de la méthadone quand ils sont pris simultanément.
Agents potentiellement arythmogènes	T, É	Méthadone	<p>La prescription de tout agent pouvant allonger l'intervalle QT pendant un traitement au moyen du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doit se faire avec extrême prudence.</p> <p>Des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir lors de l'administration concomitante du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP et d'agents pouvant être arythmogènes, comme les antiarythmiques de classe I et III, certains neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs des canaux calciques.</p> <p>Chez les patients traités au moyen du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, il faut également user de prudence lors de la prescription de médicaments pouvant provoquer un déséquilibre électrolytique (hypomagnésémie, hypokaliémie) et ainsi allonger l'intervalle QT. Ces médicaments comprennent les diurétiques, les laxatifs et, plus</p>

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			rarement, les hormones minéralocorticoïdes.
Abacavir, éfavirenz, nelfinavir, névirapine, ritonavir	EC, É	Méthadone	L'administration conjointe de ces agents antirétroviraux s'est soldée par une augmentation de la clairance et une diminution du taux plasmatique de méthadone. S'il faut amorcer l'administration de ces médicaments antirétroviraux chez un patient recevant un traitement d'entretien à la méthadone, on doit surveiller l'apparition de tout effet de sevrage et modifier la dose de méthadone en conséquence.
Association lopinavir et ritonavir	T	Méthadone	L'administration conjointe peut entraîner une augmentation de la clairance et une diminution du taux plasmatique de méthadone.
Amprénavir	EC	Méthadone	L'administration de l'association abacavir et amprénavir diminue la concentration sanguine de la méthadone.
Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine comme la cimétidine	T	Méthadone	Ils peuvent diminuer la liaison aux protéines de la méthadone, ce qui se traduit par une augmentation de l'effet narcotique.
Délavirdine	T	Méthadone	La posologie de la méthadone peut devoir être réduite lors de l'administration concomitante de délavirdine.
Rifampicine	É	Méthadone	L'administration concomitante de rifampicine peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique et une augmentation de l'excrétion urinaire de la méthadone. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de méthadone.
Ciprofloxacine	É	Méthadone	L'administration concomitante de ciprofloxacine peut augmenter le taux plasmatique de méthadone en raison de l'inhibition des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4. L'administration concomitante des deux médicaments peut causer de la sédation, de la confusion et une dépression respiratoire.
Érythromycine	T, É	Méthadone	En théorie, elle peut augmenter le taux de méthadone en raison d'une réduction de son métabolisme.
Fluconazole	EC, É	Méthadone	Il peut augmenter le taux de méthadone en raison d'une réduction de son métabolisme.

<b>Nom propre</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Kétoconazole	T	Méthadone	Il peut augmenter le taux de méthadone en raison d'une réduction de son métabolisme.
Voriconazole	EC, É	Méthadone	Il peut augmenter le taux de méthadone en raison d'une réduction de son métabolisme.
Phénytoïne, carbamazépine	É	Méthadone	Elles accélèrent le métabolisme de la méthadone, ce qui risque de précipiter la survenue d'un syndrome de sevrage. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de méthadone.
Phénobarbital	T	Méthadone	Il accélère le métabolisme de la méthadone, ce qui risque de précipiter la survenue d'un syndrome de sevrage.
Primidone	T	Méthadone	Elle accélère le métabolisme de la méthadone, ce qui risque de précipiter la survenue d'un syndrome de sevrage.
Dompéridone et métoclopramide	T	Méthadone	Elles peuvent augmenter la rapidité d'absorption de la méthadone, mais non le degré d'absorption, en renversant les mécanismes de ralentissement de la vidange gastrique qui sont associés aux opioïdes. Inversement, la méthadone peut antagoniser les effets de la dompéridone et du métoclopramide sur l'activité gastro-intestinale.
Méthadone	T	Ciprofloxacine	On peut observer une diminution du taux sérique de ciprofloxacine.
Méthadone	É	Didanosine et stavudine	Des données expérimentales ont démontré que la méthadone diminue l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) et la concentration maximale de la didanosine et, dans une moindre mesure, de la stavudine. L'élimination de la méthadone n'a pas été modifiée de façon marquée.
Méthadone	EC	Zidovudine	Des données expérimentales ont montré que la méthadone augmente l'ASC de la zidovudine, ce qui peut entraîner des effets toxiques.
Méthadone	É	Désipramine	L'administration concomitante de méthadone peut accroître le taux plasmatique de désipramine.
Méthadone	T	Dompéridone et métoclopramide	La méthadone peut antagoniser les effets de la dompéridone et du métoclopramide sur l'activité gastro-intestinale.
Méthadone	T	Mexilétine	La méthadone retarde l'absorption de la mexilétine.

Légende : EC = essai clinique; É : étude de cas; T = théorique

### **Antagonistes, associations agoniste-antagoniste et agonistes partiels des opioïdes**

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs  $\mu$ , les patients soumis à un traitement d'entretien à la méthadone peuvent présenter des symptômes de sevrage quand on leur administre un antagoniste, une association agoniste-antagoniste ou un agoniste partiel des opioïdes (p. ex., la naloxone, la naltrexone, la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine).

#### Antagonistes des opioïdes :

La naloxone et la naltrexone antagonisent les effets analgésiques et les effets dépresseurs sur le SNC et la respiration de la méthadone et peuvent précipiter la survenue de symptômes de sevrage (voir SURDOSE). De façon semblable, la buprénorphine et la pentazocine peuvent précipiter la survenue de symptômes de sevrage.

### **pH urinaire**

Les médicaments qui acidifient ou qui alcalinisent les urines peuvent modifier la clairance de la méthadone qui est augmentée en pH acide et diminuée en pH alcalin.

### **Interactions médicament-aliment**

Les études de pharmacocinétique montrent que l'ingestion de jus de pamplemousse peut causer une légère augmentation du taux plasmatique de méthadone. La portée clinique de ce phénomène est inconnue.

### **Autres**

La diminution de la motilité intestinale que cause la méthadone peut avoir des effets sur d'autres médicaments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

#### **Millepertuis**

L'administration simultanée du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP et d'autres inducteurs du CYP3A4 peut entraîner des symptômes de sevrage.

### **Interactions médicament sur les essais en laboratoire**

#### **Tests de grossesse**

La méthadone peut modifier les résultats des tests de grossesse effectués sur des échantillons d'urine.

### **Interaction du médicament sur le mode de vie**

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

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP peut altérer les capacités mentales et / ou physiques nécessaires pour accomplir certaines activités potentiellement dangereuses, comme conduire une automobile ou faire fonctionner des machines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dysfonctionnement psychomoteur).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP 10 mg / mL en solution contient du xylitol, dans lequel peut affecter la quantité de méthadone absorbée par le corps de certaines personnes. Pour ce type de personne, le changement de la prise d'une solution du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP 10 mg / mL à la prise d'un produit contenant de la méthadone sans xylitol peut entraîner à des changements cliniquement relevant par rapport les niveaux de la méthadone dans le plasma sanguin.

**DOSE USUELLE POUR ADULTE :** Doit être établie par le médecin; peut-être diluée dans l'eau ou un autre liquide avant l'administration orale.

Le patient à qui l'on prescrit de la méthadone doit faire l'objet d'une surveillance attentive et recevoir des services de soutien psychosocial appropriés.

### **Considérations posologiques**

Il existe d'importantes différences entre la méthadone et plusieurs autres agonistes des récepteurs opioïdes. Les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone, couplées à des différences importantes entre les patients en ce qui a trait à son absorption, son métabolisme et sa puissance analgésique relative exigent qu'elle soit prescrite avec prudence et de façon très individuelle.

**Il faut être très vigilant au moment de commencer le traitement, de passer d'un opioïde à un autre et d'augmenter la dose.**

La complexité qui entoure le choix de la dose de méthadone peut contribuer au surdosage iatrogénique, surtout au début du traitement et au cours d'une augmentation de la dose. **Même le patient qui présente un degré élevé de tolérance aux opioïdes peut être sujet à un surdosage avec la méthadone, iatrogénique ou autre. Des décès ont été signalés lors du passage à la méthadone après un traitement prolongé au moyen de fortes doses d'un autre agoniste des récepteurs opioïdes et au début du traitement de la toxicomanie chez des patients qui abusaient d'autres agonistes à des doses élevées.**

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

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La dose initiale du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doit être administrée sous surveillance en l'absence de symptômes de sédation ou d'intoxication et en présence de symptômes de sevrage. Les schémas posologiques ci-dessous sont recommandés, mais peuvent être modifiés en fonction du jugement clinique. Au départ, une dose unique de 20 à 30 mg du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP suffira souvent à supprimer les symptômes de sevrage. La première dose ne doit pas dépasser 30 mg. Si des modifications de la dose doivent être effectuées le même jour, il faut demander au patient d'attendre d'être évalué de nouveau quand la concentration maximale aura été atteinte, soit deux à quatre heures plus tard. De 5 à 10 milligrammes supplémentaires du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP peuvent être administrés si les symptômes de sevrage ne sont pas disparus ou s'ils réapparaissent. Le premier jour, la dose quotidienne totale du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP ne doit habituellement pas dépasser 40 mg.

maîtrise des symptômes de sevrage au moment de l'effet analgésique maximal attendu (p. ex., de deux à quatre heures après l'administration). **Les prescripteurs doivent se rappeler que le pic des effets déprimeurs de la méthadone sur la respiration survient en général plus tard et persiste plus longtemps que le pic des effets analgésiques.** La posologie doit être modifiée avec prudence; des décès sont survenus au début du traitement en raison de l'effet cumulatif des doses pendant les premiers jours de traitement. Il faut aviser les patients que la dose aura un effet de plus en plus prolongé au fur et à mesure que le traitement progresse.

### **Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'amorce du traitement avec la méthadone**

Les premières doses doivent être moins élevées chez les patients pour lesquels on estime que la tolérance sera faible au début du traitement. On doit craindre une perte de tolérance chez tout patient qui n'a pas pris un opioïde depuis plus de cinq jours. La première dose ne doit pas être établie selon la réponse aux traitements précédents ou les montants dépensés quotidiennement pour obtenir des substances illicites.

### **Remplacement par la méthadone : traitement d'entretien ou de désintoxication**

La méthadone peut être administrée au cours d'un programme d'entretien d'une durée variable ou d'un protocole de désintoxication de courte durée au moyen de doses diminuant graduellement jusqu'à l'abstinence. Les patients peuvent continuer le traitement d'entretien à la méthadone indéfiniment ou s'ils se sentent prêts, ils peuvent entamer une réduction de la dose sous surveillance médicale. Que ce soit dans le cas d'un traitement d'entretien ou de désintoxication, il faut tenir compte de l'augmentation du risque de rechute après l'interruption du traitement avec la méthadone.

Les prescripteurs doivent s'en remettre aux normes de pratiques cliniques et aux lignes directrices dans leur région.

### **Considérations particulières pour les femmes enceintes**

La prudence s'impose dans le traitement d'entretien chez les femmes enceintes. Chez les femmes enceintes qui présentent une dépendance aux opioïdes, la dose de méthadone dans le cadre du traitement d'entretien doit être la plus faible dose pouvant prévenir les symptômes de sevrage (généralement moins de 80 mg/jour). Pendant les derniers mois de la grossesse, il peut être nécessaire d'augmenter la dose, puisqu'une augmentation de la clairance et une diminution du taux plasmatique ont été signalées pendant la grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes). Une augmentation de 10 à 20 mg de la dose ou un fractionnement de la dose peut se révéler nécessaire

Le traitement doit être poursuivi durant toute la grossesse afin de protéger le fœtus et pendant six mois après l'accouchement.

### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance rénale).

## **Gériatrie**

La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie (> 65 ans)).

## **Ajustement ou baisse de la posologie**

Une dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à apparaître à l'administration prolongée d'opioïdes, y compris le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP. L'arrêt soudain du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage. Les symptômes sont, entre autres : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, difficulté à dormir, augmentation inhabituelle de la sudation, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements.

Les patients qui suivent un traitement prolongé doivent être sevrés graduellement lorsque l'administration d'opioïdes n'est plus souhaitable ou nécessaire pour le traitement d'entretien à la méthadone. L'arrêt progressif devrait être personnalisé en fonction des besoins du patient et faire l'objet d'une surveillance 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.

## **Mise au rebut**

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. Il ne faut pas utiliser le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP devant les enfants, car ils pourraient faire les mêmes gestes par imitation.

## **Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP ne doit jamais être jeté à la poubelle.**

Il est recommandé d'avoir recours à un programme de récupération offert par les pharmacies pour mettre le médicament au rebut.

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP non utilisé ou périmé doit être éliminé de manière appropriée dès qu'il n'est plus nécessaire pour éviter que d'autres personnes soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie. Il est possible de se procurer en pharmacie un contenant scellé muni d'un dispositif de sécurité à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour déchets biologiques dangereux ou une boîte à médicaments pouvant être verrouillée, dans l'éventualité où le médicament devrait être entreposé temporairement avant son élimination.

## **Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue et selon la quantité normale.

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

## Symptômes

Le surdosage grave à la méthadone se caractérise par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence respiratoire ou du volume courant, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence extrême pouvant dégénérer en stupeur ou en coma, un myosis extrême, une flaccidité des muscles volontaires, une froideur et une moiteur de la peau et parfois une bradycardie et une 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 (aigu ou chronique) avec la méthadone comprennent une perte auditive sensorielle subite, une leucoencéphalopathie toxique, 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 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 doit toutefois se rappeler que les effets déresseurs de la méthadone sont de longue durée (36 à 48 heures), alors que les effets des antagonistes des opioïdes sont de beaucoup plus courte durée (une à trois heures).** Il faut donc mettre le patient sous surveillance continue afin de déceler la réapparition de la dépression respiratoire et d'administrer au besoin de nouvelles doses de l'antagoniste des opioïdes.

On ne doit pas administrer d'antagoniste des opioïdes en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire cliniquement significative. Chez un patient physiquement dépendant aux opioïdes, l'administration d'un antagoniste des opioïdes à la dose habituelle peut précipiter la survenue d'un syndrome de sevrage. La gravité de ce syndrome dépendra du degré de dépendance physique et de la dose d'antagoniste administrée. Si une dépression respiratoire grave impose le recours à un antagoniste des opioïdes chez un patient physiquement dépendant, il faut employer cet agent avec une prudence extrême en administrant une dose moins élevée que la dose habituelle et en l'augmentant par petits paliers. L'administration intraveineuse de naloxone ou de nalméfène peut servir à renverser les symptômes 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 ce 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.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes qui a une activité prédominante sur le récepteur  $\mu$ . Le pouvoir analgésique du mélange racémique est presque entièrement imputable à l'énantiomère lévogyre qui est au moins dix fois plus puissant comme analgésique que l'énantiomère dextrogyre. Les effets de dépression respiratoire de l'énantiomère dextrogyre sont peu importants, contrairement à ses effets antitussifs. La méthadone a aussi certains effets agonistes sur les récepteurs opioïdes  $\kappa$  et  $\sigma$ . Ces effets entraînent une analgésie, une dépression respiratoire, une suppression de la toux, des nausées et des vomissements (par l'intermédiaire

d'un effet sur la zone de déclenchement des chimiorécepteurs) et une constipation. Un effet sur le noyau du nerf oculomoteur et peut-être sur les récepteurs opioïdes situés dans les muscles pupillaires cause une constriction des pupilles. Tous ces effets sont réversibles au moyen de la naloxone avec une valeur de pA<sub>2</sub> semblable à celle de son antagonisme aux effets de la morphine. Comme plusieurs médicaments basiques, la méthadone pénètre dans les mastocytes qui relâchent de l'histamine par un mécanisme non immunologique. Comme pour la morphine, les deux énantiomères sont des antagonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>3</sub> bien que la l-méthadone produise une inhibition plus importante que la d-méthadone. La méthadone cause un syndrome de dépendance du même type que celui causé par la morphine. On a démontré une tolérance croisée entre la morphine et la méthadone en observant que le taux plasmatique de méthadone à l'état d'équilibre qui était nécessaire à son efficacité (C<sub>50</sub>%) était plus élevé chez des rats abstinents précédemment traités au moyen de la morphine que chez les rats témoins.

Certaines données indiquent que la méthadone agit comme un antagoniste sur le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Le rôle de l'antagonisme au récepteur NMDA dans l'efficacité de la méthadone est inconnu. On a montré que d'autres antagonistes du récepteur NMDA produisent des effets neurotoxiques chez les animaux.

L'allongement de l'intervalle QT associé à la méthadone peut mener à une arythmie ventriculaire pouvant causer la mort; l'arythmie est causée par un blocage de la composante rapide du courant des canaux potassiques à rectification retardée (I(Kr)) qui sont codés par le gène hERG. Les effets *in vitro* de la méthadone ont été comparés à ceux de l'héroïne dans des cellules rénales embryonnaires humaines qui exprimaient les courants hERG et les résultats ont montré que la méthadone était 100 fois plus puissante (CI<sub>50</sub> de 4,8 mcM) que l'héroïne (CI<sub>50</sub> de 427 mcM) pour inhiber hERG.

### **Système nerveux central**

La méthadone produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de l'aptitude des centres du tronc cérébral à répondre aux augmentations de tension du CO<sub>2</sub> et à la stimulation électrique.

La méthadone a un effet dépresseur sur le réflexe tussigène en agissant directement sur le centre tussigène dans le bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent se manifester à des doses inférieures à celles qui sont généralement requises pour obtenir l'analgésie.

La méthadone cause le myosis même dans l'obscurité totale. Des pupilles en tête d'épingle sont un signe d'une surdose d'opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex., des lésions optiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires).

### **Tractus gastro-intestinales et autres muscles lisses**

La méthadone cause une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et dans le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives du côlon diminuent, alors que le tonus peut augmenter jusqu'au spasme, entraînant la constipation. Les autres effets liés aux opioïdes peuvent comprendre une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations passagères de la concentration sérique d'amylase.

## **Système cardiovasculaire**

La méthadone peut entraîner la libération d'histamine associée ou non à une vasodilatation périphérique. Les manifestations de la libération d'histamine ou de la vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées vasomotrices, la rougeur de l'œil, l'hyperhidrose ou l'hypotension orthostatique.

## **Système endocrinien**

Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamohypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Des signes cliniques et des symptômes dus à ces changements hormonaux peuvent se manifester.

## **Système immunitaire**

Les études *in vitro* et les études expérimentales sur les animaux indiquent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. La signification clinique de ces constatations est inconnue.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption :**

La méthadone est l'un des opioïdes les plus liposolubles et elle est bien absorbée par voie gastro-intestinale. Après administration orale, la biodisponibilité de la méthadone se situe entre 36 et 100 % et sa concentration plasmatique maximale est obtenue de 1 à 7,5 heures plus tard. La pharmacocinétique de la méthadone en termes de proportionnalité des doses est inconnue. Cependant, après avoir administré des doses orales quotidiennes de 10 à 225 mg, la concentration plasmatique à l'équilibre variait de 65 à 630 ng/mL et la concentration maximale, de 124 à 1 255 ng/mL. Les effets de la nourriture sur la biodisponibilité de la méthadone n'ont pas été étudiés.

### **Distribution :**

La méthadone est soumise à un métabolisme de premier passage assez important. Elle se lie à l'albumine et à d'autres protéines plasmatiques ainsi qu'aux protéines tissulaires (probablement aux lipoprotéines), car les concentrations dans les poumons, le foie et les reins y sont beaucoup plus élevées que dans le sang. La méthadone est un membre à part de la classe des opioïdes dans le sens où elle se lie aux protéines tissulaires de façon importante et que le passage de certaines parties de ce compartiment vers le sang est assez lent. La méthadone est un médicament lipophile et son volume de distribution à l'état d'équilibre se situe entre 1,0 et 8,0 L/kg. Dans le plasma, la méthadone se lie principalement à la glycoprotéine acide de type alpha-1 (85 % à 90 %). Il existe une grande variabilité entre les taux plasmatiques des personnes dépendantes prenant une dose stable de méthadone par voie orale, sans lien avec les symptômes. La méthadone est sécrétée dans la salive, la sueur, le lait maternel, le liquide amniotique et le plasma du cordon ombilical. La concentration dans le sang du cordon est à peu près la moitié du taux plasmatique de la mère.

### **Métabolisme :**

La méthadone est principalement métabolisée par N-déméthylation en un métabolite inactif, le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP). Les enzymes du cytochrome P450, surtout les isoenzymes CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 et, dans une moindre mesure, CYP2C9 et CYP2D6, sont responsables de la conversion de la méthadone en EDDP et autres métabolites inactifs principalement excrétés dans les urines.

**Excrétion :**

L'élimination de la méthadone passe par une importante biotransformation qui est suivie d'une excrétion urinaire et fécale. Les rapports publiés indiquent qu'après l'administration de plusieurs doses, la clairance plasmatique apparente de la méthadone est de 1,4 à 126 L/h et que la demi-vie terminale ( $T_{1/2}$ ) est très variable et se situe entre 8 et 59 heures selon l'étude. Comme la méthadone est lipophile, elle subsiste dans le foie et d'autres tissus. Comme la libération de la méthadone du foie et d'autres organes est lente, la durée de son action peut se prolonger malgré une faible concentration plasmatique.

**Populations particulières et états pathologiques****Pédiatrie :**

La pharmacocinétique du chlorhydrate de méthadone n'a pas été établie chez l'enfant. Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP.

**Gériatrie :**

La pharmacocinétique du chlorhydrate de méthadone n'a pas été établie chez les personnes âgées.

**Sexe :**

La spécificité de la pharmacocinétique du chlorhydrate de méthadone n'a pas été évaluée selon le sexe.

**Race :**

La spécificité de la pharmacocinétique du chlorhydrate de méthadone n'a pas été évaluée selon la race.

**Insuffisance hépatique :**

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez l'insuffisant hépatique. La méthadone est métabolisée au niveau du foie; par conséquent, les insuffisants hépatiques peuvent présenter une accumulation de méthadone après plusieurs administrations (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients à des risques particuliers, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

**Insuffisance rénale :**

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez l'insuffisant rénal. La méthadone et ses métabolites sont excrétés dans l'urine à des degrés variables. La méthadone est un composé basique ( $pK_a = 9,2$ ) et le pH des voies urinaires peut modifier son élimination du plasma. Il a été démontré que l'acidification des urines augmente l'élimination de la méthadone. La diurèse forcée, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse ou l'hémo perfusion au charbon n'ont pas montré d'effets bénéfiques dans l'élimination de la méthadone ou de ses métabolites.

**Grossesse :**

L'excrétion et l'élimination de la méthadone administrée par voie orale ont été évaluées chez une trentaine de femmes aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de leur grossesse. L'élimination de la méthadone a subi des modifications significatives pendant la grossesse. La clairance corporelle totale de la méthadone a été plus élevée pendant la grossesse qu'après l'accouchement, de même que chez

des femmes non enceintes présentant une dépendance opioïde. La demi-vie terminale de la méthadone est réduite au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse. La réduction de la demi-vie plasmatique et l'augmentation de la clairance de la méthadone peuvent abaisser la concentration minimale du médicament pendant la grossesse, ce qui risque de provoquer l'apparition de symptômes de sevrage chez certaines femmes enceintes. Par conséquent, il se peut qu'on doive augmenter la dose ou écourter l'intervalle posologique chez la femme recevant de la méthadone pendant la grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Travail, accouchement et allaitement et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pendant la grossesse, la concentration plasmatique minimale de la méthadone est significativement plus faible, la clairance plasmatique du médicament est plus élevée et sa demi-vie plus courte qu'après l'accouchement. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose ou de l'administrer en prises fractionnées au cours de la journée chez la femme enceinte traitée au moyen du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets tératogènes - La méthadone ne devrait être utilisée au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient les risques éventuels pour le fœtus. Aucune étude comparative n'a permis d'établir l'innocuité de la méthadone chez la femme enceinte. Cependant, d'après l'examen de données publiées dans le système TERIS (Teratogen Information System) par des experts, si l'administration de méthadone à une femme enceinte s'effectue dans un cadre thérapeutique supervisé, le risque de tératogénicité marquée est faible (quantité et qualité des données évaluées de « limitée à acceptable »). Les données ne suffisent toutefois pas à écarter complètement un tel risque (dernière consultation de TERIS : octobre 2002).

On signale que comparativement aux femmes enceintes faisant usage de substances illicites, les femmes enceintes inscrites à un programme d'entretien avec la méthadone reçoivent des soins prénatals supérieurs, ce qui entraîne une diminution importante de la survenue de complications obstétricales et fœtales et de la morbi-mortalité néonatale. Plusieurs facteurs viennent compliquer l'interprétation de l'examen des enfants nés de mères qui ont reçu de la méthadone pendant la grossesse, dont la prise concomitante de drogues illicites par la mère, divers facteurs inhérents à la mère (p. ex., état nutritionnel, présence d'une infection et situation psychosociale), renseignements incomplets sur la dose et la durée du traitement à la méthadone en cours de grossesse et le fait que l'exposition maternelle commence le plus souvent après le premier trimestre de la grossesse. De manière générale, les études publiées comparaient les risques de la méthadone aux risques d'une toxicomanie non traitée ou à la grossesse sans dépendance.

**Interactions médicamenteuses** (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu : Effets des médicaments inhibiteurs et inducteurs du système CYP)

La méthadone subit une N-déméthylation au niveau du foie par les isoformes du cytochrome P450, principalement par CYP3A4, CYP2B6 et CYP2C19 et, dans une moindre mesure, par CYP2C9 et CYP2D6. L'administration conjointe de méthadone et d'inducteurs de ces enzymes peut entraîner une accélération du métabolisme de la méthadone et éventuellement une diminution de ses effets. Inversement, son administration avec des inhibiteurs du système enzymatique CYP peut ralentir le métabolisme et potentialiser les effets de la méthadone. La pharmacocinétique de la méthadone peut être imprévisible quand elle est administrée avec des médicaments connus pour induire et inhiber les enzymes du système enzymatique CYP. Bien

que des médicaments antirétroviraux comme l'éfavirenz, le nelfinavir, la névirapine, le ritonavir et l'association de lopinavir et de ritonavir soient des inhibiteurs reconnus du système enzymatique CYP, il a été montré que ces médicaments diminuent le taux plasmatique de méthadone, en raison possiblement de leurs propriétés inductrices du système enzymatique CYP. Par conséquent, il faut évaluer la possibilité d'interactions médicamenteuses lors de l'administration concomitante de méthadone et d'autres médicaments; les médecins devraient évaluer la réponse de chaque patient au traitement médicamenteux avant de modifier la posologie.

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Distribuer dans des contenants hermétiques et protéger de la lumière et du gel. Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Distribuer dans des contenants hermétiques et protéger de la lumière et du gel.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP de 10 mg par mL est fourni sous forme d'un concentré liquide bleu, sanssucre (édulcoré au xylitol), aromatisé à la cerise. Il est offert en bouteille d'un litre.

### **Composition :**

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP contient : arôme artificiel de cerise, acide citrique monohydrate, benzoate desodium, bleu brillant FCF, eau purifiée, glycérol, hydroxyéthylcellulose, xylitol.

### **Conditionnement :**

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est disponible en bouteille d'un litre.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

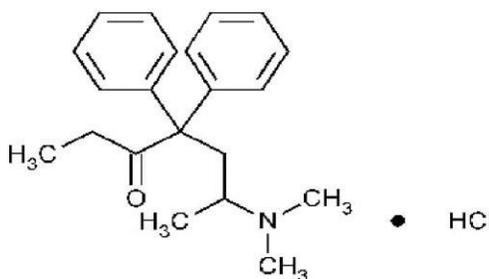
**Substance pharmaceutique :**

**Nom propre :** chlorhydrate de méthadone

**Nom chimique :** chlorhydrate de 6- (diméthylamino) -4,4-diphénylheptan-3-one

**Formule moléculaire et masse moléculaire :** C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO . HCl, 345.91 g/mol

**Formule développée :**



### Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de méthadone se présente sous forme de poudre blanche, cristalline, essentiellement inodore, au goût amer. Il est très soluble dans l'eau, soluble dans l'isopropanol et le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'éther et la glycérine.

Il se présente dans le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP comme un mélange racémique. Le point de fusion du chlorhydrate de méthadone se situe à 235 °C, la valeur du pKa est de 8,25 dans l'eau à 20 °C, le pH en solution aqueuse à 1% est de 4,5 à 6,5, et le coefficient de partage octanol-eau est de 117 à un pH de 7,4.

Autres ingrédients du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP : arôme artificiel de cerise, acide citrique monohydrate, benzoate de sodium, bleu brillant FCF, eau purifiée, glycérol, hydroxyéthylcellulose, xylitol.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

### 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 selon qu'elle est prise par voie orale, injectée par voie sous-cutanée ou administrée par voie intraveineuse, respectivement. L'énantiomère lévogyre de la méthadone, auquel est principalement imputable l'activité de sevrage du mélange racémique, a une toxicité semblable à celle que l'on observe avec la méthadone-d-1 [Kristensen 1996; Pharmascience, 2005].

Le tableau suivant résume les données de toxicité aiguë du mélange racémique de méthadone chez le rat et la souris [RTECS, 2011].

Voie d'administration	Valeurs DL <sub>50</sub> (mg/kg)	
	Souris	Rat
Orale	95	86
Intrapéritonéale	31	18
Sous-cutanée	27	30
Intraveineuse	24	11

Quatre des six singes (des macaques à face rouge) auxquels la méthadone a été administrée par voie orale à une posologie de 5 mg/kg trois fois par jour (dose totale quotidienne de 15 mg/kg) pendant au moins s ont présenté une toxicité aiguë. En général, la toxicité était associée à des taux plasmatiques de méthadone supérieurs à 130 ng/mL (de 130 à 420 ng/mL) et elle est survenue chaque fois après la première administration du matin. Les réactions observées comprenaient la dépression respiratoire, l'arrêt respiratoire causant la mort (un singe), la respiration superficielle, l'ataxie, le regard fixe et des modifications de l'EEG, y compris une diminution du potentiel évoqué visuel. Les deux singes qui n'ont pas présenté de toxicité avaient des taux plasmatiques de méthadone se situant entre 20 et 123 ng/mL [Snyder, 1977].

La morphine a entraîné une augmentation de la corticostérone et une suppression du système immunitaire. L'administration de méthadone et de morphine à des souris a supprimé la phagocytose hépatique et splénique [LeVier, 1995]. Cependant, la réponse immunitaire aux infections parasitaires, bactériennes et fongiques est demeurée intacte après l'administration de méthadone et, contrairement à la morphine, la phagocytose par les leucocytes périphériques, les monocytes périphériques et les macrophages alvéolaires n'a pas été modifiée [De Waal, 1988; NTP, 1994; Tubaro, 1987]. L'exposition chronique à la morphine et à la méthadone a entraîné une tolérance et un fonctionnement normal des macrophages dérivés de monocytes humains dans les cultures, alors que le sevrage a causé une diminution de la fonction phagocytaire semblable à celle d'une exposition aiguë aux opioïdes [Delgado-Velez, 2008]. L'activité phagocytaire des macrophages hépatiques (cellules de Kupffer) de souris femelles ayant reçu 30 mg/kg de méthadone toutes les six heures pendant cinq jours a montré une baisse allant jusqu'à 59 %; les modifications étaient liées à la dose. La capacité des macrophages spléniques résidents à

phagocyter les globules rouges était diminuée de façon importante. Cependant, ces modifications immunologiques n'ont pas modifié la résistance de l'hôte aux bactéries [NTP, 1994]. [NTP, 1994]

#### **Cancérogénicité :**

Les résultats de l'évaluation de la carcinogénèse chez les souris B6C2F1 et les rats Fischer 344 après l'administration dans la nourriture de deux doses de chlorhydrate de méthadone ont été publiés. Les souris ont ingéré 15 mg/kg par jour ou 60 mg/kg par jour de méthadone pendant deux ans. Ces doses correspondent à environ 0,6 et 2,5 fois la dose orale employée chez l'humain (120 mg par jour) compte tenu de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>). Une augmentation significative du nombre d'adénomes hypophysaires a été observée chez les souris femelles ayant reçu 15 mg/kg par jour, mais non chez celles recevant 60 mg/kg par jour. Dans les conditions de l'essai, rien n'a permis de conclure que la fréquence des néoplasmes reliés au traitement était accrue chez les rats mâles. En raison de la diminution de l'ingestion de nourriture chez les rats mâles ayant reçu la dose élevée, la consommation de méthadone a été de 16 mg/kg par jour et de 28 mg/kg par jour pendant deux ans. Ces doses correspondent à environ 1,3 et 2,3 fois la dose orale employée chez l'humain (120 mg par jour) compte tenu de la surface corporelle. Par contre, les rates ont ingéré 46 mg/kg par jour ou 88 mg/kg par jour de méthadone pendant deux ans. Ces doses correspondent à environ 3,7 et 7,1 fois la dose orale employée chez l'humain (120 mg par jour) compte tenu de la surface corporelle. Dans les conditions de l'essai, rien n'a permis de conclure que la fréquence des néoplasmes reliés au traitement était accrue chez les rats mâles ou femelles.

#### **Mutagénicité :**

Plusieurs rapports ont été publiés sur la génotoxicité potentielle de la méthadone. Les résultats des tests de fragmentation chromosomique, de disjonction et de mutation létale récessive liée au sexe dans les cellules germinales de drosophiles ayant reçu de la méthadone dans leur nourriture ou par injection étaient négatifs. Cependant, les résultats des tests de létalité dominante *in vivo* chez la souris et d'aberration chromosomique *in vivo* sur spermatogonies de mammifères étaient positifs. En outre, les résultats des tests de réparation de l'ADN sur des souches d'*E. coli* et de mutations directes chez *Neurospora crassa* et dans des cellules de lymphome murin se sont révélés positifs.

#### **Térogénicité :**

Les études sur la reproduction chez le rat n'ont mis en évidence aucun effet térogène. Les études multi-générationnelles de toxicité sur la reproduction chez les rats mâles et femelles ont montré une diminution du poids corporel et du nombre de ratons dans la génération F1, une augmentation de la mortalité dans la génération F2 et aucun changement dans la génération F3 [Walz, 1983]. L'administration de doses sous-cutanées de 20 à 28 mg/kg par jour des jours 6 à 15 de la gestation chez des souris CD1 a entraîné une augmentation des résorptions fœtales, une diminution du nombre de naissances vivantes par portée et des anomalies dans l'ossification fœtale des phalanges, du sternum et du crâne [Bui, 1993]. L'administration aiguë de méthadone chez les rats mâles a augmenté le taux de mortalité néonatale [Joffe, 1976]. Cependant, les rats mâles ne montraient pas d'effet létal dominant et la spermatogénèse n'était pas affectée après une administration chronique [Soyka, 1978]. Les effets sur le système reproducteur mâle sont contradictoires d'une espèce de rongeur à l'autre. L'administration de méthadone à des doses de 4 à 6 mg/kg par jour pendant trois jours a altéré la spermatogénèse chez la souris. Des aberrations chromosomiques dépendantes de la dose sont survenues dans les cellules germinales et un nombre accru de décès préimplantatoires a été observé [Badr, 1979].

Des études publiées sur l'animal ont rapporté une augmentation du taux de mortalité néonatale chez la progéniture de rats mâles auxquels on avait administré de la méthadone avant l'accouplement.

Dans ces études, les rates n'avaient pas reçu de méthadone, ce qui indique une toxicité paternelle sur le développement. Plus spécifiquement, l'administration de méthadone au rat mâle avant l'accouplement avec des femelles n'ayant jamais reçu de méthadone a entraîné une augmentation du poids des rejetons après le sevrage. La progéniture mâle montrait une diminution du poids du thymus, alors que les femelles montraient une augmentation du poids des glandes surrénales. En outre, les tests comportementaux effectués sur les progénitures mâles et femelles ont montré d'importantes différences dans les résultats des tests comportementaux par rapport aux rats témoins, ce qui laisse croire que dans ce modèle, l'exposition paternelle à la méthadone peut produire des modifications physiologiques et comportementales chez la progéniture.

D'autres études animales ont rapporté que l'exposition périnatale aux opioïdes, dont la méthadone, altère le développement neuronal et comportemental de la progéniture. Chez le rat, une exposition périnatale à la méthadone 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 aux médicaments. D'autres données animales témoignent des modifications neurochimiques cérébrales des petits auxquels on avait administré de la méthadone; ces modifications touchaient entre autres les systèmes cholinergique, dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique. D'autres études ont montré que l'administration de méthadone à des rats mâles pendant 21 à 32 jours avant l'accouplement avec des rates qui n'avaient jamais reçu de méthadone n'a pas produit d'effets indésirables, ce qui suggère qu'une administration de longue durée à des rats mâles a entraîné une tolérance à la toxicité sur le développement observée dans la progéniture. Les études mécanistes dans ce modèle de rat évoquent la possibilité que les effets de la méthadone « paternelle » sur le développement de la progéniture soient causés par une diminution de la production de testostérone. Ces résultats reflètent les données cliniques rapportant une diminution des taux de testostérone chez les hommes qui suivent un traitement d'entretien à la méthadone pour une dépendance aux opioïdes et chez les sujets mâles qui reçoivent des opioïdes intra spinaux de façon chronique.

L'exposition maternelle (5 mg/kg) de rates à la d-l-méthadone pendant la gestation ou la lactation a entraîné une exposition périnatale chez les rejetons qui a produit une diminution du poids, de la longueur du corps, du diamètre crânien et du poids des organes [McLaughlin, 1978]. L'administration de méthadone pendant la période périnatale chez les rates a causé de la dépendance, des retards de croissance et une altération du développement cérébral chez leurs rejetons [Enters, 1991; Ford, 1979; Zagon, 1977]. L'administration chronique de méthadone à des macaques de Buffon gravides a diminué de façon importante le poids des petits à la naissance [Hein, 1998]. Chez les cobayes, l'administration de méthadone pendant la période prénatale a entraîné une diminution du poids et des symptômes de sevrage chez les rejetons. On a observé chez les rejetons des cobayes des modifications de la respiration associées à la morphine et la méthadone, la morphine produisant des effets de plus longue durée que la méthadone [Nettleton, 2008].

La méthadone ne semble pas 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 chez des hamsters gravides a montré que l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 31 à 185 mg/kg de méthadone (l'exposition à une dose de 31 mg/kg équivaut

environ à deux fois la dose de 120 mg par jour par voie orale utilisée chez l'humain, calculée en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) au 8<sup>e</sup> jour de la gestation a réduit le nombre de fœtus par portée et a augmenté le nombre de fœtus présentant des malformations telles que l'exencéphalie, le cranioschisis et « autres lésions variées ». La plupart des doses évaluées ont aussi causé la mort des mères. 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 équivalant environ à la dose de 120 mg/jour par voie orale utilisée chez l'humain, calculée en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) au 9<sup>e</sup> jour de la gestation a également entraîné une exencéphalie chez 11 % des embryons. Cependant, aucun effet n'a été signalé chez les rates et les lapines ayant reçu des doses pouvant atteindre 40 mg/kg (exposition équivalant, respectivement, à environ 3 fois et 6 fois la dose de 120 mg/jour par voie orale utilisée chez l'humain, calculée en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) au cours du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour et du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation, respectivement.

## RÉFÉRENCES

1. Badr FM, Rabouh SA, Badr RS. On the mutagenicity of methadone hydrochloride. Induced dominant lethal mutation and spermatocyte chromosomal aberrations in treated males. *Mutat Res* 68(3):235-49. (1979).
2. Berkowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1:219-30.
3. Berthschy G. Methadone maintenance treatment: an update. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245: 114-24.
4. Bui QQ, Sperling F, West WL. Developmental toxic effect after subcutaneous injections of methadone in Charles River CD-1 mice. *Drug Chem Toxicol* 6(1):41-70. (1983).
5. Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD, Gallagher PJ, Fahey T, White MJ, Murphy DJ. Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):139.e1-9.
6. Deeb Tarek Z, Sharp D, Hales TG. Direct subunit-dependent multimodal 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor antagonism by methadone. *Molecular Pharmacology* 75(4):908-17. (2009).
7. Delgado-Velez M; Lugo-CA. Lizardo L; Morales I, Robles Y, Bruno N, Rodriguez JW, Rios-Olivares E, Correa M, Renaud FL. Chronic exposure of human macrophages in vitro to morphine and methadone induces a putative tolerant/dependent state. *Journal of Neuroimmunology* 196(1-2):94-100. (2008).
8. De Waal EJ, Van Der Laan JW, Van Loveren H. Effects of prolonged exposure to morphine and methadone on in vivo parameters of immune function in rats. *Toxicology* 129(2-3):201-10. (1988)
9. Dole VP. Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *JAMA* 1988 Nov 25; 260 (20): 3025-9.
10. Eddy NB. A new morphine-like analgesic. *J Amer Pharm Assoc, Prac Pharmacy Ed* 1947; 8: 536-40.
11. Enters EK, Guo HZ, Pandey U, Ko DJ, Robinson SE. The effect of prenatal methadone exposure on development and nociception during the early postnatal period of the rat. *Neurotoxicol Teratol* 13(2):161-6. (1991)
12. 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.

13. Ford DH, Rhines RK. Prenatal exposure to methadone HCl in relationship to body and brain growth in the rat. *Acta Neurol Scand* 59(5):248-62. (1979)
14. Fultz JM, Senay EC. Guidelines for the management of hospitalized narcotic addicts. *Ann Intern Med* 1975; 82: 815-18.
15. Gabrielsson JL, Johansson P, Bondesson U, Paalzow LK. Analysis of methadone disposition in the pregnant rat by means of physiological flow model. *J Pharmacokinet Biopharm* 13:355–372. (1985).
16. Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol* 42:61-66. (1999).
17. Gray TR, Choo RE, Concheiro M, Williams E, Elko A, Jansson LM, Jones HE, Huestis MA. Prenatal methadone exposure, meconium biomarker concentrations and neonatal abstinence syndrome. *Addiction*. 2010;105(12):2151-9.
18. Gupta MA, Mulvihill AO , Lascaratos GB, Fleck BW, George ND. Nystagmus and reduced visual acuity secondary to drug exposure in utero: Long-term follow-up. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2012;49(1):58-63.
19. Hamilton R. McGlone L, MacKinnon JR, et al. Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:696-700.
20. Hassan HE, Myers AL, Coop A, Eddington ND. Differential involvement of P-glycoprotein (ABCB1) in permeability, tissue distribution, and antinociceptive activity of methadone, buprenorphine, and diprenorphine: in vitro and in vivo evaluation. *J Pharm Sci* 98(12):4928-40. (2009).
21. Hein PR, Schatorje JS, Frencken HJ. The effect of chronic methadone treatment on intra- uterine growth of the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 27(1):81-5 (1988).
22. Holmstrand J, Änggård E, Gunne L-M. Methadone maintenance: plasma levels and therapeutic outcome. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 175-80.
23. Hutchings DE. Methadone and heroin during pregnancy: a review of behavioural effects in human and animal offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4: 429-34.
24. Inturrisi CE. Role of opioid analgesics. *Am J Med* 1984; 77 (3A): 27-36.
25. 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.

26. 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.
27. Jansson LM, Di Pietro JA, Elko A, Williams EL, Milio L, Velez M. Pregnancies exposed to methadone, methadone and other illicit substances, and poly-drugs without methadone: A comparison of fetal neurobehaviors and infant outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 2012 May 1;122(3):213-9.
28. Joffe JM, Peterson JM, Smith DJ, Soyka LF. Sub-lethal effects on offspring of male rats treated with methadone before mating. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 13(4):611- 21. (1976).
29. 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.
30. Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. *Child Neuropsychol.* 2011 Sep;17(5):495-519.
31. Kreek MJ. Substitution et produits: biological correlates of methadone maintenance pharmacotherapy. *Ann Med Interne* 1994; 145 (Suppl 3): 9-14.
32. Kristensen K, Blemmer TT, Angelo, HR, Christrup LL, Drenck NE, Rasmussen SN; Sjøgren P. Stereoselective Pharmacokinetics of Methadone in Chronic Pain Patients. *Ther Drug Monitoring* 18(3):221-227. (1996).
33. Langrod J, Lowinson J, Ruiz P. Methadone treatment and physical complaints: a clinical analysis. *Int J Addict* 1981; 16 (5): 947-52.
34. LeVier DG, Brown RD, Musgrove DL, Butterworth LF, McCay JA, White KL Jr, Fuchs BA, Harris LS, Munson AE. The effect of methadone on the immune status of B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 24(2):275-84. (1995).
35. McLaughlin PJ, Zagon IS, White WJ. Perinatal methadone exposure in rats. Effects on body and organ development. *Biol Neonate* 34(1-2):48-54. (1978).
36. Miby JB. Methadone maintenance to abstinence – how many make it? *J Nervous Mental Dis* 1988; 176: 409-22.
37. Nettleton RT, Wallisch M, Olsen GD. Respiratory effects of chronic in utero methadone or morphine exposure in the neonatal guinea pig. *Neurotoxicol Teratol* 30(5):448-54. (2008).

38. 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.
39. Senay EC. Methadone Maintenance Treatment. *Int J Addict* 1985; 20 (6&7): 803-21.
40. Snyder EW, Dustman RE, Straight RC, Wayne AW, Beck EC. Sudden toxicity of methadone in monkeys: behavioral and electrophysiological evidence. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 6(1):87-92. (1977).
41. Soyka LF, Joffe JM, Peterson JM, Smith SM. Chronic methadone administration to male rats: tolerance to adverse effects on sires and their progeny. *Pharmacol Biochem Behav* 9(4):405-9. (1978).
42. Tennant F, Shannon J. Cocaine abuse in methadone maintenance patients is associated with low serum methadone concentrations. *J Addict Dis* 1995; 14(1): 67-74.
43. 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.
44. Walz MA, Davis, WM, Pace HB. Parental methadone treatment: a multigenerational study of development and behavior in offspring. *Dev Pharmacol Ther* 6(2):125-37. (1983).
45. 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.
46. Wouldes TA, Woodward LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome. *Neurotoxicology and Teratology*. 2010;32(3):406-413.
47. Yaksh TL, Wallace MS. Chapter 18. Opioids, Analgesia, and Pain Management. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12nd ed. New York: McGraw-Hill; 2011. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=16663974>. Accessed November 1, 2011.
48. Zagon IS, McLaughlin PJ. Effect of chronic maternal methadone exposure on perinatal development. *Biol Neonate* 31(5-6):271-82. (1977)
49. Zunkler BJ, Wos-Maganga M. Comparison of the effects of methadone and heroin on human ether-a-go-go-related gene channels. *Cardiovascular Toxicology* 10(3):161-5. (2010).
50. Zweben JE, Payte JT. Methadone maintenance in the treatment of opioid dependence –

A current perspective, In Addiction Medicine [Special Issue]. West J Med 1990 May; 152: 588-99.

51. Monographie du Produit Methadose - Mallinckrodt Canada ULC. Numéro de Contrôle: 245159. Date de révision 24 mars 2021.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

### VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS POUR UTILISER VOTRE MÉDICAMENT EFFICACEMENT ET EN TOUTE SÉCURITÉ

#### <sup>N</sup> **Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP**

Sans sucre, arôme de cerise

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- **Même si vous prenez le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP tel que prescrit, vous courez un risque de dépendance, d'abus et de mésusage liés aux opioïdes qui peut entraîner une surdose et la mort.**
- **Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP. 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. Il est moins probable que cela se produise si vous prenez le médicament selon les directives de votre médecin. Puisque cet effet est de longue durée, les problèmes respiratoires peuvent survenir plusieurs heures après avoir pris votre dose. La probabilité de problèmes respiratoires est la plus élevée au début du traitement avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP et lors de l'augmentation de la dose. Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence si vous présentez les problèmes suivants :**
  - **difficulté à respirer ou respiration lente ou peu profonde;**
  - **batttements cardiaques lents ou irréguliers;**
  - **somnolence grave;**
  - **froidure et moiteur de la peau;**
  - **sensation de malaise, étourdissement, confusion ou difficulté à penser, marcher ou parler normalement;**
  - **crise épileptique;**
  - **hallucinations.**

**Des effets indésirables dangereux et la mort peuvent survenir quand le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est pris avec de l'alcool ou avec d'autres médicaments qui peuvent causer de la somnolence comme les antidépresseurs, les antihistaminiques, les relaxants musculaires ou les médicaments qui facilitent le sommeil.**

Chez certains patients, le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP peut causer des problèmes du rythme cardiaque qui peuvent, dans de rares cas, menacer la vie. Les symptômes comprennent une faiblesse, des palpitations (sentir un rythme cardiaque rapide, plus fort ou irrégulier) ou l'évanouissement.

- Vous ne devez jamais donner le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP à une autre personne, car elle pourrait mourir si elle prend ce médicament. Même une seule dose du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, prise par une personne à qui ce médicament n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle. Ce risque est particulièrement présent chez les enfants.
- Si vous avez pris le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP lorsque vous étiez enceinte, pendant une courte ou une longue période, à petite ou à forte dose, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage mettant sa vie en danger, après la naissance. Ces symptômes peuvent se manifester dans les jours suivant la naissance et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :
  - changements dans la respiration (respiration faible, difficile ou rapide);
  - anormalement difficile à calmer;
  - tremblements;
  - selles plus abondantes, éternuements, bâillements, vomissements ou fièvre.

Consultez un médecin immédiatement.

- Prendre le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues de la rue) peut provoquer une profonde somnolence, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, un coma et la mort.

### **À quoi sert le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP?**

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est utilisé conjointement avec des services sociaux et médicaux appropriés comme traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes. Seul un médecin qualifié peut prescrire le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP. Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP doit être pris sous la surveillance quotidienne d'un professionnel de la santé.

### **Comment le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP agit-il?**

La méthadone fait partie d'une classe de médicaments que l'on appelle communément les opioïdes ou les narcotiques, qui comprennent aussi l'héroïne utilisée de façon illicite et les médicaments d'ordonnance comme la codéine, le fentanyl, l'hydromorphone et la morphine.

La méthadone agit en supprimant les symptômes de sevrage des opioïdes sans produire d'état d'euphorie; sa longue durée d'action permet d'administrer une seule dose d'entretien par jour.

### **Quels sont les ingrédients contenus dans le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP?**

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de méthadone. Ingrédients non médicamenteux : arôme artificiel de cerise, acide citrique monohydraté, benzoate de sodium, bleu brillant FCF, eau purifiée, glycérol, hydroxyéthylcellulose, xylitol.

**Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est offert sous la forme posologique suivante :** Concentré oral, sans sucre (édulcoré au xylitol), arôme de cerise, 10 mg / mL

**Ne pas utiliser le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP si :**

- vous êtes allergique au chlorhydrate de méthadone ou à l'un des autres ingrédients contenus dans le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP
- vous êtes atteint d'asthme grave, vous avez de la difficulté à respirer ou d'autres problèmes respiratoires
- vous prenez ou avez pris au cours des deux dernières semaines un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline)
- vous présentez une diarrhée grave causée par des antibiotiques
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins
- vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen
- vous avez une blessure à la tête
- vous êtes sujet à des crises épileptiques
- vous êtes alcoolique

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

- avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- êtes atteint d'une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire grave;
- êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- avez une tension artérielle basse;
- souffrez ou avez souffert de dépression;
- avez des problèmes au niveau de la thyroïde, les glandes surrénales ou de la prostate;
- présentez une constipation grave ou chronique;
- souffrez ou avez souffert d'hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- souffrez de migraines;
- allez subir une intervention chirurgicale programmée;
- êtes enceinte ou prévoyez de le devenir.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Dépendance aux opioïdes et toxicomanie :** Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. 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.

**Grossesse, allaitement, travail et accouchement :** L'utilisation du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP pendant le travail ou l'accouchement n'est pas recommandée. Les

opioïdes peuvent être transmis à votre bébé par le lait maternel, ou même avant la naissance, alors qu'il se trouve toujours dans l'utérus. Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP causerait alors des problèmes respiratoires menaçant la vie du bébé à naître ou du nourrisson allaité.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** Évitez d'entreprendre des tâches qui demandent une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP sur vous. Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP peut causer :

- de la somnolence;
- des vertiges ou;
- des étourdissements.

Ces symptômes surviennent habituellement après la première dose et lors de l'augmentation de la dose.

**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 du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP.

**Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) :** Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP peut causer une toxicité 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. Vous pourriez développer une toxicité sérotoninergique si vous prenez le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique sont les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, 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.

- Vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin si vous ressentez des étourdissements, des vertiges, ou perdez connaissance ou avez des palpitations (sentir un rythme cardiaque rapide, plus fort ou irrégulier) après avoir pris le Concentré oral

de chlorhydrate de méthadone USP;

- Vous ne devez pas boire d'alcool ni prendre des médicaments qui causent de la somnolence ou donne lieu à une respiration ralentie ou peu profonde (comme les somnifères ou les relaxants musculaires) quand vous prenez le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP;
- Si vous devenez enceinte ou prévoyez le devenir, parlez avec votre médecin des risques liés à la prise du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP pendant la grossesse et à l'interruption du traitement avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP;
- L'interruption du traitement avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP peut causer le retour à l'utilisation abusive de narcotiques;
- Si vous interrompez brusquement le traitement avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage. Si vous et votre médecin décidez d'interrompre la prise du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, diminuez la dose lentement plutôt que de cesser le traitement brusquement.

Votre médecin peut vous fournir un schéma posologique approprié;

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, parlez avec votre médecin des risques et des bienfaits de l'allaitement maternel pendant l'administration du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, ainsi que des risques suivants :
  - votre bébé recevra une petite quantité du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP par le lait maternel;
  - votre bébé peut ressentir des symptômes de sevrage si vous cessez brusquement l'allaitement maternel. Parlez à votre médecin de l'établissement d'un plan pour sevrer lentement votre bébé;
  - vous ne devez pas boire d'alcool ni utiliser des substances qui créent une dépendance pendant que vous allaitez parce que cela exposerait votre bébé à des risques supplémentaires;
  - au début d'un premier traitement au moyen du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP ou lors d'une augmentation de la dose pendant l'allaitement, vous devez observer attentivement votre bébé pour déceler des modifications du comportement ou du rythme respiratoire.

**Apnée du sommeil :** Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, comme les syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et l'hypoxie [y compris l'hypoxie du sommeil]).

**Intolérance à certains sucres :** Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP contient un édulcorant nommé xylitol. Contactez votre médecin avant de prendre ce médicament si vous avez été informé que vous avez une intolérance à certains sucres. Pour certaines personnes, le xylitol peut affecter la quantité de méthadone absorbée par le corps. Pour ce type de personnes, le changement de la prise de produit contenant de la méthadone sans xylitol à la prise du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP peut modifier la concentration sanguine de méthadone et entraîner le retour de symptômes. Si tel est le cas, consultez votre médecin.

**Informez votre professionnel de la santé au sujet de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur ordonnance et ceux en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

## **Les produits suivants peuvent interagir avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP :**

- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Vous **ne** devez **pas** consommer d'alcool pendant que vous prenez le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, car cela peut entraîner :
  - une somnolence
  - une respiration inhabituellement lente ou faible
  - des effets secondaires graves
  - une surdose mortelle
- les autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur)
- les anesthésiques généraux (médicaments utilisés pendant une chirurgie)
- les benzodiazépines (médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété)
- les antidépresseurs (contre la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne** prenez **pas** le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP si vous prenez actuellement un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 derniers jours
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou émotionnels graves (comme la schizophrénie)
- les antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)
- les antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex., les triptans)
- les antiépileptiques (utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- les antirétroviraux (utilisés pour traiter le VIH)
- les antifongiques (utilisés pour traiter les infections causées par les champignons)
- les antibiotiques (utilisés pour traiter les infections causées par les bactéries)
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants, les antiarythmiques et les inhibiteurs des canaux calciques)
- le jus de pamplemousse
- le millepertuis.

Assurez-vous d'informer votre médecin, votre dentiste, votre pharmacien et tout autre professionnel de la santé qui vous traite du fait que vous prenez le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP.

## **Comment prendre le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP :**

### **Dose initiale habituelle pour adulte**

La posologie du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP varie d'un patient à l'autre selon l'utilisation et les symptômes. Prenez exactement les quantités prescrites par votre médecin. La dose doit être ingérée en une seule prise, de préférence chaque jour à la même heure.

La dose du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP aura un effet de plus en plus prolongé au fur et à mesure que le traitement progresse. Vous ne devez pas modifier votre dose du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP à moins d'en avoir discuté avec votre médecin et que celui-ci recommande de la changer. La prise de doses supérieures est associée à un risque accru d'effets indésirables et de surdose.

Si vous présentez des effets secondaires en raison du traitement avec le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous prenez le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP depuis plus que quelques jours, vous ne devez pas arrêter de le prendre brusquement.

Votre médecin vous surveillera et vous aidera à réduire graduellement la prise du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP. 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
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes d'estomac
- fréquence cardiaque accélérée (tachycardie)
- difficulté à dormir
- augmentation inhabituelle de la transpiration
- fièvre inexplicquée
- faiblesse
- 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 recommenciez à prendre le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter le traitement.

### **Renouvellement de votre ordonnance du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP :**

Vous devez obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin chaque fois que vous avez besoin du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre approvisionnement 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.

Occasionnellement, il arrive que la marque de méthadone prescrite par votre médecin ou délivrée par votre pharmacien change. Si vous présentez tout effet secondaire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Surdose:**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les signes d'un surdosage comprennent :

- une respiration inhabituellement lente ou faible
- des étourdissements
- une confusion
- une somnolence extrême

**Dose oubliée :**

Il est extrêmement important de prendre toutes les doses. Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas une dose double en une fois. Si vous oubliez plusieurs doses de suite, appelez votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

**Quels sont les effets secondaires possibles du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP?**

En prenant le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qu'figurent dans cette liste. Si vous présentez un effet indésirable qui n'est pas énuméré dans le présent dépliant, communiquez avec votre professionnel de la santé. Les effets indésirables peuvent inclure:

- somnolence
- insomnie
- étourdissements
- évanouissement
- nausées, vomissements ou manque d'appétit
- sécheresse de la bouche
- mal de tête
- problèmes de vision
- faiblesse, mouvements musculaires mal coordonnés
- démangeaisons
- transpiration
- constipation
- baisse de la libido, impuissance (dysfonctionnement érectile), infertilité

Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien pour obtenir des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP.

**Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence si vous présentez les problèmes suivants :**

- Battements cardiaques rapides ou lents ou battements manqués, douleur ou serrement dans la poitrine, évanouissement ou sensation d'être très étourdi;
- Syndrome sérotoninergique – une combinaison de la plupart ou de tous les symptômes suivants : agitation, confusion, délire, fréquence cardiaque rapide et pression sanguine

élevée, raideur, manque de coordination, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, fièvre, frissons, crises épileptiques et coma.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>Surdose :</b> confusion, hallucinations, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles souples / tonicité musculaire diminuée, froideur et moiteur de la peau			√
<b>Dépression respiratoire :</b> respiration lente, peu profonde ou faible			√
<b>Toxicité sérotoninergique :</b> une réaction pouvant causer d'une agitation ou une nervosité, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements oculaires involontaires, une sudation abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			√
<b>Réaction allergique :</b> éruptions cutanées, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
<b>Occlusion intestinale (fécalome) :</b> douleur abdominale, constipation grave, nausées			√
<b>Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière :</b> palpitations cardiaques			√

<b>Sevrage</b> : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, froideur et moiteur de la peau, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		√	
<b>Faible pression artérielle</b> : étourdissements, évanouissement, vertiges.		√	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou en
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Entreposage :

Votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé conservera ce produit.

Pour ceux qui ont des doses à emporter à domicile :

- **Vous devez entreposer le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, comme les autres opioïdes, dans un endroitsûr, verrouillé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie;**
- **Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants car ils pourraient vouloir vous imiter. L'ingestion accidentelle par un enfant constitue une urgence médicale et peut être mortelle. Si un enfant ingère accidentellement le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP, demandez immédiatement une aide médicale d'urgence.**
- **Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP est un médicament réglementé par le gouvernement fédéral en raison du risque de dépendance. Protégez le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP du vol ou de tout autre mode d'accès, et ne donnez jamais le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP à quiconque.**
- **Gardez le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP inutilisé ou expiré dans**

**un endroit sûr afin d'éviter le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**

- Conservez à température ambiante (15° - 30°C). Gardez dans un endroit sec. Protéger de la lumière et du gel.

**Élimination:**

Le Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP ne doit jamais être jeté aux poubelles où les enfants et les animaux de compagnie peuvent le trouver. Il doit être retourné à la pharmacie afin d'être mis au rebut de façon appropriée.

**Pour en savoir davantage au sujet du Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant <https://sterinova.com/>, ou en téléphonant le 1-844-329-2939.

Le présent dépliant a été rédigé par Sterinova Inc.

Dernière révision: 24 Janvier 2022