

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE
MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^N**APO-METHADONE**

Comprimés de chlorhydrate de méthadone

1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg

Norme Apotex

Analgésique opioïde

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de préparation :
15 décembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 258201

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 15 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 17 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 21 |
| SURDOSAGE..... | 23 |
| MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 24 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 27 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 27 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 27 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 29 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 29 |
| ESSAIS CLINIQUES | 30 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 30 |
| TOXICOLOGIE | 31 |
| RÉFÉRENCES | 34 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS..... | 36 |

^NAPO-METHADONE^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de
méthadone, Norme Apotex

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---------------------------------------|--|
| Orale | Comprimés à 1, 5, 10 et 25 mg | Bleu FD&C n° 1 (1 et 10 mg), cellulose microcristalline, jaune FD&C n° 6 (5 mg), lactose, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 (10 mg), mannitol, stéarate de magnésium et trométhamine |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

APO-METHADONE (comprimés de chlorhydrate de méthadone) est indiqué pour le soulagement de la douleur intense. En général, APO-METHADONE ne doit pas être utilisé pour ses propriétés analgésiques chez les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes.

Personnes âgées (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de méthadone n'ont pas été établies chez les patients âgés de 65 ans ou plus. En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la fréquence accrue de baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux dans cette population (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de méthadone en comprimés n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation d'APO-METHADONE n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles au principe actif (chlorhydrate de méthadone), à d'autres analgésiques opioïdes, ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section [FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la présente monographie.
- Patients qui présentent une occlusion intestinale mécanique confirmée ou soupçonnée (p. ex. occlusion ou rétrécissements des intestins) ou une maladie ou affection influant sur

- le transit intestinal (p. ex. un iléus de type quelconque).
- Patients atteints d'abdomen aigu soupçonné (p. ex. une appendicite aiguë ou une pancréatite aiguë).
 - Patients souffrant de douleurs légères, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être prises en charge par d'autres antidouleurs.
 - Pour la prise en charge de la douleur aiguë.
 - Patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, de troubles obstructifs chroniques des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique.
 - Patients atteints de dépression respiratoire aiguë, présentant des taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang et en cas de cœur pulmonaire.
 - Patients atteints d'alcoolisme aigu, de *delirium tremens* et de troubles convulsifs.
 - Patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien.
 - Patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement).
 - Femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
 - Patients atteints de diarrhée associée à une colite pseudomembraneuse causée par des céphalosporines, des lincomycines (possiblement de la clindamycine topique) ou des pénicillines, ou patients souffrant de diarrhée causée par un empoisonnement, jusqu'à ce que les substances toxiques aient été éliminées du tractus gastro-intestinal.
 - Patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mise en garde : PEUT ENTRAÎNER UNE ACCOUTUMANCE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

APO-METHADONE (comprimés de chlorhydrate de méthadone) doit être administré par voie orale seulement. Cette préparation ne doit pas être injectée. Il est recommandé de distribuer les comprimés APO-METHADONE dans des contenants à l'épreuve des enfants et de les conserver hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie pour prévenir l'ingestion accidentelle.

Restrictions concernant l'utilisation

En raison des risques de dépendance, d'abus et de mésusage associés aux opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, APO-METHADONE ne doit être utilisé que chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne permettraient pas d'assurer la prise en charge efficace de la douleur (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Toxicomanie, abus et mésusage

APO-METHADONE présente des risques de dépendance, d'abus et de mésusage liés à la consommation d'opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire APO-METHADONE, on doit évaluer les risques pour chaque patient, et tous les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de prévenir

l'apparition de ces comportements ou affections (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des mesures de sécurité appropriées doivent être prises pour protéger les stocks de méthadone contre le détournement. APO-METHADONE doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, mettant la vie en danger ou mortelle, peut survenir lors de l'utilisation d'APO-METHADONE. Les nourrissons ayant été exposés au médicament, *in utero* ou par le lait maternel, sont exposés à un risque de dépression respiratoire lors de l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement à l'instauration du traitement par APO-METHADONE ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés APO-METHADONE doivent être avalés entiers. Le fait de couper, de briser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les comprimés APO-METHADONE peut entraîner une libération et une absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate de méthadone, entraînant des événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). De plus, il faut informer les patients des risques liés à la prise d'opioïdes, y compris une surdose mortelle.

La dépression respiratoire est le principal danger associé à l'administration de chlorhydrate de méthadone. Le pic des effets déprimeurs de la méthadone sur la fonction respiratoire est généralement retardé. Cette caractéristique peut contribuer à la survenue d'une surdose iatrogène, en particulier au début du traitement et à l'ajustement 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 le traitement par la méthadone. Dans la plupart des cas, les patients ont reçu plusieurs doses quotidiennes élevées de méthadone contre la douleur, bien que des cas aient été signalés chez des patients recevant des doses couramment utilisées pour le traitement d'entretien de la dépendance aux opioïdes.

Exposition accidentelle

La consommation accidentelle d'APO-METHADONE, même d'une seule dose, en particulier chez les enfants, peut entraîner une surdose mortelle de chlorhydrate de méthadone (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mise au rebut](#), pour connaître les directives concernant la mise au rebut adéquate).

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

L'emploi prolongé d'APO-METHADONE par la mère pendant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, un trouble pouvant mettre la vie en danger (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Interaction avec l'alcool

Il faut éviter l'ingestion concomitante d'alcool et d'APO-METHADONE, car cela peut entraîner des effets additifs dangereux en raison de l'augmentation des taux

plasmatiques de chlorhydrate de méthadone, ce qui peut entraîner une surdose, des blessures graves ou la mort (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Risques liés à l'usage de benzodiazépines ou d'autres agents dépresseurs du SNC en concomitance

L'usage concomitant d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres agents entraînant une dépression du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- Réserver la prescription d'APO-METHADONE en concomitance avec des benzodiazépines ou d'autres agents dépresseurs du SNC aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

Le chlorhydrate de méthadone, un opioïde synthétique, est une substance contrôlée inscrite à l'annexe I de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances.

On doit aviser les patients de ne donner APO-METHADONE (chlorhydrate de méthadone) qu'au patient à qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. APO-METHADONE doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou le mésusage.

APO-METHADONE ne doit être prescrit que par des personnes expérimentées dans l'administration des opioïdes puissants, dans la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le traitement de la douleur, et dans la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire, y compris l'utilisation d'antagonistes des opioïdes.

On doit aviser les patients de ne pas consommer d'alcool lors de la prise d'APO-METHADONE, car cela pourrait augmenter le risque de survenue d'événements indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne s'atténue pas à la suite de l'administration d'une dose supérieure de chlorhydrate de méthadone pourrait se produire à des doses particulièrement élevées. Il peut alors être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de méthadone ou de passer à un autre opioïde.

Abus et mésusage

Comme c'est le cas de tous les opioïdes, APO-METHADONE est un médicament ayant un potentiel d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, APO-METHADONE doit être prescrit et manipulé avec précaution.

Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus ou de toxicomanie avant de se faire prescrire des opioïdes. On doit surveiller régulièrement les

signes de mésusage ou d'abus chez tous les patients.

Les opioïdes, comme APO-METHADONE, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui présentent des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

APO-METHADONE doit être administré par voie orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être croqués ni écrasés. On peut s'attendre à ce que l'abus de formes posologiques orales entraîne des événements indésirables graves, y compris la mort.

La méthadone est un agoniste des récepteurs μ opioïdes dont le risque d'abus est semblable à celui de la morphine. Elle est **une substance contrôlée inscrite à l'annexe I de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances**. La méthadone, comme la morphine et les autres opioïdes utilisés à des fins analgésiques, est associée à un risque d'abus et est sujette au détournement criminel.

Cancérogénicité et mutagenèse

Voir la section [TOXICOLOGIE](#).

Appareil cardiovasculaire

L'administration de méthadone peut produire une hypotension grave chez les patients dont l'aptitude à maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par la réduction du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines et autres tranquillisants, les sédatifs/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Il faut surveiller ces patients pour déceler des signes d'hypotension après l'instauration du traitement par APO-METHADONE ou l'ajustement de la dose.

Effets sur la conduction cardiaque : Des épreuves 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 le traitement par la méthadone. Ces cas semblent être plus fréquemment associés à une dose plus élevée (> 200 mg/jour), mais sans s'y limiter. Dans la plupart des cas, les patients ont reçu plusieurs doses quotidiennes élevées de méthadone contre la douleur, bien que des cas aient été signalés chez des patients recevant des doses couramment utilisées pour le traitement d'entretien de la dépendance aux opioïdes.

La méthadone doit être administrée avec une prudence particulière aux patients qui présentent un risque d'allongement de l'intervalle QT (p. ex. hypertrophie cardiaque, prise concomitante de diurétiques, hypokaliémie et hypomagnésémie). Une surveillance étroite est recommandée lorsque la méthadone est utilisée chez des patients ayant des antécédents d'anomalies de la conduction cardiaque, chez ceux qui prennent des médicaments ayant une incidence sur la conduction cardiaque et dans d'autres cas où des antécédents ou un examen physique semblent indiquer un risque accru de dysrythmie. On a également signalé un allongement de l'intervalle QT chez des patients n'ayant jamais présenté d'antécédents de troubles cardiaques et ayant reçu des doses élevées de méthadone. On

doit évaluer les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT pendant un traitement par la méthadone pour déterminer la présence de facteurs de risque modifiables, comme les médicaments concomitants ayant des effets cardiaques, les médicaments pouvant causer des anomalies électrolytiques et les médicaments qui pourraient agir comme inhibiteurs du métabolisme de la méthadone. Pour l'utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur, le risque d'allongement de l'intervalle QT et de dysrythmies doit être évalué en fonction des bienfaits d'une prise en charge adéquate de la douleur et de la disponibilité d'autres traitements.

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

L'utilisation de la méthadone chez les patients dont l'allongement de l'intervalle QT est déjà connu n'a pas été systématiquement étudiée.

Il faut sopeser les risques et les bienfaits du traitement par la méthadone chez chaque patient, en procédant à l'évaluation du tableau clinique actuel ainsi qu'à une anamnèse complète. Pour les patients jugés à risque, une surveillance étroite de l'état cardiovasculaire, y compris l'apparition d'un allongement de l'intervalle QT et de dysrythmies, doit être effectuée.

Si un patient prenant APO-METHADONE présente des symptômes évoquant une arythmie (comme des palpitations, des étourdissements, une sensation de tête légère ou une syncope), il doit consulter immédiatement un médecin.

La méthadone, comme d'autres opioïdes, peut provoquer une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires.

L'utilisation d'APO-METHADONE chez les patients sous choc circulatoire doit être évitée, car cela pourrait provoquer une vasodilatation pouvant réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Dépendance/Tolérance

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

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat de la neuroadaptation des récepteurs opioïdes liée à une exposition chronique à un opioïde et, de ce fait, elles sont différentes et distinctes de l'abus et de la toxicomanie. Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opioïdes; elles ne constituent pas en soi un signe de trouble de toxicomanie ou d'abus.

La dose chez les patients recevant un traitement prolongé devrait être diminuée graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent survenir après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste opioïde (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose](#)). Les symptômes pouvant être associés à un arrêt brusque du traitement par un analgésique opioïde comprennent : douleurs corporelles,

diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements (voir [**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**](#)).

Tolérance croisée incomplète entre la méthadone et d'autres opioïdes : Les patients qui tolèrent d'autres opioïdes peuvent ne pas tolérer complètement la méthadone. Ce phénomène est particulièrement susceptible de survenir chez les patients qui passent à la méthadone après avoir présenté une tolérance à d'autres agonistes des récepteurs opioïdes μ , et vient compliquer la détermination de la dose du nouvel agent. Des décès ont été signalés lors du passage à la méthadone après un traitement prolongé par de fortes doses d'autres agonistes opioïdes. Par conséquent, il est essentiel de comprendre la pharmacocinétique de la méthadone lorsque celle-ci vient remplacer d'autres opioïdes (voir [**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets respiratoires et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**](#)). Un degré élevé de « tolérance aux opioïdes » n'élimine pas la possibilité de subir des effets toxiques de la méthadone.

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

APO-METHADONE est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation chez les personnes qui présentent une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est appropriée pour la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opioïde.

Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent courir un risque plus élevé de dépendance à APO-METHADONE, à moins qu'il ne soit utilisé de façon extrêmement prudente et consciencieuse.

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés lors de la prise d'opioïdes, le plus souvent après plus d'un mois d'utilisation. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et symptômes non spécifiques, dont les nausées, les vomissements, l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, les étourdissements et la tension artérielle basse. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, il faut confirmer le diagnostic par des épreuves diagnostiques le plus rapidement possible. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, il faut la traiter par des corticostéroïdes aux doses de substitution physiologique. On doit sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre le traitement par corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénalienne. On peut essayer d'autres opioïdes, car des cas ont été signalés d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Les renseignements dont on dispose ne permettent pas de déterminer des opioïdes en particulier qui seraient plus susceptibles d'être associés à l'insuffisance surrénalienne.

Effets gastro-intestinaux

Le chlorhydrate de méthadone et les autres opioïdes de type morphine diminuent la motilité intestinale. L'administration de chlorhydrate de méthadone ou d'autres narcotiques peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique chez les patients atteints de troubles abdominaux aigus (voir [**CONTRE-INDICATIONS**](#)).

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) des opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né.

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbé, des cris perçants, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, de la date et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation d'APO-METHADONE pour l'analgésie est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Système nerveux

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : APO-METHADONE doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites en administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, avec des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs-hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter.

Des études observationnelles ont révélé que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée au médicament comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque similaire avec l'emploi concomitant d'autres médicaments dépresseurs du SNC avec des analgésiques opioïdes (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si l'on décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il faut prescrire la posologie minimale efficace et les durées minimales d'utilisation concomitante. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, prescrire une dose initiale de la benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence d'un opioïde, et ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique. Lorsqu'on instaure un traitement par un analgésique opioïde chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut réduire la dose initiale de l'analgésique opioïde et ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique. Il faut surveiller les patients de près pour déceler des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

On doit informer les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsqu'APO-METHADONE est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). On doit aviser les patients de ne pas conduire de véhicule ni de faire fonctionner de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'emploi concomitant de la benzodiazépine ou des autres dépresseurs du SNC aient été déterminés. On doit évaluer le risque de troubles liés à l'utilisation de substances chez les patients, y compris d'abus et de mésusage d'opioïdes, et les mettre en garde contre

le risque de surdose et de décès associé à l'utilisation d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les patients qui utilisent APO-METHADONE ne doivent pas consommer d'alcool, car cela pourrait augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La douleur intense antagonise l'effet subjectif et dépresseur des analgésiques opioïdes sur la respiration. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent rapidement devenir manifestes.

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique : La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est une affection pouvant mettre la vie en danger qui a été signalée avec l'utilisation de la méthadone, y compris de chlorhydrate de méthadone en comprimés, en particulier lors de l'administration concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de syndrome sérotoninergique est probable lorsque, après l'administration d'au moins un médicament sérotoninergique, on observe l'un des signes suivants :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie, température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible

Si le traitement concomitant par APO-METHADONE et d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et d'augmenter la dose (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques doit être envisagé.

Traumatisme crânien : Les effets de dépression respiratoire du chlorhydrate de méthadone, et la capacité d'augmenter la pression du liquide céphalorachidien, peuvent être significativement accrus dans les cas de traumatisme crânien, d'autres lésions intracrâniennes ou d'une pression intracrânienne élevée déjà existante. De plus, le chlorhydrate de méthadone peut produire de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique des traumatismes crâniens. Chez ces patients, le chlorhydrate de méthadone doit être utilisé avec une extrême prudence et seulement s'il est jugé nécessaire (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Déficience psychomotrice

APO-METHADONE peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour accomplir des tâches qui pourraient se révéler dangereuses, par exemple conduire une automobile ou faire fonctionner des machines. On doit mettre les patients en garde à ce sujet. Il faut aussi mettre en garde les patients contre les effets combinés du chlorhydrate de méthadone avec d'autres dépresseurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la

phénothiazine, les sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

Effets respiratoires

Dépression respiratoire : On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, associée à l'utilisation d'opioïdes, même aux doses recommandées. La dépression respiratoire causée par l'utilisation d'opioïdes, si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, pourrait entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive du patient, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes opioïdes. Le chlorhydrate de méthadone doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est nettement réduite, qui présentent une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il existe un risque important de dépression respiratoire si le patient passe soudainement d'autres opioïdes à la méthadone. Le passage à la méthadone doit être effectué avec prudence.

Bien qu'une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir à tout moment lors de l'utilisation d'APO-METHADONE, le risque est plus important à l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par APO-METHADONE et à la suite d'augmentations de la dose.

La dépression respiratoire mettant la vie en danger est plus susceptible de se produire chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis chez qui la pharmacocinétique ou la clairance sont altérées, comparativement à celles des patients plus jeunes et en meilleure santé.

Pour diminuer le risque de dépression respiratoire, une posologie et un ajustement de la dose appropriés d'APO-METHADONE sont essentiels (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Lorsque des patients passent d'un autre produit opioïde à ce médicament, la surestimation de la dose d'APO-METHADONE peut entraîner une surdose mortelle avec la première dose. Chez ces patients, on doit envisager l'emploi d'analgésiques non opioïdes, si possible (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes présentant un risque particulier](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Apnée du sommeil : Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, comme des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris l'hypoxie liée au sommeil). Le risque d'ACS augmente de façon proportionnelle à la dose d'opioïde utilisée. Évaluer les patients de façon continue pour détecter l'apparition d'une nouvelle apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil existante. Chez ces patients, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement opioïde, le cas échéant, en utilisant les meilleures pratiques pour réduire progressivement la dose d'opioïdes (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#)).

Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique : APO-METHADONE doit être administré avec une extrême prudence aux patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou de cœur pulmonaire importants, ainsi qu'aux patients présentant une réserve respiratoire considérablement réduite (p. ex. en raison d'asthme, d'une MPOC ou d'un cœur pulmonaire, d'obésité grave, d'un syndrome d'apnée du sommeil, d'un myxœdème, d'une cyphoscoliose, d'une dépression du SNC ou d'un coma), une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, en particulier au moment de l'instauration du traitement par APO-METHADONE et de l'ajustement posologique; chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles d'APO-METHADONE peuvent diminuer la stimulation respiratoire tout en augmentant la résistance des voies respiratoires au point d'entraîner une apnée. Ces patients doivent être surveillés et l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. APO-METHADONE ne doit être utilisé que sous surveillance médicale étroite à la dose efficace la plus faible. L'utilisation d'APO-METHADONE est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, présentant une maladie obstructive des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation à long terme d'opioïdes peut être associée à une baisse des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes tels qu'une faible libido, une dysfonction érectile ou l'infertilité (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)).

Populations particulières

Groupes présentant un risque particulier : La méthadone administrée selon un schéma posologique fixe peut avoir un index thérapeutique étroit dans certaines populations de patients, surtout lorsqu'elle est associée à d'autres médicaments. Son utilisation doit être réservée aux cas où les bienfaits de l'analgésie opioïde l'emportent sur les risques connus d'anomalies de la conduction cardiaque, de dépression respiratoire, d'altération de l'état mental et d'hypotension orthostatique.

APO-METHADONE (comprimés de chlorhydrate de méthadone) doit être administré avec prudence. La dose initiale doit être réduite chez certains patients, notamment les suivants : personnes âgées ou affaiblies; patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale grave, d'hypothyroïdie, de la maladie d'Addison, d'un myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou d'un rétrécissement urétral; patients connus pour être sensibles aux dépresseurs du SNC, tels que ceux atteints d'une maladie cardiovasculaire, pulmonaire, rénale ou hépatique; et patients atteints d'affections concomitantes ou prenant des médicaments concomitants qui peuvent les prédisposer à une dysrythmie. Il faut prendre les précautions habituelles convenant à l'utilisation d'opioïdes administrés par voie parentérale en tenant toujours compte du risque de dépression respiratoire.

Femmes enceintes : Aucune étude contrôlée sur l'utilisation de méthadone chez les femmes enceintes n'a été menée. APO-METHADONE traverse la barrière placentaire. Son utilisation est contre-indiquée chez les femmes enceintes.

L'utilisation prolongée d'opioïdes chez la mère pendant la grossesse peut entraîner des difficultés respiratoires et des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir [MISES EN GARDE ET](#)

PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes).

Selon des études, l'exposition à la méthadone est associée à un risque accru de naissance très avant terme (< 32 semaines de grossesse), de petite taille pour l'âge gestationnel (< 10^e percentile), d'admission au service de néonatalité et de diagnostic d'une anomalie congénitale majeure.

Plusieurs études ont laissé entendre que les nourrissons exposés à la méthadone avant leur naissance présentaient une diminution de la croissance fœtale accompagnée d'une réduction du poids, de la longueur et/ou de la circonférence de la tête à la naissance comparativement aux nourrissons témoins. De plus, on a émis l'hypothèse que les nourrissons exposés au médicament avant la naissance ont un risque plus élevé de présenter des déficits neurodéveloppementaux et neuropsychologiques, ainsi que des troubles visuels (voir la section **Croissance et développement du nouveau-né** ci-dessous).

D'autres renseignements sur les risques de la méthadone lors d'une exposition prénatale à des opioïdes peuvent être tirés des données recueillies chez l'animal (voir la **Partie II** de la monographie de produit, **TOXICOLOGIE, Tératogénicité**).

Travail, accouchement et femmes qui allaitent : Comme la méthadone a une longue durée d'action, elle peut traverser la barrière placentaire. Par ailleurs, elle est sécrétée dans la salive, le lait maternel, le liquide amniotique et le plasma du cordon ombilical. APO-METHADONE est donc contre-indiqué pour l'analgésie obstétricale, pendant le travail, pendant l'accouchement et chez les mères qui allaitent. Comme c'est le cas avec tous les opioïdes, l'administration de méthadone chez la mère peu avant l'accouchement peut entraîner un certain degré de dépression respiratoire chez le nouveau-né, surtout si des doses plus élevées sont utilisées. La naloxone, un médicament qui antagonise les effets des opioïdes, doit être facilement disponible en cas d'utilisation d'APO-METHADONE auprès de cette population. Des cas de décès associés à la méthadone ont été signalés chez des enfants de moins d'un an exposés au médicament par le lait maternel.

On doit conseiller aux femmes traitées par la méthadone qui allaitent déjà de cesser graduellement l'allaitement afin de prévenir un syndrome d'abstinence néonatal. Les mères traitées par la méthadone qui envisagent d'allaiter un nourrisson n'ayant jamais reçu d'opioïdes doivent être informées de la présence de méthadone dans le lait maternel.

Croissance et développement du nouveau-né : L'exposition aux opioïdes *in utero* peut entraîner l'apparition d'un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes menaçant le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes**).

Il existe des rapports contradictoires à savoir si le risque de syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN) augmente chez les nourrissons nés de femmes traitées par la méthadone pendant la grossesse.

On laisse entendre que l'exposition prénatale à des opioïdes, y compris la méthadone, a un effet sur le système visuel et le développement du cerveau.

Des résultats plus faibles aux tests de la fonction cognitive et des anomalies neurodéveloppementales ont été observés dans certaines études, mais pas dans toutes. Les enfants ont montré des déficits légers, mais persistants en matière de performance aux tests psychométriques et comportementaux. On ignore si ces différences sur le plan de la performance sont causées par les effets directs de l'exposition *in utero* à la méthadone ou causées indirectement par des facteurs de risque génétiques et environnementaux, ou par une conséquence de la naissance avant terme.

Anomalies ophtalmologiques : Les nourrissons exposés à la méthadone avant la naissance risquent de présenter une variété de problèmes visuels, dont les causes sous-jacentes ne sont pas claires. Les anomalies ophtalmologiques observées comprenaient les suivantes : diminution de l'acuité visuelle, nystagmus, maturation visuelle retardée, strabisme, erreurs de réfraction, et déficience visuelle cérébrale. Les nourrissons atteints d'un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes suffisamment grave pour recevoir un traitement pharmaceutique peuvent être particulièrement susceptibles de présenter un nystagmus. Un retard du développement visuel a également été signalé. L'exposition à des opioïdes, y compris la méthadone, pendant la grossesse peut entraîner une réduction permanente de la vision et un nystagmus.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de méthadone en comprimés n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation d'APO-METHADONE n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique et être ajustée progressivement en raison de la plus grande fréquence de baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux dans cette population (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : L'utilisation de la méthadone n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La méthadone est métabolisée dans le foie. Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent courir le risque d'accumuler de la méthadone après plusieurs doses.

Patients atteints d'insuffisance rénale : L'utilisation de la méthadone n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables d'APO-METHADONE sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent un prolongement des effets pharmacologiques de la classe de médicaments.

Les principaux risques associés à la méthadone comprennent la dépression respiratoire, la dépression du système nerveux central et, dans une moindre mesure, l'hypotension générale. Des cas d'arrêt respiratoire, de choc, d'arrêt cardiaque et de décès sont survenus.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec APO-METHADONE comprennent la sensation de tête légère, les étourdissements, la sédation, les nausées, les vomissements et la transpiration. Ces effets semblent être plus importants chez les patients non hospitalisés et chez ceux qui ne présentent pas de douleur intense. Chez ces personnes, il est conseillé d'utiliser des doses plus faibles de méthadone.

Sédation : La sédation est un effet secondaire courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez les sujets qui n'ont jamais pris d'opioïdes. La sédation peut également se produire en partie parce que les patients doivent souvent récupérer d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, ne nécessiteront pas de traitement autre que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la posologie de l'opioïde doit être réduite, et on envisagera les autres causes possibles. Ces causes peuvent comprendre : médicament déprimeur du SNC en concomitance, insuffisance hépatique ou rénale, métastases cérébrales, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et la perte d'équilibre peuvent être causés par une hypotension orthostatique, en particulier chez les patients âgés ou affaiblis, et peuvent être soulagés lorsque le patient est allongé.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire fréquent au début du traitement par des analgésiques opioïdes, et on pense qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, la stimulation du système vestibulaire et le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue quand on maintient le traitement par les analgésiques opioïdes. Quand on instaure un traitement par un opioïde en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes de nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coeliaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétisantes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à la réduction de la dose peuvent être causées par une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comprenant l'anorexie, la sensation de satiété précoce, les vomissements et le ballonnement abdominal. Ces symptômes répondent au traitement prolongé par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients qui prennent des opioïdes de façon régulière éprouvent des problèmes de constipation. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou alitées, un fécalome peut en résulter. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement prolongé par opioïdes. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et d'autres moyens appropriés doivent être utilisés au besoin. Puisqu'un fécalome peut se présenter sous forme de diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la

diarrhée.

Parmi les autres effets indésirables signalés chez des patients recevant de la méthadone, notons les suivants :

Organisme entier : asthénie (faiblesse), œdème, céphalée.

Appareil cardiovasculaire : arythmies, bigéminie, bradycardie, extrasystoles, tachycardie, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, anomalies électrocardiographiques, intervalle QT prolongé, inversion de l'onde T, cardiomyopathie, bouffées vasomotrices, insuffisance cardiaque, hypotension, palpitations, phlébite, syncope.

Appareil digestif : douleur abdominale, anorexie, spasme des voies biliaires, constipation, sécheresse buccale, glossite.

Métabolisme et nutrition : hypokaliémie, hypomagnésémie, gain pondéral.

Système nerveux : agitation, confusion, crises convulsives, désorientation, dysphorie, euphorie, insomnie.

Yeux : troubles visuels.

Appareil respiratoire : œdème pulmonaire.

Organes des sens : troubles visuels.

Appareil génito-urinaire : effet antidiurétique, aménorrhée, rétention urinaire ou retard de la miction, baisse de la libido et/ou impuissance.

Anomalies des résultats en hématologie et en chimie clinique : une thrombopénie réversible a été décrite chez des patients atteints d'hépatite chronique.

Pharmacovigilance

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée des opioïdes peut avoir une influence sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et entraîner un déficit androgénique qui peut se manifester par une baisse de la libido, l'impuissance, la dysérection, l'aménorrhée ou l'infertilité. Le rôle causal des opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu parce que les divers facteurs de stress médicaux, physiques, liés au mode de vie et psychologiques qui sont susceptibles d'influer sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été déterminés de façon adéquate dans le cadre des études menées jusqu'à présent. Les patients présentant les symptômes de déficit en androgènes doivent subir des épreuves de laboratoire.

Troubles du système nerveux : toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions avec les déprimeurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : En

raison de l'effet pharmacologique additif, l'emploi concomitant des benzodiazépines ou autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, myorelaxants, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) ainsi que des bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis. Il faut surveiller les patients de près pour déceler des signes de dépression respiratoire et de sédation (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[y compris les benzodiazépines et l'alcool\] et Déficience psychomotrice](#)). Les patients qui utilisent APO-METHADONE ne doivent pas consommer d'alcool, car cela pourrait augmenter le risque d'effets secondaires dangereux.

Interactions médicament-médicament

Agents antirétroviraux

Névirapine : D'après le métabolisme connu de la méthadone, la névirapine peut diminuer les concentrations plasmatiques de méthadone en augmentant son métabolisme hépatique. Un syndrome de sevrage des opioïdes a été signalé chez des patients traités par la névirapine en association avec la méthadone. Les patients sous traitement d'entretien par la méthadone qui commencent un traitement par la névirapine doivent être surveillés pour déceler tout signe de sevrage, et la dose de méthadone doit être ajustée en conséquence.

Éfavirenz : L'administration concomitante d'éfavirenz chez des patients infectés par le VIH recevant un traitement d'entretien par la méthadone a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone associées à des signes de sevrage des opioïdes, et a nécessité une augmentation de la dose de méthadone.

Ritonavir et association ritonavir/lopinavir : Une réduction des taux plasmatiques de méthadone a été observée après l'administration de ritonavir en monothérapie ou de l'association ritonavir/lopinavir. Les symptômes de sevrage n'ont toutefois pas été systématiquement observés. La prudence est de mise lors de l'administration de méthadone à des patients recevant des schémas à base de ritonavir en association avec d'autres médicaments connus pour réduire les concentrations plasmatiques de méthadone.

Zidovudine : Selon des données expérimentales, il semble que la méthadone augmente l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration en fonction du temps de la zidovudine. Elle entraîne aussi une possibilité d'effets toxiques.

Didanosine et stavudine : Selon des données expérimentales, il semble que la méthadone a diminué l'ASC et les concentrations maximales de la didanosine et de la stavudine. Une diminution plus importante a été observée pour la didanosine. L'élimination de la méthadone n'a pas été considérablement modifiée.

Inhibiteurs du cytochrome P450 : Comme le métabolisme de la méthadone est médié par l'isoenzyme CYP3A4, l'administration concomitante de médicaments qui inhibent l'activité de cette isoenzyme peut entraîner une diminution de la clairance de la méthadone. Les résultats cliniques attendus seraient des effets opioïdes accrus ou prolongés. Ainsi, les patients qui reçoivent en concomitance des inhibiteurs de la CYP3A4, tels que des antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole) et des antibiotiques

macrolides (p. ex. érythromycine), pendant un traitement par la méthadone doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'un ajustement posologique, au besoin. Au moment de l'administration concomitante, certains inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. sertraline, fluvoxamine) peuvent augmenter les taux plasmatiques de méthadone et entraîner une augmentation des effets opioïdes ou une toxicité.

Plus précisément, l'administration répétée de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC de R-méthadone pharmacologiquement active de 31 % (IC à 90 % : 22 %, 40 %) et de 47 % (IC à 90 % : 38 %, 57 %), respectivement, chez les sujets recevant une dose d'entretien de méthadone (30 à 100 mg 1 fois par jour). Une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone a été associée à une toxicité, y compris à un allongement de l'intervalle QT. Il est recommandé de surveiller fréquemment l'apparition d'effets indésirables et de toxicité liés à la méthadone pendant l'administration concomitante. Il peut être nécessaire de réduire la dose de méthadone.

Inducteurs du cytochrome P450 : Les interactions médicamenteuses ci-dessous ont été signalées après l'administration concomitante de méthadone et d'inducteurs des enzymes du cytochrome P450.

Rifampicine : Chez les patients dont l'état est bien stabilisé avec la méthadone, l'administration concomitante de rifampicine a entraîné une réduction marquée des taux sériques de méthadone et l'apparition concomitante de symptômes de sevrage.

Phénytoïne : Lors d'une étude pharmacocinétique menée auprès de patients recevant un traitement d'entretien par la méthadone, l'administration de phénytoïne (250 mg 2 f.p.j. pendant un jour suivis de 300 mg 1 f.p.j. pendant 3 à 4 jours) a entraîné une réduction d'environ 50 % de l'exposition à la méthadone et la survenue de symptômes de sevrage concomitants. À l'arrêt du traitement par la phénytoïne, l'incidence des symptômes de sevrage a diminué et l'exposition à la méthadone a augmenté; elle était comparable à celle du scénario de la dose avant l'administration de phénytoïne.

Phénobarbital et carbamazépine : L'administration de méthadone avec d'autres inducteurs de la CYP3A4 peut entraîner des symptômes de sevrage (voir aussi [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-herbe médicinale](#) ci-dessous).

Agents potentiellement arythmogènes : Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'un médicament connu pour avoir le potentiel de prolonger l'intervalle QT est prescrit en association avec la méthadone. Des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir lors de l'utilisation concomitante de méthadone et d'agents potentiellement arythmogènes comme les antiarythmiques de classe I et III, certains neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs calciques. La prudence est également de mise lorsqu'on prescrit des médicaments concomitants capables d'induire des perturbations électrolytiques qui peuvent prolonger l'intervalle QT (hypomagnésémie, hypokaliémie). Ces médicaments comprennent les diurétiques, les laxatifs et, dans de rares cas, les hormones minéralocorticoïdes.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : Des doses thérapeutiques de

méperidine ont précipité des réactions graves chez des patients recevant des IMAO concomitants ou chez ceux qui ont reçu de tels médicaments dans les 14 jours précédents. Puisque l'innocuité de la méthadone à cet égard n'a pas été établie, l'utilisation de la méthadone chez les patients qui ont reçu des IMAO au cours des 14 jours précédents est contre-indiquée. Toutefois, si l'utilisation de méthadone est nécessaire chez ces patients, il faut effectuer un test de sensibilité au cours duquel de petites doses répétées graduellement augmentées sont administrées sur une période de plusieurs heures pendant que l'état et les signes vitaux du patient font l'objet d'une observation attentive.

Antagonistes des opioïdes, agonistes/antagonistes mixtes et agonistes partiels :

Lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec un agoniste opioïde pur comme le chlorhydrate de méthadone, les analgésiques agonistes/antagonistes (c.-à-d. la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol ou la buprénorphine) peuvent réduire l'effet analgésique du chlorhydrate de méthadone ou précipiter des symptômes de sevrage, ces derniers étant un risque particulier pour les patients recevant un traitement prolongé par la méthadone.

Inhibiteurs de la protéase : *Agenerase* : L'administration concomitante de méthadone avec Agenerase a entraîné une diminution de la C_{max} et de l'ASC de l'énantiomère actif de la méthadone (énantiomère R) de 25 % et de 13 %, respectivement. La C_{max} , l'ASC et la C_{min} de l'énantiomère inactif de la méthadone (énantiomère S), quant à elles, ont diminué de 48 %, 40 % et 23 %, respectivement. Lorsque la méthadone est administrée en concomitance avec Agenerase, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler une dose insuffisante de méthadone, en particulier si on administre également une faible dose de ritonavir. Comparativement à un groupe témoin historique non apparié, l'administration concomitante de méthadone avec Agenerase a entraîné une diminution de 30 %, de 27 % et de 25 % de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} d'Agenerase sérique, respectivement. Aucune recommandation ne peut être faite quant à l'ajustement de la dose d'Agenerase lorsque ce médicament est administré en concomitance avec la méthadone.

***Viracept* :** Des variations du taux de méthadone plasmatique total ont été signalées lorsque la méthadone est administrée en concomitance avec Viracept; les variations observées pour chacun des énantiomères (R et S) étaient similaires. La dose de méthadone pourrait devoir être augmentée.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : *Rescriptor* : La dose de méthadone peut devoir être réduite lors d'une administration concomitante avec Rescriptor.

Désipramine : Les taux sanguins de désipramine ont augmenté avec un traitement concomitant par la méthadone.

Agents sérotoninergiques : Certains ISRS (p. ex. sertraline, fluvoxamine) peuvent augmenter les taux plasmatiques de méthadone en cas d'administration concomitante avec APO-METHADONE et entraîner une augmentation des effets opioïdes ou une toxicité.

L'administration concomitante d'APO-METHADONE avec des agents sérotoninergiques, comme un ISRS, un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline ou un autre agent sérotoninergique, peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection susceptible de menacer le pronostic vital du patient (voir [MISES EN GARDE](#)

ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux). Si une utilisation concomitante est nécessaire, surveiller attentivement le patient, particulièrement lors de l'instauration du traitement et de l'ajustement de la dose. Si l'on soupçonne un syndrome sérotoninergique, arrêter le traitement par APO-METHADONE.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'administration de méthadone avec d'autres inducteurs de la CYP3A4, comme le millepertuis, peut entraîner des symptômes de sevrage chez les patients.

Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse et non palliative, il faut évaluer les bienfaits et les risques des doses plus élevées, car elles sont associées à un risque accru d'événements indésirables et de surdose. Il faut évaluer l'intensité de la douleur de façon régulière afin de déterminer s'il faut continuer d'utiliser APO-METHADONE.

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

APO-METHADONE ne doit être utilisé que chez les patients qui ne tolèrent pas les autres traitements (p. ex. les analgésiques non opioïdes) ou chez qui les autres traitements se révèlent inefficaces ou ne procureraient pas un soulagement suffisant de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate).

Les comprimés APO-METHADONE doivent être avalés entiers. Le fait de couper, de briser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre APO-METHADONE peut entraîner des événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

Considérations posologiques

La posologie doit être déterminée par le médecin. **Une vigilance particulière est nécessaire lors de l'instauration du traitement, lors du passage d'un opioïde à un autre et pendant l'ajustement de la dose.** Il n'est pas recommandé d'administrer APO-METHADONE par voie rectale. S'il faut poursuivre le traitement par la méthadone au terme d'une période d'administration prolongée, la dose de départ doit être faible et augmentée lentement jusqu'à l'obtention de l'effet recherché, afin d'éviter la survenue de dépression respiratoire et d'effets toxiques graves.

Posologie recommandée et modification posologique

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

d'administration peut être d'une fois par jour.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de méthadone en comprimés n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation d'APO-METHADONE n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans (voir [INDICATIONS, Enfants \[< 18 ans\]](#)).

Personnes âgées (> 65 ans) : Une dépression respiratoire a été observée chez des patients âgés après l'administration de fortes doses initiales d'opioïdes à des patients qui ne toléraient pas les opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres agents pouvant avoir un effet dépresseur sur la respiration. Le traitement par APO-METHADONE doit être instauré à une dose faible, laquelle peut être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Il convient d'ajuster la posologie selon la réponse clinique du patient (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance hépatique](#)).

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Il convient d'ajuster la posologie selon la réponse clinique du patient (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance rénale](#)).

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

APO-METHADONE ne doit pas être utilisé chez les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes.

Patients qui passent d'un autre opioïde à APO-METHADONE

Lors du passage d'un autre opioïde à la méthadone, il existe un risque important de dépression respiratoire chez le patient si le changement est effectué subitement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Tolérance croisée incomplète entre la méthadone et d'autres opioïdes](#)). Le passage à la méthadone doit être effectué avec prudence.

Ajustement posologique :

L'ajustement posologique est la clé du succès dans le traitement par des analgésiques opioïdes. **Une bonne optimisation des doses ajustées en fonction du soulagement de la douleur du patient doit reposer sur l'administration de la dose la plus faible permettant d'atteindre l'objectif global du traitement d'un soulagement satisfaisant de la douleur avec des effets secondaires acceptables.**

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient.

Ajustement ou réduction de la posologie :

Une dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique a tendance à se produire lors de l'administration prolongée d'opioïdes, y compris d'APO-METHADONE. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements,

tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements.

Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur intense, on devrait tenter de façon régulière de réduire la dose d'opioïde. Des doses plus faibles ou l'arrêt complet sont parfois possibles en raison d'un changement de l'état physique ou mental du patient. Les patients recevant un traitement prolongé doivent être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Chez les patients qui sont adéquatement traités par des analgésiques opioïdes et qui subissent un sevrage graduel du médicament, ces symptômes sont habituellement légers (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La réduction progressive de la dose doit être individualisée et effectuée sous surveillance médicale.

On doit aviser le patient que la réduction ou l'arrêt de l'opioïde diminue la tolérance à ces médicaments. Si l'on doit amorcer le traitement de nouveau, le patient doit commencer par la dose la plus faible et l'augmenter progressivement pour éviter une surdose.

Utilisation avec des médicaments non opioïdes :

Si le patient reçoit un analgésique non opioïde, il peut continuer de le prendre. APO-METHADONE peut être utilisé sans danger en concomitance avec les doses habituelles d'autres analgésiques non opioïdes.

Mise au rebut

APO-METHADONE doit être conservé en lieu sûr et hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après l'utilisation. Les patients ne doivent pas prendre APO-METHADONE devant des enfants, car ils pourraient essayer de les imiter.

APO-METHADONE ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament. Afin d'éviter l'exposition accidentelle d'autres personnes, notamment des enfants et des animaux de compagnie, les comprimés d'APO-METHADONE inutilisés ou périmés doivent être mis au rebut dès qu'ils ne sont plus nécessaires. Si un stockage temporaire est nécessaire avant la mise au rebut, le patient peut obtenir auprès d'une pharmacie un contenant hermétique à l'épreuve des enfants, comme un contenant à déchets biologiques ou un boîtier à médicaments équipé d'une serrure.

Dose oubliée

Si un 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.

Signes et symptômes : Un surdosage grave avec le chlorhydrate de méthadone se caractérise par la dépression respiratoire (diminution de la fréquence respiratoire et/ou du volume courant, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), la somnolence extrême s'aggravant jusqu'à la stupeur ou le coma, un myosis extrême, la flaccidité des muscles squelettiques, la peau froide et moite et, parfois, la bradycardie et l'hypotension. En cas de

surdosage grave, surtout par voie intraveineuse, l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque et la mort sont possibles.

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

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

Il ne faut pas administrer d'antagoniste des opioïdes en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire cliniquement significative. Chez une personne physico-dépendante aux opioïdes, l'administration d'un antagoniste des opioïdes à la dose habituelle peut déclencher un syndrome de sevrage aigu, dont la gravité 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 une personne physiquement dépendante, il faut employer cet agent avec une prudence extrême en administrant une dose moins élevée et en augmentant cette dose par petits paliers.

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

L'oxygène, les liquides intraveineux, les vasopresseurs et autres mesures de soutien doivent être utilisés, au besoin.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

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

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

Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'un comprimé unique à 10 mg de chlorhydrate de méthadone à des sujets sains (n = 24)

| Paramètre | Unité | Dose de chlorhydrate de méthadone |
|-------------------------------|-----------|-----------------------------------|
| | | 1 comprimé à 10 mg |
| C _{max} | (ng/mL) | 38,12 (28,3) |
| T _{max} ^a | (h) | 2,50 (1,67-5,07) |
| ASC ₀₋₇₂ | (ng•h/mL) | 1 042,77 (31,0) |
| ASC _{0-inf} | (ng•h/mL) | 1 429,78 (45,2) |
| T _{1/2} | (h) | 36,71 (32,6) |

^a médiane (écart)

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

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

Système nerveux central : Le chlorhydrate de méthadone produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire fait intervenir à la fois une diminution de la réactivité des centres du tronc cérébral, des augmentations de la pression partielle du CO₂ et de la stimulation

électrique.

Le chlorhydrate de méthadone entraîne une dépression du réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans la médulla. Des effets antitussifs peuvent se produire avec des doses inférieures à celles requises habituellement pour une analgésie.

Le chlorhydrate de méthadone cause un myosis, même dans une obscurité totale. La contraction des pupilles est un signe de surdose d'opioïdes, mais n'est pas pathognomonique (p. ex. les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent donner lieu à des observations similaires).

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses : Le chlorhydrate de méthadone entraîne une réduction de la motilité associée à une augmentation de la tonicité des muscles lisses dans l'antré de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon diminuent, tandis que la tonicité peut augmenter au point de provoquer des spasmes entraînant la constipation. D'autres effets induits par les opioïdes peuvent comprendre une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et des hausses transitoires du taux d'amylase sérique.

Système cardiovasculaire : Le chlorhydrate de méthadone peut produire une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique associée. La libération d'histamine et/ou la vasodilatation périphérique se manifestent par un prurit, des bouffées vasomotrices, les yeux rouges, une hyperhidrose et/ou une hypotension orthostatique.

Système endocrinien : Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-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 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 résultats est inconnue.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique du chlorhydrate de méthadone n'a pas été évaluée dans la population pédiatrique. Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre APO-METHADONE.

Personnes âgées : La pharmacocinétique du chlorhydrate de méthadone n'a pas été évaluée dans la population gériatrique. En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la fréquence accrue de baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux dans cette population.

Insuffisance hépatique : L'utilisation de la méthadone n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La méthadone est

métabolisée dans le foie. Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent courir le risque d'accumuler de la méthadone après plusieurs doses.

Insuffisance rénale : L'utilisation de la méthadone n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver 15 °C et 30 °C. Garder le contenant hermétiquement fermé, à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-METHADONE est offert dans les formes posologiques suivantes : comprimés.

APO-METHADONE en comprimés

1 mg comprimé à bord biseauté, bleu, rond et plat, portant l'inscription « APO » au-dessus du nombre « 1 » sur un côté, et aucune inscription et une rainure sur l'autre.

5 mg comprimé à bord biseauté, pêche, rond et plat, portant l'inscription « APO » au-dessus du nombre « 5 » sur un côté, et aucune inscription et une rainure sur l'autre.

10 mg comprimé à bord biseauté, vert pâle, rond et plat, portant l'inscription « APO » au-dessus du nombre « 10 » sur un côté, et aucune inscription et une rainure sur l'autre.

25 mg comprimé biconvexe, blanc, en forme de capsule, portant l'inscription « APO 25 » sur un côté, et aucune inscription et une rainure sur l'autre.

Composition :

La préparation du comprimé ne peut pas être dissoute dans l'eau.

Chaque comprimé APO-METHADONE (chlorhydrate de méthadone) contient : bleu FD&C n° 1 (1 et 10 mg), cellulose microcristalline, jaune FD&C n° 6 (5 mg), lactose, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 (10 mg), mannitol, stéarate de magnésium et trométhamine.

La solubilité du contenu en méthadone de la préparation des comprimés APO-METHADONE à base de trométhamine a fait l'objet d'études *in vitro* dans différents milieux de dissolution. Une réduction variant de 70 à 100 % de la solubilité en milieu aqueux de la méthadone a été démontrée en utilisant cette nouvelle préparation. La solubilité de la méthadone dans des milieux à base d'alcool (éthanol ou alcool isopropylique) ou dans un milieu de fluide gastrique simulé est demeurée inchangée. Cependant, sa solubilité dans l'eau après évaporation d'une telle solution à base d'alcool a été réduite de près de 100 %.

Conditionnement :*APO-METHADONE en comprimés*

Offert en bouteilles de polyéthylène à haute densité contenant 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

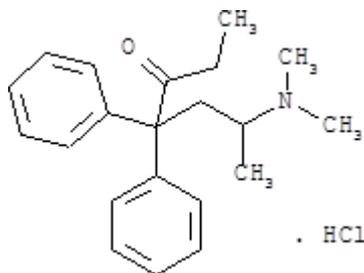
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de méthadone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₁H₂₇NO•HCl et 345,91 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche ou presque blanche

Solubilité : Soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol (96 %).
Insoluble dans le *n*-hexane, le toluène, l'éther diéthylique, le chloroforme, l'acétate d'éthyle et l'acétone.

pKa et pH : 8,25 (eau, 20 °C) et 4,5 à 6,5 (1 % p/p, eau)

Coefficient de partage : Log P = 2,1 (octanol/eau, pH de 7,4)

Point de fusion : 235 °C (analyse calorimétrique différentielle)

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, avec permutation, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique portant sur APO-METHADONE en comprimés à 10 mg (Apotex Inc.) et METADOL^{MD} en comprimés à 10 mg (Laboratoires Paladin Inc.) a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin et féminin, en bonne santé et à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité comparative chez 20 sujets inclus dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Méthadone (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _{0-72h} ³ (ng·h/mL) | 940,62 962,49 (22,3) | 927,80 950,43 (22,2) | 101,4 | 97,4-105,5 |
| C _{max} (ng/mL) | 33,91 34,76 (24,4) | 33,77 34,47 (20,8) | 100,4 | 94,1-107,2 |
| T _{max} ⁴ (h) | 2,69 (1,33-8,00) | 2,67 (1,37-6,00) | | |

¹ APO-METHADONE (chlorhydrate de méthadone) en comprimés à 10 mg (Apotex Inc.).

² METADOL^{MD} (chlorhydrate de méthadone) en comprimés à 10 mg (Laboratoires Paladin Inc., Canada).

³ n = 18 sujets.

⁴ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

En raison de la longue demi-vie d'élimination de la méthadone, on n'a pas pu calculer avec exactitude l'ASC_t et la T_{1/2} à partir des données tirées de cette étude.

APO-METHADONE en comprimés à 1 mg a rempli les critères de dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques, comparativement à METADOL^{MD} en comprimés à 1 mg (méthadone, sous forme de chlorhydrate de méthadone), Laboratoires Paladin Inc.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie :

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

L'effet de la méthadone dans les modèles animaux expérimentaux est le même que celui de la morphine sur le plan qualitatif, p. ex. la réaction de Straub chez la souris, une excitation sans but chez le chat, et des effets sur le comportement et l'activité réflexe chez des chiens et des chats spinaux, décérébrés et décortiqués.

La méthadone a un effet semblable à celui de la morphine sur la circulation, la respiration et la musculature lisse. Chez le rat et le chien qui ont reçu des injections de méthadone sur une longue période, l'épuisement de l'effet analgésique de cet agent s'installe presque au même rythme que s'il s'agissait de morphine. Cependant, le chien qu'on accoutume seulement modérément aux effets de la méthadone est encore plus tolérant aux autres opioïdes qu'il ne l'est à la méthadone même.

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

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

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

TOXICOLOGIE

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

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

Les données relatives à la toxicité aiguë du mélange racémique de méthadone chez le rat et la souris sont présentées dans le tableau suivant :

Valeurs de DL₅₀ (mg/kg)

| Voie d'administration | Souris | Rat |
|-----------------------|--------|-----|
| s.c. | 27 | 48 |
| i.p. | 31 | 33 |
| i.v. | 18 | - |

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

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

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

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

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

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

Tératogénicité

La méthadone n'a pas semblé avoir d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. Toutefois, l'administration de fortes doses a produit de tels effets chez le cobaye, le hamster et la souris.

Une étude publiée a révélé que chez les fœtus de hamster, l'administration sous-cutanée de méthadone à des doses égales ou supérieures à 31 mg/kg (exposition que l'on estime environ 2 fois celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle [mg/m^2], ou équivalente à celle de l'humain qui reçoit une dose intraveineuse de 120 mg/jour) le 8^e jour de la gestation a provoqué une exencéphalie et des effets neurologiques. Certains des effets signalés sont survenus à des doses s'étant révélées toxiques pour la mère. Au cours d'une autre étude menée sur des souris, l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 22 à 24 mg/kg de méthadone (exposition que l'on estime à peu près équivalente à celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle [mg/m^2] ou correspondant à la moitié de celle de l'humain recevant une dose de 120 mg/jour par voie intraveineuse) le 9^e jour de la gestation a également entraîné une exencéphalie chez 11 % des embryons. Cependant, aucun effet n'a été signalé chez les rats et les lapins ayant reçu des doses

pouvant atteindre 40 mg/kg (exposition que l'on estime environ 3 et 6 fois, respectivement, celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle [mg/m²] ou 1,5 et 3 fois, respectivement, celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie intraveineuse) au cours du 6^e au 15^e jour et du 6^e au 18^e jour de la gestation, respectivement.

Comparativement aux patientes témoins, les femmes ayant reçu une dose d'entretien de méthadone 1 à 2 heures auparavant ont été plus nombreuses à présenter des résultats anormaux à l'épreuve de réactivité fœtale (ERT) réalisée en fin de grossesse. Des études animales publiées semblent indiquer que l'exposition périnatale aux opioïdes, y compris la méthadone, peut altérer le développement et le comportement neuronal dans la progéniture. L'exposition à la méthadone périnatale chez le rat a été liée à des altérations de la capacité d'apprentissage, de l'activité motrice, de la régulation thermique, des réponses nociceptives et de la sensibilité à d'autres médicaments. D'autres données animales montrent des signes de changements neurochimiques dans le cerveau des progénitures traitées par la méthadone, y compris les systèmes cholinergiques, dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques.

Cancérogénicité et génotoxicité

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

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

RÉFÉRENCES

1. Berkowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet* 1976;1: 219-30.
2. Eddy NB. A new morphine-like analgesic. *J Amer Pharm Assoc, Prac Pharmacy Ed* 1947;8: 536-40.
3. Finnegan JK, Haag HB, Larson PS, Dreyfuss ML. Observations on the comparative pharmacologic actions of 6 dimethylamino 4,4 diphenyl 3-heptanone (amidone) and morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1948; 92: 269-76.
4. Hutchings DE. Methadone and heroin during pregnancy: a review of behavioral effects in human and animal offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982;4: 429-34.
5. Inturrisi CE. Role of opioid analgesics. *Am J Med* 1984;77(3A): 27-36.
6. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. Dans : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, éd. *The pharmacological basis of therapeutics*, 7^e éd. New York : Macmillan Publishing, 1985;568-69 et 573-74.
7. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. Dans : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, éd. *The pharmacological basis of therapeutics*, 7^e éd. New York : Macmillan Publishing, 1985;505, 517-19 et 1694-5.
8. Johnson JH, Rosecrans JA. Blockade of ovulation by methadone in the rat: a central nervous system-mediated acute effect. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 110-13.
9. Langrod J, Lowinson J, Ruiz P. Methadone treatment and physical complaints: a clinical analysis. *Int J Addict* 1981;16 (5): 947-52.
10. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED, Dose Ratio between Morphine and methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 1998;82(6): 1167-73.
11. Madadi P, Kelly L, Ross C, Kepron C, Edwards J, Koren G. Forensic Investigation of Methadone Concentrations in Deceased Breastfed Infants. *Journal of Forensic Sciences* 2016;61: 1-5.
12. Olsen GD, Wendel HA, Livermore JD, Leger RM, Lynn RK, Gerber N. Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21: 147-57.
13. Senay EC. Methadone Maintenance Treatment. *Int J Addict* 1985;20(6-7): 803-21.
14. Verebely K, Volavka J, Mulé S, Resnick R. Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18: 180-90.
15. Winter CA, Flataker L. Studies on heptazone (6-morpholino-4,4-diphenyl-3-heptanone hydrochloride) in comparison with other analgesic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1950; 98: 305-17.

16. USP DI, Vol I - Drug Information for the health care professional, 19^e éd., Rockville, Maryland: US Pharmacopeial Convention, p. 2168-2181.
17. Martindale, The Complete Drug Reference; Pharmaceutical Press, 32^e éd., p. 53-55.
18. Monographie de METADOL (comprimés de chlorhydrate de méthadone; 1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg), numéro de contrôle de la présentation : 241772, Laboratoires Paladin Inc., 25 février 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^NAPO-METHADONE

Comprimés de chlorhydrate de méthadone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-METHADONE** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-METHADONE**.

Mises en garde et précautions importantes

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

La prise d'APO-METHADONE avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut provoquer une importante somnolence, une diminution de l'état de conscience, des difficultés respiratoires, un coma ou la mort.

Pourquoi APO-METHADONE est-il utilisé?

APO-METHADONE est utilisé pour la prise en charge de la douleur à long terme, lorsque :

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

APO-METHADONE n'est PAS utilisé « au besoin » pour traiter les accès de douleurs passagers.

Comment APO-METHADONE agit-il?

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

Quels sont les ingrédients d'APO-METHADONE?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de méthadone

Ingrédients non médicinaux :

- Les comprimés APO-METHADONE contiennent les ingrédients suivants : bleu FD&C n° 1 (1 et 10 mg), cellulose microcristalline, jaune FD&C n° 6 (5 mg), lactose, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 (10 mg), mannitol, stéarate de magnésium et trométhamine.

APO-METHADONE est offert dans les formes posologiques suivantes :

APO-METHADONE en comprimés : 1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg

N'utilisez pas APO-METHADONE si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au chlorhydrate de méthadone, à d'autres types d'analgésiques opioïdes ou à tout autre ingrédient d'APO-METHADONE (voir [Quels sont les ingrédients d'APO-METHADONE?](#));
- vous n'avez jamais pris d'analgésique opioïde auparavant;
- votre douleur peut être maîtrisée par la prise occasionnelle d'analgésiques, y compris ceux en vente libre;
- vous souffrez d'asthme grave, vous avez un trouble de la respiration ou vous avez un trouble cardiaque, quel qu'il soit;
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous avez une diarrhée grave causée par la prise d'antibiotiques;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien ou vous présentez d'autres risques de crises convulsives;
- vous êtes alcoolique;
- vous devez subir ou avez récemment subi une intervention chirurgicale;
- vous avez pris un certain type d'antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) au cours des 14 jours précédents;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous allaitez ou vous êtes en travail.

N'utilisez pas les comprimés APO-METHADONE si :

- vous êtes atteint d'une rare maladie héréditaire qui nuit à la manière dont votre organisme utilise le lactose (le lactose est un ingrédient d'APO-METHADONE).
- **Pour éviter les effets secondaires et utiliser correctement le médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-METHADONE. Discutez de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si :**
- vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments sur ordonnance ou d'alcool;
- vous êtes atteint d'une maladie grave des reins, des poumons ou du foie;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- votre tension artérielle est basse;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert de dépression;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- vous souffrez de migraines;
- vous présentez ou avez présenté les troubles suivants : douleur abdominale, troubles de la glande thyroïde, troubles de la prostate, rétrécissement anormal de l'urètre, troubles des glandes surrénales, comme la maladie d'Addison, crises épileptiques, convulsions, hallucinations ou troubles mentaux graves.

Autres mises en garde à connaître**Dépendance aux opioïdes et toxicomanie :**

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

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

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'APO-METHADONE n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation d'APO-METHADONE n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas APO-METHADONE pendant la grossesse ou l'allaitement, ou encore pendant le travail et l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transmis à votre enfant par le lait maternel ou pendant qu'il est encore dans l'utérus. APO-METHADONE causerait alors des problèmes respiratoires menaçant la vie de votre enfant à naître ou nourrisson.

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

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

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

Trouble des glandes surrénales : Vous pourriez présenter un trouble des glandes surrénales que l'on appelle « insuffisance surrénalienne », ce qui signifie que vos glandes surrénales produisent des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que les suivants :

- nausées et 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 d'APO-METHADONE.

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

Les symptômes de toxicité sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, fluctuations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une baisse des taux d'hormones sexuelles. Elle peut également conduire à une baisse de la libido (désir sexuel), à une dysérection ou à l'infertilité.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec APO-METHADONE :

- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. **Ne consommez pas** d'alcool lorsque vous prenez APO-METHADONE, car cela peut causer de la somnolence, une dépression respiratoire, une respiration anormalement lente ou faible, des effets

- secondaires graves ou une surdose mortelle;
- d'autres sédatifs, qui peuvent accentuer la somnolence provoquée par APO-METHADONE;
 - d'autres analgésiques opioïdes (pour le soulagement de la douleur);
 - les anesthésiques généraux (utilisés pendant une intervention chirurgicale);
 - les médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété;
 - les antidépresseurs (contre la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** APO-METHADONE avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou si vous avez pris un tel médicament au cours des 14 jours précédant le début de votre traitement par APO-METHADONE;
 - les médicaments utilisés dans le traitement des troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie;
 - les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie (p. ex. la phénytoïne, la carbamazépine);
 - les antihistaminiques (pour le traitement des allergies) ou les médicaments contre le rhume;
 - les antiémétiques (pour prévenir les vomissements);
 - les diurétiques;
 - les médicaments utilisés dans le traitement des spasmes musculaires et des maux de dos;
 - la warfarine et les autres anticoagulants coumariniques (pour la prévention ou le traitement des caillots sanguins);
 - les antirétroviraux, les antifongiques et les antibiotiques;
 - les médicaments qui agissent sur un système organique appelé CYP3A4 (p. ex. érythromycine, sertraline);
 - tout médicament en vente libre, y compris les laxatifs;
 - tout médicament à base d'herbes médicinales, y compris le millepertuis (utilisé principalement dans les cas d'humeur dépressive).

Comment prendre APO-METHADONE :

APO-METHADONE en comprimés : Avalez les comprimés entiers. Il ne faut pas les briser, les mâcher, les dissoudre ou les écraser.

Ne prenez pas APO-METHADONE par injection ou par voie rectale.

Dose initiale habituelle chez l'adulte

La posologie est personnalisée. Assurez-vous de suivre à la lettre la posologie recommandée par votre médecin. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin. La prise de doses plus élevées peut entraîner plus d'effets secondaires et un risque accru de surdose.

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

Chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, APO-METHADONE peut être administré une fois par jour.

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

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

Si votre douleur s'intensifie ou si vous manifestez un autre effet indésirable à la suite de la prise d'APO-METHADONE, consultez votre médecin immédiatement.

Interruption du traitement

Il ne faut pas interrompre soudainement la prise d'APO-METHADONE si vous le prenez depuis plus de quelques jours.

Votre médecin vous surveillera et vous guidera sur la façon de réduire graduellement la prise d'APO-

METHADONE. Vous devez le faire lentement pour éviter des symptômes inconfortables comme les suivants :

- Courbatures
- Diarrhée
- Chair de poule
- Perte d'appétit
- Nausées
- Nervosité ou agitation
- Écoulement nasal
- Éternuements
- Tremblements ou frissons
- Crampes d'estomac
- Accélération des battements du cœur (tachycardie)
- Troubles du sommeil
- Augmentation inhabituelle de la transpiration
- Palpitations
- Fièvre inexplicée
- Faiblesse
- Vomissements
- Bâillements

Si vous réduisez la dose de votre médicament ou si vous arrêtez de le prendre, votre corps deviendra moins tolérant aux opioïdes. Si vous recommencez un traitement, il faudra le faire à la dose la plus faible. Vous pourriez subir une surdose si vous recommencez à prendre APO-METHADONE à la même dose que vous preniez avant d'arrêter le traitement.

Renouvellement des ordonnances d'APO-METHADONE

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autre APO-METHADONE. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre stock actuel soit épuisé.

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

Surdose

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

Les signes de surdose peuvent comprendre :

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

Dose oubliée

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

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-METHADONE?

Voici quelques effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-METHADONE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, consultez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- Somnolence, insomnie

- Étourdissements, évanouissement
- Sensation de tête légère
- Nausées, vomissements, perte d'appétit, sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Troubles de la vision
- Faiblesse, absence de coordination des mouvements musculaires
- Démangeaisons
- Envie de dormir
- Transpiration, rougeur du visage
- Constipation
- Baisse du désir sexuel, impuissance (dysérection), infertilité

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

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| RARE Surdose : hallucinations, confusion, démarche anormale, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles flasques, faible tonus musculaire, peau froide et moite, crises convulsives | | | √ |
| Dépression respiratoire : respiration lente, faible ou superficielle | | | √ |
| Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | | √ |
| Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées | | | √ |
| Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration | | √ | |
| Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière : palpitations cardiaques | | √ | |
| Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère | √ | | |
| Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| bouffées de chaleur, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire | | | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui ne figure pas dans cette liste ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/meffect-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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 donne pas de conseils médicaux..

Conservation :

- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée d'APO-METHADONE dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- Conservez entre 15 et 30 °C. Gardez la bouteille hermétiquement fermée, à l'abri de la lumière.
- **Conservez APO-METHADONE sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant de jeunes enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle par un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle d'APO-METHADONE par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

Élimination :

APO-METHADONE ne doit jamais être jeté aux poubelles, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient y avoir accès. Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à la pharmacie.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-METHADONE :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en consultant le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Dernière révision : 15 décembre 2022