

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

<sup>N</sup>**METADOL-D<sup>MD</sup>**

Solution de chlorhydrate de méthadone

Solution, 1mg/mL, administration orale

USP

Concentré de chlorhydrate de méthadone

Concentré, 10 mg/mL, administration orale

USP

Traitement de la dépendance aux opiacés

N07BC02

Laboratoires Paladin  
100 Boul. Alexis Nihon, Bureau 600  
St-Laurent, Québec  
H4M 2P2

Date d'approbation initiale :  
03 août 2001

Date de révision :  
1 juin 2023

Révision 7.0

Numéro de contrôle de la présentation : 270632

<sup>MD</sup> Marque déposée de Laboratoires Paladin

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	11/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	06/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique	06/2023

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 18 ans) .....	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans) .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	7
4.3 Reconstitution .....	9
4.4 Administration .....	10
4.5 Dose oubliée .....	10
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>12</b>
7.1 Populations particulières.....	19
7.1.1 Femmes enceintes .....	20
7.1.2 Allaitement.....	22
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	22
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	22
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>22</b>

8.1	Aperçu des effets indésirables .....	22
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	24
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>25</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	25
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	25
9.3	Interactions médicament-comportement.....	25
9.4	Interactions médicament-médicament.....	26
9.5	Interactions médicament-aliment.....	28
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	28
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	28
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>29</b>
10.1	Mode d'action .....	29
10.2	Pharmacodynamie.....	29
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>32</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>32</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>33</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>33</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>33</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>33</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>33</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>37</b>

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

### 1 INDICATIONS

L'emploi de METADOL-D<sup>MD</sup> (chlorhydrate de méthadone en solution orale et en concentré oral) est indiqué lors:

- d'une cure de désintoxication pour le traitement d'une dépendance aux opiacés (héroïne et autres drogues semblables à la morphine) de même que lors du traitement d'entretien de la dépendance aux opiacés (héroïne et autres drogues semblables à la morphine)

Les patients à qui l'on prescrit METADOL-D doivent faire l'objet d'une surveillance étroite reposant sur une prise en charge médicale, sociale et psychologique dans le cadre d'un programme de traitement de leur dépendance aux opioïdes.

METADOL-D n'est pas indiqué comme analgésique administré au besoin.

---

**REMARQUE: Si la méthadone est administrée pour le traitement de la dépendance à l'héroïne pour plus de 180 jours, la procédure passe du traitement du syndrome de sevrage aigu (de désintoxication) au traitement d'entretien.**

---

#### 1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de METADOL-D chez les patients de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale, qui doit normalement se situer dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, peut être augmentée graduellement, compte tenu de la fréquence plus grande d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la substance active, le chlorhydrate de méthadone, à d'autres analgésiques opioïdes, à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie de produit.
- Patients atteints d'une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. une occlusion intestinale, une sténose), ou de toute maladie ou atteinte du transit intestinal (p. ex. un iléus de n'importe quel type).
- Patients atteints d'un syndrome aigu soupçonné (p. ex. une appendicite aiguë ou une pancréatite).
- Patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou sévère, de troubles obstructifs des voies aériennes, d'hypercarbie ou d'état de mal asthmatique.
- Patients souffrant de dépression respiratoire aiguë (en l'absence de matériel de réanimation ou de

monitorage), d'une élévation du taux sanguin de dioxyde de carbone ou 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 suivant un tel traitement).
- Patients souffrant de diarrhée liée à la colite pseudo-membraneuse secondaire à l'emploi d'antibiotiques de la famille des céphalosporines, des lincomycines (pouvant inclure la clindamycine pour usage topique) ou des pénicillines, ou de diarrhée causée par un empoisonnement alimentaire, jusqu'à ce que les toxines en cause aient été éliminées des voies digestives.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### **Toxicomanie, abus et mésusage**

METADOL-D<sup>MD</sup> pose un risque de toxicomanie de type morphinique, et présente ainsi le même potentiel d'abus et de mésusage qui peut entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire METADOL-D, il faut évaluer le risque individuel de chacun des patients et tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier pour déceler l'apparition de ces comportements ou troubles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus et mésusage](#)). METADOL-D doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter le vol ou le mésusage.

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

Une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, peut survenir avec l'utilisation de METADOL-D. Les nourrissons exposés in utero ou par le lait maternel risquent de subir une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital après l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour déceler les signes de dépression respiratoire, en particulier au moment de l'instauration du traitement par METADOL-D ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les patients doivent être informés des dangers associés à la prise d'opioïdes, y compris une surdose fatale. Des décès ont été signalés pendant l'instauration du traitement par la méthadone pour une dépendance aux opiacés. Dans certains cas, des interactions de ce médicament avec d'autres médicaments licites et illicites ont été soupçonnées. Toutefois, dans d'autres cas, les décès semblent être survenus à la suite des effets respiratoires ou cardiaques de la méthadone et de l'augmentation trop rapide de la dose sans tenir compte de l'accumulation de la méthadone au fil du temps. Il est crucial de comprendre la pharmacocinétique de la méthadone et de faire preuve de vigilance pendant l'instauration du traitement, lors du passage d'un opioïde à un autre et pendant l'ajustement posologique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faut aussi absolument mettre en garde les patients contre l'automédication avec des dépresseurs du SNC pendant l'instauration du traitement par la méthadone.

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

### **Allongement de l'intervalle QT**

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

### **Exposition accidentelle**

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de METADOL-D, tout particulièrement chez les enfants, peut entraîner une surdose fatale de chlorhydrate de méthadone (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT, Élimination](#)).

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

L'utilisation prolongée de METADOL-D pendant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, ce qui pourrait mettre la vie du nouveau-né en danger (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Syndrome de sevrage néonatal \(SSN\) associé aux opioïdes](#)).

### **Interaction avec l'alcool**

La prise concomitante d'alcool et de METADOL-D doit être évitée, car elle peut entraîner des effets additifs dangereux suite à une élévation du taux plasmatique de chlorhydrate de méthadone, qui peut se traduire par un surdosage, des troubles graves ou la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme](#) et [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

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

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central \(SNC\)](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

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

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

**Lors de l'administration de METADOL-D<sup>MD</sup>, il faut évaluer les risques et les bienfaits des doses supérieures, car elles sont associées à un risque accru d'événements indésirables et de surdoses.**

Le patient à qui l'on prescrit METADOL-D (chlorhydrate de méthadone en solution orale et en concentré oral) doit faire l'objet d'une surveillance attentive et recevoir des services de soutien psychosocial appropriés.

La méthadone diffère de nombreux autres agonistes opioïdes par plusieurs aspects importants. Les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone, associées à une grande variabilité entre les patients en ce qui concerne son absorption, son métabolisme et sa puissance analgésique relative, nécessitent

une approche prudente et hautement individualisée de la prescription.

Les complexités associées au dosage de la méthadone peuvent contribuer à des cas de surdosage iatrogène, en particulier au début du traitement, lors du passage d'un opioïde à un autre et pendant l'ajustement posologique. Un degré élevé de "tolérance aux opioïdes" n'élimine pas la possibilité d'un surdosage à la méthadone, qu'il soit iatrogène ou non. Des décès ont été signalés lors du passage d'un traitement chronique à doses élevées à d'autres agonistes opioïdes à la méthadone et lors de l'instauration d'un traitement à la méthadone pour de la dépendance chez des sujets ayant précédemment abusé de doses élevées d'autres agonistes.

L'administration par voie rectale de METADOL-D n'est pas indiquée.

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

## **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

### **Adultes (plus de 18 ans)**

#### **Traitement de désintoxication :**

La méthadone peut être utilisée pour la désintoxication à l'aide d'un protocole de courte durée consistant en l'administration de doses progressivement décroissantes sur une période n'excédant pas 180 jours et ce, jusqu'à l'abstinence. Administrer par voie orale de 15 à 40 mg une fois par jour, ou selon les besoins, pour maîtriser les symptômes de sevrage observés; la dose doit être réduite à des intervalles d'un ou de deux jours selon la réponse du patient.

Durant la désintoxication, le patient peut recevoir la méthadone lorsqu'il y a des symptômes significatifs de sevrage. Les posologies indiquées ci-dessous sont recommandées, mais pourraient être modifiées selon le jugement clinique. Dans un premier temps, une dose orale unique de 15 à 20 mg de méthadone sera souvent suffisante pour supprimer les symptômes de sevrage. De la méthadone supplémentaire peut être fournie si des symptômes de sevrage ne sont pas supprimés ou si les symptômes réapparaissent. Lorsque les patients sont physiquement dépendants à des doses élevées, il peut être nécessaire de dépasser ces niveaux. Une dose unique ou fractionnée de 40 mg par jour constituera généralement un dosage adéquat de stabilisation. La stabilisation peut être poursuivie pendant deux à trois jours puis les doses de méthadone pourront être diminuées de façon progressive. Le rythme auquel la méthadone est diminuée sera déterminé individuellement pour chaque patient. La dose de méthadone peut être diminuée sur une base quotidienne ou à un intervalle de deux jours, tant que la dose soit suffisante pour maintenir les symptômes de sevrage à un niveau tolérable. Chez les patients hospitalisés, une réduction journalière de 20% de la dose quotidienne totale peut être tolérée et peut provoquer peu d'inconfort. Chez les patients ambulatoires, un échéancier un peu plus long peut s'avérer nécessaire. Si la méthadone est administrée pendant plus de 180 jours, il est considéré que la procédure a progressé de la désintoxication ou du traitement du syndrome de sevrage aigu au traitement d'entretien, même si le but et l'intention peuvent être un éventuel retrait total.

L'ajustement posologique doit être prudent; des décès sont survenus en début de traitement en raison des effets cumulatifs des premiers jours d'administration. Il convient de rappeler aux patients que la dose durera plus longtemps à mesure que les réserves tissulaires de méthadone s'accumuleront.

### **Pour le traitement d'entretien :**

La méthadone peut être utilisée dans le cadre d'un programme de traitement d'entretien d'une durée variable. Les patients peuvent poursuivre indéfiniment le traitement d'entretien par la méthadone ou, à un certain moment, être prêts à diminuer progressivement la dose sous surveillance médicale. Qu'il s'agisse d'un traitement d'entretien ou d'un traitement de désintoxication, il faut tenir compte du risque accru de récurrence à la suite du sevrage du traitement par la méthadone.

Il est important que la dose initiale soit ajustée pour l'individu selon la tolérance aux opiacés de chaque patient. Si un patient a été un grand consommateur d'héroïne jusqu'au jour de son admission, il/elle peut se voir administrer 20 mg, de 4 à 8 heures plus tard ou 40 mg en une dose unique par voie orale. D'autre part, si le patient débute le traitement avec peu ou pas de tolérance aux opiacés (par exemple, si il/elle a récemment été libéré de prison ou d'un autre type de confinement), la dose initiale peut être réduite de moitié. En cas de doute, la plus petite dose doit être initialement utilisée. Le patient doit alors être maintenu sous observation, et, si les symptômes d'abstinence sont pénibles, des doses supplémentaires peuvent être administrées par tranche de 10mg, au besoin. Par la suite, la posologie doit être adaptée individuellement, selon la tolérance et le besoin, et ce jusqu'à un niveau de 80 mg par jour. La majorité des patients peut être traitée à une dose inférieure à 80 mg/jour.

Les prescripteurs sont priés de consulter les normes et les lignes directrices de pratique clinique en vigueur dans leur région.

**Dose quotidienne maximale :** jusqu'à 120 mg par jour.

### **Considérations particulières relatives à la femme enceinte :**

Le traitement d'entretien chez la femme enceinte commande la prise de précautions particulières. Si la poursuite du traitement par la méthadone est jugée nécessaire, il faut administrer les doses les plus faibles possibles. Le médecin a la responsabilité de s'assurer que chaque patiente est parfaitement informée des risques auxquels l'emploi de la méthadone expose les femmes enceintes ou leur enfant à naître (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Pour les femmes enceintes dépendantes aux opiacés, la méthadone doit être fournie à la dose la plus faible acceptée qui empêche les symptômes de sevrage (généralement moins de 80 mg/jour). En fin de grossesse, une augmentation de 10 à 20 mg et/ou une dose divisée peut être nécessaire.

Le traitement doit être fourni tout au long de la grossesse pour protéger le fœtus et pour un minimum de six mois post-partum.

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

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

### **Risque de récurrence chez le patient recevant la méthadone pour le traitement d'entretien d'une toxicomanie opiacée :**

L'interruption abrupte du traitement opiacé peut entraîner des symptômes de sevrage (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)). L'apparition de tels symptômes a été associée, chez les patients exposés, à un risque accru de récurrence d'utilisation de drogues illicites. Il faut tenir compte de ce risque lors de l'évaluation des risques et des bienfaits d'un traitement par la méthadone.

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

Il convient d'ajuster la posologie selon la réponse clinique du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

**Patients atteints d'insuffisance rénale :**

Il convient d'ajuster la posologie selon la réponse clinique du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

**Enfants (< 18 ans) :**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans la population pédiatrique (voir [1.1 Enfants](#)).

**Personnes âgées (> 65 ans):**

Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées ayant reçu de fortes doses initiales d'opioïdes alors qu'elles n'étaient pas tolérantes aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments pouvant causer la dépression respiratoire. Le traitement par METADOL-D doit être mis en route à une dose faible, laquelle peut être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (voir [7.1.4 Personnes âgées, 10.2 Pharmacodynamie, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

**Ajustement ou réduction de la dose :**

L'administration chronique d'opioïdes, y compris de METADOL-D, entraîne souvent une dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. La dépendance physique se caractérise par l'apparition de symptômes de sevrage (abstinence) suivant l'arrêt brusque de la thérapie ou l'administration d'un antagoniste.

Ces symptômes sont notamment les suivants : anxiété, courbatures, frissons, diarrhée, chair de poule, augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence respiratoire, irritabilité, douleurs articulaires, larmoiement, perte d'appétit, myalgie, mydriase, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, étournements, tremblements, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, sudation plus abondante inhabituelle, palpitations, fièvre inexplicée, vomissements, faiblesse et bâillements.

De façon générale, il ne faut pas interrompre subitement l'administration chronique de méthadone. Les patients sous traitement prolongé devraient plutôt être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis. Ces symptômes sont généralement légers chez les patients dont le sevrage est progressif (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)). Le sevrage progressif des patients doit se faire de façon personnalisée, sous supervision médicale.

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

### 4.3 Reconstitution

**Directives de distribution des opioïdes**

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

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

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

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

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

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

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

**Information destinée au pharmacien en vue de la confection de préparations pour le traitement d'une dépendance aux opioïdes à partir de METADOL-D concentré oral:**

Table de dilution, pour obtenir 100 mL de solution		
Dose Quotidienne	Volume de METADOL-D (concentré)	Volume de diluant*
20 mg	2 mL	qs à 100 mL
40 mg	4 mL	qs à 100 mL
60 mg	6 mL	qs à 100 mL
80 mg	8 mL	qs à 100 mL
100 mg	10 mL	qs à 100 mL

\*voir la sous-section **Directives de distribution des opioïdes** ci-haut pour les diluants recommandés

#### 4.4 Administration

Pour plus de détails sur la reconstitution avant administration, se reporter à [4.3 Reconstitution](#).

#### 4.5 Dose oubliée

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

### 5 SURDOSAGE

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

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

**Traitement :** Il faut surtout prendre soin de rétablir les échanges gazeux en assurant la perméabilité des voies aériennes et en recourant à la ventilation spontanée assistée ou contrôlée. Si une personne

non-tolérante, spécialement un enfant, a pris une forte dose de méthadone, on peut lui administrer un antagoniste afin de contrer une dépression respiratoire éventuellement mortelle. **Le médecin ne doit jamais oublier toutefois que la méthadone est un dépresseur de longue durée d'action (de 36 à 48 heures), tandis que les antagonistes ont une durée d'action beaucoup plus brève (de 1 à 3 heures).** Il faut donc mettre le patient sous surveillance continue afin de dépister la réapparition de la dépression respiratoire et administrer au besoin de nouvelles doses de l'antagoniste des narcotiques. Si le diagnostic est exact et que la dépression respiratoire n'est due qu'au surdosage de méthadone, l'emploi de stimulants des centres respiratoires n'est pas indiqué.

Il ne faut pas administrer d'antagoniste des opioïdes en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire d'importance clinique. Chez le sujet physiquement dépendant des opioïdes, l'administration d'un antagoniste des opioïdes à la dose habituelle peut déclencher un syndrome de sevrage aigu, dont la gravité sera fonction du degré de dépendance physique du sujet et de la dose d'antagoniste administrée. Si une dépression respiratoire grave impose le recours à un antagoniste des opioïdes chez une personne physiquement dépendante, l'antagoniste doit être administré avec une extrême prudence et par titration de doses plus petites que les doses habituellement administrées.

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

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

---

**Note: Chez le sujet physiquement dépendant des opioïdes, l'administration d'un antagoniste des opioïdes à la dose habituelle déclencherà un syndrome de sevrage aigu, dont la gravité sera fonction du degré de dépendance physique du sujet et de la dose d'antagoniste administrée. Il faut éviter autant que possible d'employer un antagoniste des narcotiques chez une telle personne. Si une dépression respiratoire grave impose le recours à un antagoniste des narcotiques chez une personne physiquement dépendante, l'antagoniste doit être administré avec une extrême prudence et par titration de doses plus petites que les doses habituellement administrées (de 10 à 20 % plus faible que la dose initiale recommandée).**

---

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Solution 1 mg/mL Chlorhydrate de méthadone	Acide citrique, benzoate de sodium, cyclamate de sodium, dextrose, eau, glycérine, méthylparabène et polyéthylène glycol

	Concentré 10 mg/mL Chlorhydrate de méthadone	Acide citrique, benzoate de sodium, cyclamate de sodium, dextrose, eau, glycérine et propylène glycol
--	---	---

METADOL-D est disponible dans les formes posologiques suivantes : solution orale et concentré oral.

METADOL-D Solution orale (1 mg/mL) : Solution sans saveur et incolore.

METADOL-D Concentré oral (10 mg/mL) : Solution sans saveur et incolore.

#### **Emballage :**

METADOL-D Solution orale : Disponible en flacons de plastique ambré de 100 et 250 mL.

METADOL-D Concentré oral : Disponible en flacons de verre ambré de 100 et 250 mL et en flacons de plastique ambré de 1 Litre.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Ce médicament peut créer une dépendance.

POUR ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE SEULEMENT.

Voir la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

#### **Généralités**

**METADOL-D<sup>MD</sup> (chlorhydrate de méthadone en solution orale et en concentré oral) ne s'administre que par voie orale. Ne pas injecter cette préparation. Il est recommandé de distribuer la solution orale ou le concentré oral METADOL-D dans des contenants à l'épreuve des enfants et de conserver ce médicament hors de la portée des enfants afin d'en éviter la consommation accidentelle.**

---

Le chlorhydrate de méthadone est un narcotique de synthèse, donc une substance contrôlée (classe N) figurant à l'Annexe I de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* (LRDS). **Il convient de prendre des mesures de sécurité appropriées afin de protéger les inventaires de méthadone d'un éventuel détournement.**

---

**Les patients doivent être avisés de ne pas donner METADOL-D (chlorhydrate de méthadone) à une personne autre que le patient pour lequel le médicament a été prescrit, car cette utilisation inappropriée pourrait entraîner de graves répercussions médicales, y compris la mort. METADOL-D doit être conservé dans un lieu sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.**

**METADOL-D ne doit être prescrit que par des personnes expérimentées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, dans la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants, et en détection et gestion de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes d'opioïdes.**

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

## Abus et mésusage

Comme tous les opioïdes, METADOL-D présente un potentiel d'abus et de mésusage qui peut se traduire par un surdosage et entraîner la mort. Par conséquent, METADOL-D doit être prescrit et manipulé avec précaution. En outre, l'abus de drogues administrées par voie parentérale est souvent associé à la transmission de maladies infectieuses comme l'hépatite et le VIH.

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

METADOL-D est recherché par les personnes ayant une dépendance aux opioïdes et est sujet à un détournement. Le médecin doit tenir compte de ce fait lorsqu'il prescrit METADOL-D dans les cas où il estime qu'il y a un risque accru d'usage abusif, de mésusage ou de détournement. Il est nécessaire de prendre des précautions appropriées lorsqu'il est question de prescrire ou d'administrer METADOL-D afin de réduire les risques d'usage abusif, de mésusage ou de détournement, et pour assurer que le médicament est conservé en lieu sûr même au domicile du patient.

METADOL-D doit être administré par voie orale seulement. Il faut s'attendre à ce que l'abus des formes posologiques orales mène à des conséquences indésirables graves, notamment la mort.

**Comme la morphine, la méthadone est un agoniste  $\mu$ -opioïde qui présente un risque d'abus et peut faire l'objet d'un détournement criminel.**

## Cancérogénèse et génotoxicité

Voir les sections [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Carcinogénicité](#) et [Génotoxicité](#).

## Cardiovasculaire

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

**Effets sur la conduction cardiaque :** L'information ci-dessous est destinée à alerter le prescripteur afin qu'il évalue, en toute connaissance de cause, les risques et bénéfices d'un traitement à la méthadone. L'intention n'est pas de dissuader l'utilisation de la méthadone chez les patients ayant des antécédents de pathologies cardiaques.

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

Des précautions particulières s'imposent chez les patients déjà exposés à l'allongement de l'intervalle QT (p. ex. en présence d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie ou de prise concomitante de diurétiques). Une surveillance étroite s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'anomalies de la conduction cardiaque ou qui prennent des médicaments altérant cette

dernière, ainsi que chez ceux dont l'anamnèse ou l'examen physique évoquent un risque accru de dysrythmie. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés chez des patients sans antécédent de troubles cardiaques, traités par de fortes doses de méthadone. Les patients présentant un allongement de l'intervalle QT lors d'un traitement par la méthadone devraient être suivis pour la présence de facteurs de risques modifiables, comme la prise concomitante de médicaments agissant sur le cœur, pouvant provoquer des anomalies électrolytiques ou pouvant inhiber le métabolisme de la méthadone. Si l'emploi de la méthadone est envisagé pour le soulagement de la douleur, il convient de soupeser le risque d'allongement de l'intervalle QT et de dysrythmies, les bienfaits d'une analgésie suffisante et la possibilité de recourir à un traitement alternatif.

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

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

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

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

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

### **Dépendance/tolérance**

Comme c'est le cas avec les autres opioïdes, l'administration répétée de METADOL-D peut créer une tolérance et une dépendance physique. Elle est également associée à un risque de dépendance psychologique et physique ainsi qu'au développement de tolérance. La méthadone devrait être prescrite et administrée avec autant de prudence que celle nécessaire pour morphine.

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

Les patients recevant un traitement prolongé doivent graduellement cesser de prendre le médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après une interruption soudaine des doses ou à la suite de l'administration d'un antagoniste des opioïdes (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la dose](#)). Les symptômes pouvant se manifester à la suite de l'arrêt soudain de la prise d'un opioïde comprennent notamment les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, la difficulté à dormir, l'augmentation anormale de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicquée, la faiblesse et les bâillements (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Tolérance croisée partielle entre la méthadone et d'autres narcotiques :** Les patients qui présentent une tolérance à d'autres narcotiques peuvent présenter une tolérance partielle à la méthadone. Ce phénomène est particulièrement susceptible de survenir chez les patients qui passent à la méthadone après avoir présenté une tolérance à d'autres agonistes des récepteurs opioïdes  $\mu$ , et vient compliquer la détermination de la dose du nouvel agent. Des décès ont été signalés lors du passage à la méthadone après un traitement prolongé par de fortes doses d'autres agonistes opioïdes. Il est donc essentiel de comprendre les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone lorsque celle-ci vient remplacer un autre narcotique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Un haut degré de tolérance aux opiacés n'élimine pas la possibilité de subir des effets toxiques de la méthadone.

**Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme :** Les opioïdes, tel que METADOL-D, doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et de consommation abusive de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites.

**Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes :** Une attention particulière doit être portée à l'enfant né d'une mère qui était dépendante de la méthadone et/ou d'autres opiacés. Les nouveau-nés qui ont été exposés aux opiacés *in utero* dans les quatre semaines précédant l'accouchement sont potentiellement dépendants et doivent être étroitement surveillés pour des symptômes de sevrage pendant au moins deux semaines. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Chez le nouveau-né, le syndrome de sevrage aux opioïdes se manifeste par les signes suivants : irritabilité, hyperactivité et sommeil anormal, élévation de la fréquence respiratoire, pleurs aigus ou excessifs, tremblements, vomissements, diarrhée, étouffements, bâillements, fièvre et absence de prise de poids. Chez le nouveau-né, les symptômes de sevrage se manifestent généralement au cours des premiers jours suivant la naissance, mais peuvent n'apparaître que 2 à 4 semaines plus tard. La gravité des symptômes, ainsi que leur durée, peut également varier, allant de quelques jours à plusieurs semaines, voire des mois. Cette variabilité est due à l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment de la dernière utilisation par la mère et la dernière quantité utilisée, et la vitesse d'élimination de l'opioïde du nouveau-né.

Aucun lien clair n'a été établi entre la dose de méthadone prise pendant la grossesse et l'apparition ou l'intensité du SSN associé aux opioïdes; les études ont montré des résultats plus ou moins probants. De plus, à l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur une prise en charge appropriée du sevrage des nourrissons (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **Endocrinien/métabolisme**

**Insuffisance surrénalienne :** Des cas d'insuffisance surrénalienne liée à la prise d'opioïdes ont été signalés, la plupart du temps à la suite d'un usage de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et des symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, les étourdissements et une tension artérielle basse. Si l'on soupçonne une insuffisance surrénalienne, il faut confirmer le diagnostic dès que possible au moyen d'épreuves de

laboratoire. Si l'insuffisance surrénalienne est confirmée, il faut la traiter par l'administration de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Il faut sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce que la fonction surrénalienne soit rétablie. L'administration d'autres opioïdes peut être tentée, car des cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne ont été rapportés. Les renseignements disponibles ne permettent pas de déterminer s'il y a des opioïdes qui sont plus susceptibles que d'autres de causer une insuffisance surrénalienne.

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

**Patients souffrant de douleur aiguë :** Les patients qui suivent un traitement d'entretien au moyen de doses stables de méthadone et qui subissent un traumatisme physique, une douleur post-opératoire ou d'autres causes de douleur aiguë, ne doivent pas s'attendre à ressentir un effet analgésique de leur dose d'entretien de méthadone. En pareil cas, il faut administrer les analgésiques, narcotiques ou autres, qui seraient indiqués chez d'autres patients éprouvant une stimulation nociceptive semblable. Étant donné la tolérance opiacée provoquée par la méthadone, l'administration d'opioïdes contre la douleur aiguë chez le patient traité par la méthadone doit souvent se faire à doses plus fortes et/ou plus fréquentes que chez le patient ne présentant pas une telle tolérance.

### **Gastro-intestinal**

Il a été établi que le chlorhydrate de méthadone et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent le transit intestinal. La méthadone peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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

### **Neurologique**

**Traumatisme crânien :** Les effets déprimeurs sur la fonction respiratoire du chlorhydrate de méthadone, et la capacité d'augmenter la pression exercée par le liquide cébrospinal peuvent être considérablement augmentés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée causée par un traumatisme. Par ailleurs, le chlorhydrate de méthadone peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Chez ces patients, le chlorhydrate de méthadone doit être utilisé avec la plus grande précaution et uniquement s'il est jugé essentiel (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Interactions avec des déprimeurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :** Le chlorhydrate de méthadone devrait être utilisé avec prudence et à une dose réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des gabapentinoïdes, du balcofène, des

antiémétiques qui agissent sur le système nerveux central et d'autres dépresseurs du SNC incluant l'alcool. Une dépression respiratoire, une hypotension et une profonde sédation, le coma ou la mort peuvent en résulter.

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similarité de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres dépresseurs du SNC avec des analgésiques opioïdes comporte un risque similaire (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). Si un médecin prend la décision d'administrer une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC conjointement avec un analgésique opioïde, il doit prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence de traitement concomitant par un opioïde et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde, et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque METADOL-D est utilisé conjointement avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine tant que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC n'ont pas été déterminés. Il faut dépister les patients exposés à un risque de toxicomanie, d'usage abusif ou de mésusage d'opioïdes, et les mettre en garde contre le risque de surdose et de décès associés à l'utilisation conjointe de dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

METADOL-D ne doit pas être pris avec de l'alcool, puisque cette combinaison peut accroître la probabilité d'effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique** : La toxicité sérotoninergique, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une condition potentiellement mortelle et a été rapportée avec la méthadone, incluant METADOL-D, en particulier, lors de l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments sérotoninergiques](#)).

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

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

Si un traitement concomitant par METADOL-D et d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, une observation attentive du patient est recommandée, en particulier lors de l'initiation du traitement et des augmentations de dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments sérotoninergiques](#)). En cas de suspicion de toxicité sérotoninergique, l'arrêt des agents sérotoninergiques doit être envisagé.

### Rénal

L'emploi de la méthadone chez le patient souffrant d'insuffisance rénale n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

### Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)

- **Fertilité**

L'utilisation à long terme d'opioïdes peut être associée à des symptômes tels que l'infertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Fonction sexuelle**

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution du taux des hormones sexuelles et à des symptômes tels qu'une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou une infertilité (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Déficience androgénique](#)).

- **Risque tératogène**

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 (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Tératogénicité](#)).

### Respiratoire

**Dépression respiratoire** : L'utilisation d'opioïdes entraîne une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle, même lorsque ceux-ci sont pris conformément aux recommandations. La dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes, lorsqu'elle n'est pas décelée et traitée immédiatement, peut entraîner par un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge de la dépression respiratoire peut inclure les éléments suivants : surveillance étroite, mesures de soutien et recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. Le chlorhydrate de méthadone doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients présentant une baisse prononcée de la réserve respiratoire, une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

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

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

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, une administration et un ajustement posologique adéquats de METADOL-D sont essentiels (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le fait de surestimer la dose de METADOL-D lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre peut induire une surdose fatale lors de l'administration de la première dose (consulter [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients exposés à des risques particuliers](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Le pic des effets dépressifs de la méthadone sur la fonction respiratoire est généralement retardé. Cette caractéristique peut contribuer à la survenue d'une surdose iatrogène, en particulier pendant l'instauration du traitement et l'ajustement posologique.**

**Apnée du sommeil :** Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires du sommeil tels que des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris l'hypoxie du sommeil). Le risque d'ACS augmente en fonction de la dose d'opioïde utilisée. Il faut évaluer les patients de façon continue pour surveiller l'apparition d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante. Dans de tels cas, la réduction ou l'arrêt du traitement aux opioïdes doit être considéré si cela est approprié, en respectant les meilleures pratiques de réduction progressive des opioïdes (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la dose; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)).

**Emploi chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques :** La dépression respiratoire est le principal risque associé à la prise de chlorhydrate de méthadone. Elle est particulièrement susceptible de toucher les personnes âgées ou affaiblies, de même que celles qui souffrent d'affections s'accompagnant d'hypoxie ou d'hypercapnie, chez qui même de faibles doses thérapeutiques peuvent dangereusement diminuer la ventilation pulmonaire.

Il faut surveiller tout signe de dépression respiratoire chez les patients atteints d'un cœur pulmonaire ou de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance et chez les patients présentant un volume de réserve considérablement réduit (entre autres : asthme, obésité grave, syndrome d'apnée du sommeil, myxœdème, cyphoscoliose, dépression du SNC ou coma), une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'amorçage du traitement et lors de la titration par METADOL-D. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de METADOL-D peuvent inhiber la commande ventilatoire tout en faisant augmenter la résistance des voies aériennes jusqu'à l'apnée. Si nécessaire, la méthadone ne doit être utilisée qu'à la dose minimale efficace et ce, sous étroite surveillance médicale.

L'utilisation de METADOL-D est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une obstruction chronique des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 7.1 Populations particulières

### Patients exposés à des risques particuliers :

Lorsqu'elle est administrée selon un schéma à dose fixe, la méthadone peut avoir un faible indice thérapeutique chez certains patients, surtout si ces derniers prennent d'autres médicaments. Ainsi, elle ne doit être utilisée que si les avantages d'une désintoxication ou le traitement d'entretien pour la

dépendance aux opiacés l'emportent sur les éventuels risques d'anomalies de la conduction cardiaque, de dépression respiratoire, d'altération de la fonction cognitive et d'hypotension orthostatique.

Il faut administrer METADOL-D (chlorhydrate de méthadone en solution orale et en concentré oral) avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool et de médicaments et réduire la dose initiale chez certains patients, comme la personne âgée ou affaiblie et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave, d'hypothyroïdie, de maladie d'Addison, de myxoedème, de psychose toxique, d'hypertrophie prostatique ou de constriction de l'urètre; les patients qui présentent une sensibilité aux dépresseurs du système nerveux central, par exemple, en raison d'une maladie cardiovasculaire, pulmonaire, rénale ou hépatique; et les patients atteints de comorbidités ou prenant des médicaments pouvant prédisposer à la dysrythmie. Il faut observer les précautions habituelles appropriées dans les cas d'utilisation d'opioïdes par voie parentérale et toujours garder à l'esprit le risque de dépression respiratoire.

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'y a pas d'étude contrôlée sur l'utilisation de la méthadone chez la femme enceinte pouvant être utilisée pour établir l'innocuité.

La méthadone ne doit être administrée pendant la grossesse que si les avantages possibles du traitement pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Il incombe au médecin de s'assurer que ses patientes enceintes sont pleinement informées des risques auxquels l'emploi de la méthadone, ou l'interruption du traitement au moyen de la méthadone, les expose, elles ou leur enfant à naître. Le traitement de patientes enceintes doit être assuré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de celles qui présentent une toxicomanie opioïde (voir [10.2 Pharmacodynamie, Populations et états pathologiques particuliers, Grossesse et allaitement](#)).

La méthadone traverse la barrière placentaire et a été détectée dans le liquide amniotique et le sang du cordon à des concentrations proportionnelles à celle du plasma maternel. La méthadone a aussi été détectée dans l'urine du nouveau-né mais à une concentration plus faible que dans celle de la mère. La méthadone et son métabolite principal ont été détectés dans des échantillons de méconium.

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.

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

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut occasionner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, peut être potentiellement mortel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Syndrome de sevrage néonatal \(SSN\) associé aux opioïdes](#)).

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

Plusieurs études tendent à démontrer que l'exposition à la méthadone *in utero* diminue le poids fœtal, de même que le poids, la taille et/ou le périmètre crânien à la naissance comparativement aux bébés témoins.

De plus, il a été suggéré que les nouveau-nés exposés *in utero* à la méthadone courent un risque plus élevé de présenter des troubles de développement neurologique et neuropsychologiques, ainsi que des anomalies visuelles (voir [7.1.1 Femmes enceintes, Croissance et développement du nouveau-né](#)).

Des informations supplémentaires sur les risques potentiels de la méthadone en cas d'exposition prénatale aux opioïdes peuvent être obtenues à partir de données sur des animaux (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Tératogénicité](#)).

**Croissance et développement du nouveau-né :** L'exposition prénatale, *in utero*, aux opioïdes peut entraîner le développement, potentiellement fatal, du syndrome de sevrage néonatal (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Syndrome de sevrage néonatal \(SSN\) associé aux opioïdes](#)).

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

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

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

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

Des informations supplémentaires sur les risques potentiels d'exposition prénatale à la méthadone sur le développement du cerveau peuvent être obtenues à partir de données animales (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Tératogénicité](#)).

**Travail et accouchement :** Comme c'est le cas avec tous les opioïdes, l'administration de méthadone à la mère peu avant l'accouchement peut entraîner un certain degré de dépression respiratoire chez le nourrisson, surtout si la dose est forte. La naloxone, un médicament qui contrecarre les effets des opioïdes, doit être facilement accessible si METADOL-D est utilisé dans cette population. L'emploi de la méthadone est déconseillé aux fins de l'analgésie obstétricale, car sa longue durée d'action augmente le risque de dépression respiratoire du nourrisson. Les narcotiques possédant des propriétés agonistes /antagonistes mixtes ne doivent pas servir à soulager la douleur pendant le travail chez les patientes recevant un traitement prolongé par la méthadone, car ils peuvent précipiter un sevrage aigu.

### 7.1.2 Allaitement

La méthadone est excrétée dans le lait maternel. La prudence est de mise lorsque METADOL-D doit être administré aux femmes qui allaitent. De rares cas de sédation, de dépression respiratoire et de décès ont été observés chez des nourrissons exposés à la méthadone contenue dans le lait maternel.

L'évaluation des risques et des bienfaits de l'allaitement pendant le traitement d'entretien par la méthadone doit être faite conjointement par le médecin et la patiente. Les patientes qui expriment le souhait d'allaiter doivent bien comprendre les raisons pour lesquelles elles ne doivent pas utiliser pendant l'allaitement des substances illicites ni aucun autre médicament non prescrit par leur professionnel de la santé et de quelle façon l'utilisation de médicaments additionnels peut exposer le nourrisson allaité à des risques supplémentaires en plus de ceux associés à METADOL-D.

Les mères utilisant METADOL-D doivent recevoir des informations spécifiques sur la façon de déceler la dépression respiratoire et la sédation chez leur bébé. Elles doivent savoir à quel moment communiquer avec un professionnel de la santé ou obtenir des soins médicaux immédiats pour leur enfant.

Les femmes traitées par METADOL-D, quelle que soit l'indication, et qui allaitaient déjà avant l'instauration du traitement, doivent être avisées de procéder à un sevrage graduel de l'allaitement afin de prévenir l'apparition de symptômes de sevrage au médicament chez le nourrisson.

### 7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale, qui doit normalement se situer dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, peut être augmentée graduellement, compte tenu de la fréquence plus grande d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#) et [10.2 Pharmacodynamie, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables METADOL-D<sup>MD</sup> sont semblables à ceux d'autres analgésiques opioïdes, et sont le prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux dangers liés aux opioïdes sont les suivants : dépression respiratoire et dépression du système nerveux central et à un degré moindre, défaillance circulatoire, arrêt respiratoire, état de choc et arrêt cardiaque.

**Sevrage de l'héroïne** : Au cours de la phase initiale du traitement d'entretien à la méthadone, les patients sont privés d'héroïne et peuvent donc présenter des symptômes de sevrage typiques, qui devraient être différenciés des effets secondaires induits par la méthadone. Ils peuvent présenter certains ou tous les symptômes suivants associés au sevrage aigu de l'héroïne ou d'autres opiacés : larmoiement, rhinorrhée, éternuements, bâillements, transpiration excessive, chair de poule, fièvre, frissons alternant avec des bouffées de chaleur, nervosité, irritabilité, trouble du sommeil, faiblesse, anxiété, dépression, dilatation des pupilles, tremblements, tachycardie, crampes abdominales, courbatures, contractions et coups de pied involontaires, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, spasmes intestinaux et perte de poids.

**Mise en route du traitement :** La dose initiale de méthadone doit être soigneusement titrée pour chaque patient. L'emploi de doses trop fortes pour le patient risque en effet de causer des effets indésirables.

**Les principaux risques liés à l'emploi de la méthadone, sont la dépression respiratoire et, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire. Des cas d'arrêt respiratoire, de choc, d'arrêt cardiaque et de décès ont été observés.**

**Traitement d'entretien, dose stable :** Lors de l'administration prolongée de la méthadone, comme durant le traitement d'entretien à la méthadone, il y a une disparition graduelle et progressive des effets indésirables sur une période de plusieurs semaines. Cependant, la constipation et la sudation persistent souvent.

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

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

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

**Constipation :** Pratiquement tous les patients sont constipés à la suite de la prise d'opioïdes en continu. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou les personnes alitées, un fécalome peut apparaître. Il est crucial d'en aviser les patients et de mettre en place une prise en charge de l'élimination intestinale au début d'un traitement au long cours par des opioïdes. Il convient d'utiliser

des laxatifs stimulants, des laxatifs émollients et d'autres mesures appropriées, le cas échéant. Comme le fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant le traitement initial de la diarrhée.

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

**Organisme entier** : asthénie (faiblesse), œdème, céphalées

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

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

**Investigations** : anomalie de l'ECG, allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, inversion de l'onde T

**Métabolisme et nutrition** : anorexie, hypokaliémie, hypomagnésémie, gain pondéral

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

**Troubles des organes de reproduction et du sein** : aménorrhée, baisse de la libido et/ou de la vigueur

**Appareil respiratoire** : œdème pulmonaire, dépression respiratoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, Dépression respiratoire](#))

**Organes des sens** : troubles visuels

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

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

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients prenant de la méthadone.

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

Des rapports isolés ont été reçus signalant l'inefficacité du traitement lorsqu'un produit de méthadone est changé pour un autre. Les données actuelles sont insuffisantes pour estimer l'incidence ou pour

établir une causalité. Les patients présentant des symptômes de sevrage après un changement de formulation doivent être suivis cliniquement et la dose ajustée au besoin.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#); [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- Ne pas utiliser METADOL-D<sup>MD</sup> chez des patients qui reçoivent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents (voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine oxydase \(IMAO\)](#)).
- La prise concomitante d'alcool et de METADOL-D peut occasionner une augmentation des concentrations plasmatiques et possiblement une surdose fatale de méthadone (voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 3 « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [Neurologique](#); [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

**Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :** En raison d'un effet pharmacologique cumulatif, l'administration concomitante de benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central (p. ex. autres opioïdes, sédatifs, hypnotiques, anesthésiques généraux, antipsychotiques, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, antidépresseurs, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques, gabapentinoïdes tels que la gabapentine et la prégabaline, balcofène et alcool) et de bêtabloquants, augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de mort. Un grand nombre des décès associés à l'utilisation illicite de la méthadone est survenu chez des personnes prenant également des benzodiazépines de façon inappropriée. Une prescription simultanée de ces médicaments ne doit être faite que pour des patients chez qui les autres traitements se révèlent inefficaces. La durée et les doses doivent être réduites au minimum. Les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe de dépression respiratoire et de sédation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec des dépresseurs du SNC \(y compris les benzodiazépines et l'alcool\)](#) et [Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)). METADOL-D ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car le risque d'effets indésirables dangereux peut s'en trouver augmenté.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

L'utilisation concomitante d'alcool doit être évitée (Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

## 9.4 Interactions médicament-médicament

### Antirétroviraux:

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

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

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

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

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

### Inhibiteurs du cytochrome P450 :

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

Plus précisément, l'administration de doses répétées de voriconazole par voie orale (400 mg aux 12 heures le premier jour, puis 200 mg aux 12 heures pendant 4 jours) a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC de la R-méthadone pharmacologiquement active de 31 % (IC à 90 % : 22 – 40 %) et de 47 % (IC à 90 % : 38 – 57 %), respectivement, chez les sujets recevant un traitement d'entretien à la méthadone (30 à 100 mg par jour). L'augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone a été associée à des effets toxiques, notamment l'allongement de l'intervalle QT. Il est donc recommandé de surveiller fréquemment l'apparition d'effets indésirables ou toxiques à la méthadone lorsque celle-ci est administrée en même temps que des inhibiteurs du cytochrome P<sub>450</sub> et de réduire la dose de méthadone s'il y a lieu.

### **Inducteurs du cytochrome P450 :**

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

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

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

Phénobarbital et carbamazépine : L'administration simultanée de méthadone et d'autres inducteurs du CYP3A4 incluant le phénobarbital ou carbamazépine peut entraîner des symptômes de sevrage.

### **Agents potentiellement arythmogènes :**

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

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

L'administration de mépéridine en doses thérapeutiques a déclenché des réactions graves chez des patients qui recevaient simultanément un IMAO ou qui avaient reçu un tel agent au cours des 14 jours précédents. De telles réactions n'ont pas encore été signalées chez les utilisateurs de méthadone, mais si l'emploi de cet agent est nécessaire chez le patient qui prend un IMAO, il faut réaliser un test de sensibilité en administrant plusieurs doses faibles que l'on augmente peu à peu sur une période de plusieurs heures tout en surveillant étroitement l'état du patient et ses signes vitaux.

### **Antagoniste opioïde, agoniste/antagoniste mixtes et agoniste partiel :**

Le patient qui reçoit de la méthadone sur une longue période ou qui est dépendant à l'héroïne peut avoir des symptômes de sevrage s'il reçoit un antagoniste des opioïdes ou un médicament réunissant un agoniste et un antagoniste, par exemple : naloxone, naltrexone, pentazocine, nalbuphine, butorphanol et buprénorphine.

### **Inhibiteurs de la protéase :**

Agenerase : L'administration concomitante de méthadone et d'Agenerase s'est traduite par une baisse de la  $C_{max}$  et de l'ASC de l'énantiomère actif de la méthadone (énantiomère R) de 25 % et de 13 %, respectivement, tandis que la  $C_{max}$ , l'ASC et la  $C_{min}$  de l'énantiomère inactif de la méthadone (énantiomère S) ont été réduites de 48 %, de 40 % et de 23 %, respectivement. Chez le patient qui reçoit à la fois de la méthadone et Agenerase, il faut s'assurer que la dose de méthadone est suffisante, surtout si le patient reçoit également une faible dose de ritonavir. Chez des sujets recevant

simultanément de la méthadone et Agenerase, l'ASC, la  $C_{max}$  et la  $C_{min}$  d'Agenerase ont été réduites de 30 %, de 27 % et de 25 %, respectivement par rapport aux valeurs observées chez un groupe témoin historique non apparié. Aucune recommandation ne peut être émise relativement à l'ajustement de la dose d'Agenerase en présence d'un traitement à la méthadone.

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

#### **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :**

Rescriptor : La posologie de la méthadone peut devoir être réduite lors de l'administration concomitante de Rescriptor.

#### **Désipramine :**

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

#### **Emploi avec des analgésiques agoniste / antagoniste mixtes :**

Il ne faut pas administrer d'analgésiques agoniste / antagoniste (p. ex. : pentazocine, nalbuphine, butorphanol ou buprénorphine) au patient qui reçoit ou a reçu un traitement à l'aide d'un agoniste opioïde pur, comme le chlorhydrate de méthadone injectable. En pareil cas, de tels agents peuvent amoindrir l'effet du chlorhydrate de méthadone injectable et/ou précipiter des symptômes de sevrage.

#### **Médicaments sérotoninergiques :**

Certains inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (par exemple, la sertraline, la fluvoxamine) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone lors de l'administration concomitante avec METADOL-D et entraîner une augmentation des effets des opioïdes et/ou de la toxicité.

L'administration concomitante de METADOL-D et de médicaments sérotoninergiques, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine, un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline ou autre médicament sérotoninergique, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer le pronostic vital (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique](#)). Si l'utilisation concomitante est justifiée, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier lors de l'amorce du traitement et de l'ajustement de la dose. Cesser l'administration de METADOL-D si un syndrome sérotoninergique est soupçonné.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

### 10.2 Pharmacodynamie

Prise par voie orale, la méthadone n'a que la moitié de sa puissance comparativement à une administration 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 lorsqu'applicable. La demi-vie d'élimination de la méthadone à l'état d'équilibre est d'environ 25 heures. Compte tenu de la grande variabilité interindividuelle de la demi-vie d'élimination, l'obtention de l'état d'équilibre peut prendre de 2 à 9 jours.

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

Si un traitement à base de méthadone doit être poursuivi suite à l'interruption d'un traitement chronique, la dose de départ doit être faible et augmentée lentement jusqu'à obtention de l'effet recherché, afin d'éviter la survenue de dépression respiratoire et d'effets toxiques graves.

**Système nerveux central :** Le chlorhydrate de méthadone produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable tant à une baisse de la réponse des centres du tronc cérébral qu'à une augmentation de la concentration en  $\text{CO}_2$  et à une stimulation électrique.

Le chlorhydrate de méthadone réduit le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux situé dans la médulla.

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

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

**Système cardiovasculaire :** Le chlorhydrate de méthadone peut induire une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique. Des manifestations d'une sécrétion d'histamine ou d'une

vasodilatation périphérique peuvent comprendre un prurit, une rougeur, des yeux rouges, une hyperhidrose ou une hypotension orthostatique.

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

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

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

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

L'intensification de l'activité et l'augmentation de la labilité observées chez le rat exposé à la méthadone peuvent être liées à la persistance de ce médicament en quantité active sur le plan pharmacologique. L'exposition du fœtus à la méthadone se traduit par un retard notable de la croissance du cerveau après la naissance lié à une réduction du contenu cérébral en ADN mesuré 21 jours après la naissance. D'après les résultats de l'étude du taux plasmatique de la méthadone, cet agent a une demi-vie plasmatique de seulement quelques heures chez le rat, mais les travaux ayant porté sur la méthadone tritiée 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 (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Tératogénicité](#)).

#### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants (< 18 ans)** : La pharmacocinétique de METADOL-D n'a pas été évaluée dans la population pédiatrique. Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre METADOL-D.
- **Personnes âgées (> 65 ans)** : Les études cliniques ayant porté sur le chlorhydrate de méthadone injectable n'incluaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle de sujets plus jeunes. Les autres rapports d'expérience clinique ne font état d'aucune différence entre la réponse des patients âgés et plus jeunes. D'une façon générale, la sélection de la dose à administrer au patient âgé doit se faire avec prudence; il convient d'amorcer le traitement à la dose efficace la

plus faible et de tenir compte de la probabilité accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'affections concomitantes et de la prise d'autres médicaments.

- **Grossesse et allaitement** : La méthadone est excrétée dans la salive, le lait maternel, le liquide amniotique et le plasma du cordon ombilical. On a étudié la disposition de la méthadone par suite de son administration orale à une trentaine de femmes aux 2e et 3e trimestres de leur grossesse. L'élimination de la méthadone a subi des modifications significatives pendant la grossesse. La clairance corporelle totale de la méthadone a été plus élevée pendant la grossesse qu'après l'accouchement, de même que chez des femmes non enceintes présentant une dépendance opiacée. La demi-vie terminale de la méthadone est réduite au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse. La réduction de la demi-vie plasmatique et l'augmentation de la clairance de la méthadone peuvent abaisser les concentrations minimales du médicament pendant la grossesse, ce qui risque de provoquer l'apparition de symptômes de sevrage chez certaines femmes enceintes. Par conséquent, il se peut qu'on doive augmenter la dose ou écourter l'intervalle posologique chez la femme recevant de la méthadone pendant la grossesse (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Considérations particulières relatives à la femme enceinte](#)).

Pendant la grossesse, les concentrations plasmatiques minimales de la méthadone sont significativement plus faibles, la clairance plasmatique du médicament est plus rapide et sa demi-vie, plus courte qu'après l'accouchement. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose ou de l'administrer en prises fractionnées au cours de la journée chez la femme enceinte.

**Effets tératogènes** : La méthadone ne devrait être administrée durant la grossesse que si les bénéfices potentiels surpassent les risques. Aucune étude comparative n'a permis d'établir l'innocuité de la méthadone chez la femme enceinte. Cependant, d'après l'examen expert de données publiées dans le système TERIS (Teratogen Information System), si l'administration de méthadone à une femme enceinte s'effectue dans un cadre thérapeutique supervisé, le risque de tératogénicité marquée est faible (données de quantité et de qualité « limitée » ou « acceptable »). Les données ne suffisent toutefois pas à écarter complètement un tel risque (dernière consultation de TERIS : octobre 2002).

On signale que comparativement aux femmes enceintes faisant usage de drogues illicites, les femmes enceintes inscrites à un programme d'entretien à la méthadone reçoivent des soins prénatals significativement meilleurs; l'issue de la grossesse est également améliorée et la mortalité, réduite. Plusieurs facteurs viennent compliquer l'interprétation de l'examen des enfants dont la mère avait reçu de la méthadone pendant sa grossesse, dont : prise de drogues illicites par la mère, divers facteurs inhérents à la mère (p. ex., état nutritionnel, présence d'une infection et situation psychosociale) et renseignements incomplets sur la dose et la durée du traitement à la méthadone en cours de grossesse. De plus, la plupart des études publiées comparent les bienfaits de la méthadone aux risques d'une toxicomanie non traitée. On ne connaît pas la pertinence de ces données chez les patientes à qui l'on prescrit de la méthadone contre la douleur pendant la grossesse.

**Allaitement** : Des concentrations de méthadone allant de 50 à 570 µg/L ont été décelées dans le lait de mères ayant reçu des doses de 10 à 80 mg/jour; dans la majorité des échantillons prélevés, ces concentrations étaient inférieures aux concentrations sériques à l'état d'équilibre mesurées chez la mère. Les concentrations maximales de méthadone dans le lait maternel sont atteintes environ 4 ou 5 heures après la prise par voie orale. Suivant une consommation moyenne de 150 mL/kg de lait par jour, le nourrisson consommerait environ 17,4 µg/kg/jour de

méthadone, soit environ 2/3 % de la dose que reçoit la mère par voie orale. On a décelé de très faibles concentrations plasmatiques de méthadone chez certains bébés dont les mères étaient traitées par ce médicament.

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

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Distribuer dans un contenant hermétique et protéger de la lumière. Conservez à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Protéger du gel.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

### Élimination

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

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

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

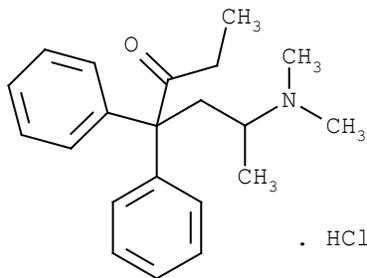
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de méthadone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{21}H_{27}NO.HCl$ ; 345,91 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

**Description** : Poudre cristalline blanche et inodore, de goût amer.

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

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

**Coefficient de partition** : 2,1 [log P octanol/eau à pH de 7,4]

**Point de fusion** : Entre 233 °C et 236 °C

### 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

### 15 MICROBIOLOGIE

Pas de données disponibles.

### 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

#### Toxicologie générale :

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

Dans le cadre d'études comparatives de toxicité aiguë menées chez le rat, la méthadone s'est révélée environ 10, 6 et 25 fois plus toxique que la morphine, poids pour poids, selon qu'elle est prise par voie orale, injectée par voie sous cutanée ou administrée par voie intraveineuse. L'énantiomère lévogyre de

la méthadone, auquel est imputable pratiquement tout le pouvoir analgésique du mélange racémique, est à peine plus toxique que le mélange racémique même.

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

<b>Dose létale moyenne (en mg/kg)</b>		
<b>Voie d'administration</b>	<b>Souris</b>	<b>Rat</b>
Sous-cutanée	27	48
Intrapéritonéale	31	33
Intraveineuse	18	-

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

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

Chez de jeunes chiennes 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 indésirables extrêmes suivants : dépression générale, narcose et sédation. L'épuisement de ces effets a mis beaucoup plus de temps à s'installer avec la méthadone que s'il s'était agi de morphine. Parmi les autres effets durables du traitement, mentionnons la bradycardie, qui ne s'épuise pas, les vomissements et la baisse de la tension des ondes P et R sur l'électrocardiogramme. Les signes observés après le sevrage de la méthadone incluaient l'élévation de la fréquence respiratoire au repos, la tachycardie, la perte d'appétit et des tremblements musculaires prononcés, dont des secousses musculaires et de la rigidité.

#### **Carcinogénicité :**

Les données de rapports publiés d'études de carcinogénicité révèlent que la fréquence d'adénomes pituitaires a augmenté significativement chez des souris B6C2F1 femelles ayant consommé 15 mg/kg/jour de méthadone pendant 2 ans. Cette dose correspond à environ 0,6 fois la dose employée chez l'homme (120 mg/jour par voie orale) d'après une comparaison fondée sur la surface corporelle. 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 de 344 rats Fisher, 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.

#### **Génotoxicité :**

D'après les données issues de rapports publiés, les résultats du test de fragmentation chromosomique et du test létal récessif lié au sexe ne font état d'aucune mutation au sein des cellules germinales de drosophiles ayant reçu de la méthadone dans leur nourriture ou par injection. L'administration de

méthadone à des souris mâles a augmenté le nombre de chromosomes sexuels, d'autosomes univalents et de translocations de chromosomes multivalents. Les résultats du test de réparation de l'ADN réalisé sur des souches de *E. coli*, de même que ceux des épreuves visant la détection de mutations chez *Neurospora crassa* et dans des cellules de lymphome murin, se sont tous révélés positifs.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

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.

#### **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, ou équivalente à celle de l'humain qui reçoit une dose intraveineuse de 120 mg/jour) le 8e 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 ou correspondant à la moitié de celle de l'humain recevant une dose de 120 mg/jour par voie intraveineuse) le 9e 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 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 6e au 15e jour et du 6e au 18e jour de la gestation, respectivement.

L'administration de méthadone en dose de 5, 10, 15 ou 20 mg/kg à des rates gravides pendant les 2 dernières semaines de la gestation s'est traduite par une augmentation liée à la dose de la fréquence de résorption fœtale et de la 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.

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

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.

Des études animales publiées donnent à penser que l'exposition périnatale aux narcotiques, y compris la méthadone, peut altérer le développement neuronal et comportemental de la progéniture. Chez le

rat, une telle exposition a été associée à des altérations de la capacité d'apprentissage, de l'activité motrice, de la régulation thermique, de la réponse nociceptive et de la sensibilité à d'autres médicaments. D'autres données animales témoignent des modifications neurochimiques cérébrales de petits traités à la méthadone, lesquelles touchaient entre autres les systèmes cholinergique, dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### <sup>N</sup>METADOL-D<sup>MD</sup>

#### Solution orale de chlorhydrate de méthadone

#### Concentré oral de chlorhydrate de méthadone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **METADOL-D** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **METADOL-D**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez METADOL-D<sup>MD</sup> de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peut entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associés aux opioïdes, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez METADOL-D, particulièrement s'il n'est pas pris selon les directives du prescripteur. Les nourrissons risquent de présenter des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes lorsqu'elle est enceinte ou qu'elle allaite.
- METADOL-D peut provoquer des troubles du rythme cardiaque. Les symptômes peuvent inclure des évanouissements, des palpitations cardiaques (sensation d'un rythme cardiaque rapide, battant ou irrégulier), des vertiges ou une sensation de tête légère. Si vous pensez avoir des problèmes de battements ou de rythme cardiaque, obtenez de l'aide médicale immédiatement.
- Ne donnez jamais METADOL-D à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une dose unique de METADOL-D, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est particulièrement vrai chez les enfants.
- Si vous avez pris METADOL-D durant votre grossesse pour une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées, votre bébé pourrait, après sa naissance, présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître de quelques jours à quatre semaines après l'accouchement. S'il présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :
  - il ne respire pas comme d'habitude (respiration faible, difficile ou rapide);
  - il est particulièrement difficile à calmer;
  - il présente des tremblements;
  - il a des selles abondantes, éternuements, bâillements, vomissements ou fièvre.

Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.

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

### **Pour quoi METADOL-D est-il utilisé?**

METADOL-D est utilisé chez l'adulte comme traitement de maintien ou de substitution pour la dépendance aux opiacés. Il est utilisé avec un encadrement social et médical approprié. Seul un professionnel de la santé qualifié peut prescrire METADOL-D.

METADOL-D n'est PAS utilisé "au besoin" pour traiter une douleur qui ne survient qu'une fois de temps en temps.

### **Comment METADOL-D agit-il?**

METADOL-D contient de la méthadone, qui appartient à la classe des médicaments appelés « opioïdes » qui incluent aussi l'héroïne, une drogue illicite, ainsi que la codéine, le fentanyl, l'hydromorphone et la morphine qui sont des médicaments d'ordonnance.

METADOL-D agit en supprimant les symptômes de sevrage des opioïdes, sans produire une sensation euphorisante alors que l'action prolongée du médicament permet l'administration d'une dose de maintien unique et quotidienne.

### **Quels sont les ingrédients dans METADOL-D?**

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de méthadone

Ingrédients non médicamenteux :

- METADOL-D solution orale contient : acide citrique, benzoate de sodium, cyclamate de sodium, dextrose, eau, glycérine, méthylparabène et polyéthylène glycol.
- METADOL-D concentré oral contient : acide citrique, benzoate de sodium, cyclamate de sodium, dextrose, eau, glycérine et propylène glycol.

### **METADOL-D est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

METADOL-D solution orale : 1 mg/mL

METADOL-D concentré oral : 10 mg/mL

### **Ne prenez pas METADOL-D si :**

- votre professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au chlorhydrate de méthadone, à d'autres opioïdes ou à tout autre ingrédient de METADOL-D;
- vous souffrez d'asthme sévère, vous avez un trouble de la respiration ou tout autre problème respiratoire;
- vous avez un problème cardiaque qui provoque une défaillance du côté droit du cœur (cœur pulmonaire);
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous souffrez ou pourriez souffrir d'une affection nécessitant une chirurgie abdominale, telle une appendicite ou une pancréatite;
- vous souffrez de diarrhée sévère provoquée par la prise d'antibiotiques ou une intoxication;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien ou d'une augmentation de la pression dans le crâne;
- vous souffrez d'une dépression du système nerveux central (SNC);
- vous souffrez d'alcoolisme ou de sevrage alcoolique;
- vous souffrez de crises épileptiques;
- vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours un certain type d'antidépresseurs appelé inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Metadol-D, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool
- buvez ou prévoyez de boire des boissons alcoolisées ou de prendre des médicaments contenant de l'alcool
- souffrez d'une maladie grave des reins ou des poumons
- avez des problèmes de foie;
- avez des problèmes de cœur
- avez une pression artérielle basse ou un faible volume sanguin
- êtes à risque de développer un rythme cardiaque irrégulier (allongement de l'intervalle QT) qui peut être associé à :
  - la présence d'une maladie cardiaque où le muscle du cœur devient trop épais (hypertrophie cardiaque)
  - la prise de diurétiques
  - un faible taux de potassium ou de magnésium dans le sang
- souffrez d'une constipation chronique ou grave
- souffrez de migraines
- 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,
  - hallucinations ou
  - troubles mentaux graves
  - êtes enceinte ou prévoyez le devenir, allaitez ou êtes en travail.
- avez 65 ans ou plus

**Autres mises en garde à connaître :**

**Dépendance aux opioïdes et toxicomanie :** Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous consultiez votre professionnel de la santé si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

**Grossesse, allaitement, travail et accouchement :** Les opioïdes peuvent être transmis à votre enfant par le lait maternel, ou même avant la naissance, alors qu'il se trouve toujours dans l'utérus. METADOL-D causerait alors des problèmes respiratoires menaçant la vie de votre enfant.

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

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

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

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

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

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

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

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique sont les suivants :

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

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

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

La prise :

- de benzodiazépines (des médicaments utilisés pour aider à dormir ou à réduire l'anxiété)
- d'autres dépresseurs du système nerveux central
- d'alcool

lors de la prise de METADOL-D peut entraîner une somnolence grave, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.

**NE PAS** prendre METADOL-D avec des IMAOs ou si vous avez pris des IMAOs dans les 14 jours précédant le traitement par METADOL-D.

## **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec METADOL-D :**

- Alcool, incluant les médicaments sur ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool
- d'autres sédatifs, qui peuvent accentuer la somnolence provoquée par METADOL-D
- analgésiques opioïdes (pour le soulagement de la douleur)
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une intervention chirurgicale)
- les médicaments qui aident au sommeil ou qui réduisent l'anxiété
- les antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et des troubles de l'humeur) tel que le désipramine
- les médicaments utilisés dans le traitement des troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie
- les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie tels que la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital
- les antihistaminiques (pour le traitement des allergies) ou les médicaments contre le rhume
- les antiémétiques (pour la prévention des vomissements)
- les diurétiques ("pilules d'eau")
- les médicaments utilisés dans le traitement des spasmes musculaires et du mal de dos
- la warfarine et les autres anticoagulants à base de coumarine (pour la prévention/le traitement des caillots sanguins)
- les médicaments antirétroviraux (utilisés pour traiter le VIH), tels que la névirapine, l'éfavirenz, le ritonavir, la zidovudine, la didanosine et la stavudine
- les médicaments antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques), tel que le kétoconazole;
- les médicaments antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes), tels que l'érythromycine et la rifampicine
- les médicaments qui agissent sur un système organique appelé CYP3A4 tels que l'érythromycine et la sertraline
- tout médicament en vente libre (vendu sans ordonnance), y compris les laxatifs
- le millepertuis (utilisé principalement dans les cas d'humeur dépressive) ou tout remède à base de plantes

## **Comment prendre METADOL-D :**

- Prenez METADOL-D exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. NE PAS augmenter, diminuer ni arrêter de prendre votre dose sans en parler à votre professionnel de la santé. Parlez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.
- METADOL-D vous sera administré dans du Kool-Aid® au raisin, du Tang® à l'orange, du jus de pomme Allen's®, de la mandarine-pamplemousse ou de la limonade Crystal Light®. Toute solution restante doit être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant au plus 14 jours ou 7 jours si elle est diluée dans du jus de pomme Allen's®.
- La dose doit être prise en une seule fois, de préférence à la même heure chaque jour.

## **Dose habituelle :**

Votre dose est personnalisée pour vous. Votre professionnel de la santé déterminera la meilleure dose pour vous en fonction de vos symptômes et de la raison de l'utilisation de METADOL-D. Pendant le traitement, votre professionnel de santé peut ajuster votre dose en fonction de votre réponse au traitement.

**Interruption du traitement :**

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

Votre professionnel de la santé vous surveillera et vous aidera à réduire graduellement la prise de METADOL-D. Cela doit se faire lentement, afin d'éviter des symptômes gênants, tels que :

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

En réduisant ou en cessant la prise d'opioïdes, vous serez moins tolérant à ces médicaments. Si vous recommencez un traitement, il faudra le faire à la dose la plus faible. Vous pourriez subir une surdose si vous recommenciez à prendre METADOL-D à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter le traitement.

**Renouvellement des ordonnances de METADOL-D :**

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

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

Occasionnellement, la marque de méthadone prescrite ou délivrée par votre professionnel de la santé peut changer. Parlez à votre professionnel de la santé si vous ressentez des effets indésirables.

**Surdosage :**

Les signes de surdose comprennent :

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de METADOL-D, 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.

### Dose oubliée :

Il est important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez d'en prendre une, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Si vous oubliez une dose, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Vous devez toujours essayer de reprendre votre schéma posologique. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous oubliez plusieurs doses successives, consultez votre professionnel de la santé avant de reprendre votre traitement.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à METADOL-D?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez METADOL-D. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables sont notamment les suivants :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Épisode d'évanouissement
- Sensation de tête légère
- Nausées, vomissements, perte d'appétit
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Troubles de la vision
- Faiblesse, absence de coordination des mouvements musculaires
- Démangeaisons
- Transpiration excessive, rougeur du visage;
- Constipation. Parlez avec votre professionnel de la santé des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez à utiliser METADOL-D.
- Baisse du désir sexuel, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

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	
<b>RARE</b>			
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, œdème du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>Occlusion intestinale</b> (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées			✓

<b>Problèmes cardiaques</b> : palpitations, rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier, douleurs thoraciques, oppression thoracique		✓	
<b>Hypotension</b> (pression artérielle basse) : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)	✓		
<b>Surdose</b> : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles flasques/faible tonus musculaire, peau froide et moite, crises d'épilepsie			✓
<b>Dépression respiratoire</b> : Respiration lente, superficielle ou faible			✓
<b>Toxicité sérotoninergique</b> (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : une réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées de chaleur, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			✓
<b>Sevrage</b> : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration excessive		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Trouble de la glande surrénale</b> : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements ou hypotension		✓	
<b>Crises d'épilepsie</b> (convulsions) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations 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/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

### Entreposage :

Votre professionnel de la santé entreposera ce produit.

Pour ceux qui ont des doses à emporter à domicile :

- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de METADOL-D<sup>MD</sup> dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- Conservez à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), et dans un endroit sec.
- Protégez le concentré oral et la solution orale METADOL-D de la lumière et du gel. Gardez les flacons distribués par le pharmacien hermétiquement fermés.
- **Conservez METADOL-D sous clé et 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 chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de METADOL-D par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

### Élimination :

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

### Pour en savoir davantage au sujet de METADOL-D :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.paladinlabs.com](http://www.paladinlabs.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été rédigé par les Laboratoires Paladin.

Dernière révision 01 juin 2023