

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

^NAPO-METHADONE

Comprimés de chlorhydrate de méthadone

1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg, orale

Norme Apotex

Analgésique opioïde

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

Date d'approbation :
2026-01-07

Numéro de contrôle de la présentation : 300398

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance; Neurologique	2026-01
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	20
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Allaitement	22
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	23
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	23
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	23
8.1 Aperçu des effets indésirables	23
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	25
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26

9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.3	Interactions médicament-comportement	30
9.4	Interactions médicament-médicament.....	30
9.5	Interactions médicament-aliment	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	34
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
10.1	Mode d'action.....	35
10.2	Pharmacodynamie	35
10.3	Pharmacocinétique	37
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	39
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	39
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	41
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	41
14	ESSAIS CLINIQUES	41
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	41
15	MICROBIOLOGIE	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	42
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	45
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-METHADONE (comprimés de chlorhydrate de méthadone) est indiqué chez les patients adultes pour :

- le soulagement de la douleur intense.

En général, APO-METHADONE ne doit pas être utilisé pour ses propriétés analgésiques chez le patient qui n'a jamais reçu des narcotiques auparavant.

1.1 Enfants

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

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de comprimés de chlorhydrate de méthadone chez les patients de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale se situe normalement dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, compte tenu de la fréquence accrue d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, des maladies concomitantes ou des autres pharmacothérapies (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, aux autres analgésiques opioïdes, à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Patients atteints d'une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., occlusion intestinale ou sténose), ou de toute maladie ou atteinte du transit intestinal (p. ex., un iléus de n'importe quel type).
- Patients atteints d'un syndrome abdominal aigu soupçonné (p. ex., une appendicite ou une pancréatite aiguë).
- Patients ayant une douleur légère, intermittente ou de courte durée qui peut être soulagée par d'autres analgésiques.
- Prise en charge de la douleur aiguë.
- Patients atteints d'asthme bronchique aigu ou sévère, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, une élévation du taux sanguin de dioxyde de carbone ou un cœur pulmonaire.
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs.
- Patients atteints d'une grave dépression du SNC (système nerveux central), 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 qui en ont pris dans les 14 derniers jours).
- Femmes qui allaitent, qui sont enceintes ou qui sont en cours de travail et d'accouchement (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7.1 Populations particulières](#)).
- Patients ayant une 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 patients ayant une diarrhée causée par un empoisonnement alimentaire, jusqu'à ce que les toxines en cause aient été éliminées des voies digestives.
- Patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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

Restrictions relatives à l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, APO-METHADONE ne doit être administré qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne conviennent pas pour soulager efficacement la douleur (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Dépendance, abus et mésusage

APO-METHADONE pose un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage qui peut entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire APO-METHADONE, le risque individuel de chacun des patients doit être évalué 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, Généralités, Dépendance, abus et mésusage](#)). Il convient de prendre des mesures de sécurité appropriées afin de protéger les inventaires de méthadone d'un éventuel détournement. APO-METHADONE 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, mettant la vie en danger ou mortelle, peut survenir lors de l'utilisation d'APO-METHADONE. Les nourrissons ayant été exposés au médicament, *in utero* ou par le lait maternel, sont exposés à un risque de dépression respiratoire lors de l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement à l'instauration du traitement par APO-METHADONE ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés d'APO-METHADONE doivent être avalés entiers. Le fait de couper, de briser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les comprimés APO-METHADONE peut entraîner une libération et une absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate de méthadone, entraînant des effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Dépendance, abus et mésusage](#)). De plus, il faut informer les patients des risques liés à la prise d'opioïdes, y compris une surdose mortelle.

La dépression respiratoire est le principal 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 d'APO-METHADONE, tout particulièrement chez les enfants, peut entraîner une surdose fatale de chlorhydrate de méthadone (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée d'APO-METHADONE 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 d'APO-METHADONE 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 une surdose, 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 d'APO-METHADONE 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

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

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

APO-METHADONE ne doit être utilisé que chez les patients pour lesquels les autres options thérapeutiques sont inefficaces ou non tolérées (p. ex., analgésiques non opioïdes) ou ne conviennent pas pour soulager suffisamment la douleur (p. ex., opioïdes à libération immédiate).

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

L'administration par injection ou par voie rectale d'APO-METHADONE n'est pas indiquée.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes (plus de 18 ans) :

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

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

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

Substitution d'un opioïde par la méthadone :

Lors du passage à la méthadone, à la suite d'un traitement par un opioïde alternatif, il y a un risque significatif de dépression respiratoire chez le patient si le changement est effectué abruptement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Tolérance croisée partielle entre la méthadone et d'autres opioïdes](#)). Le changement d'opioïde pour la méthadone doit être réalisé avec précaution.

Augmentation graduelle de la dose :

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

L'ajustement de la dose doit être fonction de la réponse clinique du patient. L'ajustement de la dose doit être prudente; des décès sont survenus en début de traitement en raison des effets cumulatifs des doses des premiers jours. Les patients doivent être rappelés que la dose sera « maintenue » pendant une période plus longue à mesure que les réserves tissulaires de méthadone s'accumulent.

Utilisation avec des médicaments non opioïdes :

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

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, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

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 APO-METHADONE 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](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

Ajustement ou réduction de la dose :

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

Une fois qu'un soulagement satisfaisant de la douleur est obtenu, il faudra réévaluer de façon régulière la possibilité de réduire la dose d'opioïde. Des doses plus faibles ou l'arrêt complet sont parfois possibles en raison d'un changement de l'état physique ou mental du patient. Les patients sous traitement prolongé devraient plutôt être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Ces symptômes sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)). Le sevrage progressif des patients doit se faire de façon personnalisée, sous supervision médicale.

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

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, le patient doit prendre la dose la plus faible, puis augmenter graduellement la dose afin d'éviter une surdose.

4.4 Administration

Les comprimés d'APO-METHADONE doivent être avalés entiers. Le fait de les couper, de les casser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre peut entraîner des effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes : Le surdosage grave au chlorhydrate de 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'une surdose de méthadone comprennent une leucoencéphalopathie toxique, une leucoencéphalopathie retardée posthypoxique, une perte auditive sensorielle subite, une rhabdomyolyse évoluant vers une insuffisance rénale, le syndrome sérotoninergique et de 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, surtout 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 déprimeur 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 augmentation de doses plus petites que les doses habituellement administrées.

L'administration intraveineuse de naloxone ou de nalméfène peut servir à neutraliser 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, à l'administration de solutés intraveineux, au traitement vasopresseur et aux autres mesures de soutien, comme il est indiqué.

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg Chlorhydrate de méthadone	bleu FD&C n° 1 (1 mg et 10 mg), cellulose microcristalline, jaune FD&C n° 6 (5 mg), laque d'aluminium jaune D&C n° 10 (10 mg), mannitol, stéarate de magnésium et trométhamine.

Cette formulation de comprimés APO- METHADONE à base de trométhamine a été étudiée *in vitro* dans différents milieux de solution afin d'observer la solubilité de sa teneur en méthadone. La nouvelle formulation a montré une solubilité de la méthadone réduite de 70 % à 100 % dans une solution aqueuse. La solubilité de la méthadone dans les solutions alcooliques (éthanol ou alcool isopropylique) ou dans le liquide gastrique simulé n'a pas été affectée par la trométhamine. Toutefois, sa solubilité dans l'eau après évaporation d'une telle solution alcoolique a été réduite de près de 100 %.

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

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

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

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

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

La formulation en comprimés ne peut pas être dissoute dans l'eau.

Emballage :

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

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

CE MÉDICAMENT PEUT CRÉER UNE DÉPENDANCE.

Veuillez consulter [« ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3.

Généralités

Le chlorhydrate de méthadone, un opioïde de synthèse, est une substance contrôlée listée à l'annexe I en vertu 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 APO-METHADONE (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. APO-METHADONE doit être conservé dans un lieu sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

APO-METHADONE 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 APO-METHADONE, car l'alcool peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation additionnelle de la dose de chlorhydrate de méthadone peut survenir à des doses particulièrement élevées. Une réduction de la dose de chlorhydrate de méthadone ou une substitution par un autre opioïde peut être nécessaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Hyperalgésie induite par les opioïdes](#)).

Dépendance, abus et mésusage

Comme tous les opioïdes, APO-METHADONE présente un potentiel d'abus et de mésusage qui peut se traduire par une surdose et entraîner la mort. Par conséquent, APO-METHADONE doit être prescrit et manipulé avec précaution.

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

Les opioïdes tels que APO-METHADONE doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites/d'ordonnance et d'autres troubles de santé mentale, y compris, mais

sans s'y limiter, la dépression majeure et l'anxiété. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque d'abus, de toxicomanie ou de détournement ne doivent pas faire obstacle à une prise en charge efficace de la douleur.

APO-METHADONE doit être administré par voie orale uniquement. Les comprimés doivent être avalés entiers et non être mastiqués ou écrasés. Il faut s'attendre à ce que l'abus des formes posologiques orales mène à des effets indésirables graves, notamment la mort.

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

Cancérogenèse et génotoxicité

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) 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 d'APO-METHADONE.

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

Des précautions particulières s'imposent chez les patients déjà exposés à l'allongement de l'intervalle QT (p. ex., en présence d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie ou de prise concomitante de diurétiques). Une surveillance étroite s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'anomalies de la conduction cardiaque ou qui prennent des médicaments altérant cette dernière, ainsi que chez ceux dont l'anamnèse ou l'examen physique évoquent un risque accru de dysrythmie. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés chez des patients sans antécédents 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'administration de méthadone contre la douleur aiguë ou chronique ne doit être amorcée que si les bienfaits analgésiques ou palliatifs du traitement l'emportent sur le risque d'allongement de l'intervalle QT associé à la prise de fortes doses de méthadone.

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

Il faut sopeser les risques et les bienfaits du traitement par la méthadone chez chaque patient, en procédant à l'évaluation du tableau clinique actuel ainsi qu'à une anamnèse complète. 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 d'APO-METHADONE, 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 d'APO-METHADONE 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 tension artérielle (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Dépendance/tolérance

Comme c'est le cas avec les autres opioïdes, l'administration répétée d'APO-METHADONE peut créer une tolérance, une dépendance physique et psychologique, et le trouble de l'utilisation des opioïdes (TUO).

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.

Une utilisation abusive ou un mésusage intentionnel de méthadone peut entraîner une surdose et/ou le décès. Le risque de survenue d'un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles liés à la consommation de substances (y compris d'alcoolisme), en cas de tabagisme actif ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de la santé mentale (p. ex., dépression majeure, troubles anxieux et troubles de la personnalité).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de comportements de recherche compulsive du produit (demande de renouvellement trop précoce de la

prescription, par exemple). Dans ce cadre, les opioïdes et médicaments psychoactifs (tels que les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation auprès d'un spécialiste des toxicomanies devra être envisagée.

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 inexplicée, la faiblesse et les bâillements (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tolérance croisée partielle entre la méthadone et d'autres opioïdes : Les patients qui présentent une tolérance à d'autres opioïdes peuvent présenter une tolérance partielle à la méthadone. Ce phénomène est particulièrement susceptible de survenir chez les patients qui passent à la méthadone après avoir présenté une tolérance à d'autres agonistes des récepteurs opioïdes μ , et vient compliquer la détermination de la dose du nouvel agent. Des décès ont été signalés lors du passage à la méthadone après un traitement prolongé par de fortes doses d'autres agonistes opioïdes. Il est donc essentiel de comprendre les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone lorsque celle-ci vient remplacer un autre opioïde (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 : APO-METHADONE est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement des toxicomanies n'a pas été autorisée. Il convient de l'administrer à des personnes ayant une dépendance à un médicament ou à l'alcool, en dépendance active ou en rémission, pour un soulagement de la douleur nécessitant un analgésique opioïde.

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

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

Chez le nouveau-né, le syndrome de sevrage aux opioïdes se manifeste par les signes suivants : irritabilité, hyperactivité et sommeil anormal, pleurs aigus, tremblements,

vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Chez le nouveau-né, l'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage aux opioïdes varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment de la dernière utilisation par la mère et la dernière quantité utilisée, et la vitesse d'élimination de l'opioïde du nouveau-né.

L'utilisation d'APO-METHADONE pour induire l'analgésie est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

APO-METHADONE 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 déprimeurs 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 diagnostiques. 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 signalés. 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.

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 atteint 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 à la suite de l'administration de doses répétées.

Neurologique

Traumatisme crânien : Les effets dépressifs 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'un traumatisme crânien, d'autres lésions intracrâniennes ou d'une pression intracrânienne déjà élevée. 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 dépressifs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :

L'APO-METHADONE 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 dépressifs 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 dépressifs 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 dépressif 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 dépressif 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 dépressif 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 APO-METHADONE est utilisé conjointement avec des benzodiazépines ou d'autres dépressifs 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 dépressif 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 dépressifs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

APO-METHADONE 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](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

Hyperalgésie induite par les opioïdes : L'hyperalgésie induite par les opioïdes consiste en une réponse paradoxale qui se manifeste par une perception de douleur accrue au cours d'un traitement par un opioïde, malgré une exposition stable ou accrue à cette substance. Cette réaction diffère de la tolérance, laquelle requiert des doses d'opioïde plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou traiter une douleur récurrente. D'un point de vue clinique, l'hyperalgésie induite par les opioïdes peut être associée à la prise de doses élevées d'un opioïde, à un traitement prolongé par les opioïdes et à l'administration peropératoire d'opioïdes. L'hyperalgésie induite par les opioïdes peut se manifester par une augmentation inexplicite de la douleur, une douleur plus diffuse que la douleur initiale ou encore par une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore (allodynie) en l'absence de progression d'une maladie. En cas de soupçon d'hyperalgésie induite par les opioïdes, la dose d'opioïde doit être réduite ou diminuée graduellement, si possible. Il est raisonnable d'envisager de faire une rotation des opioïdes ou de recourir à des médicaments non opioïdes pour soulager la douleur. Il n'existe actuellement aucun traitement bien établi contre l'hyperalgésie induite par les opioïdes.

Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique: La toxicité sérotoninergique, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une condition potentiellement mortelle et a été signalée avec la méthadone, incluant les comprimés de chlorhydrate de méthadone, en particulier, lors de l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, 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 APO-METHADONE et d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, une observation attentive du patient est recommandée, en particulier lors de l'instauration du traitement et des augmentations de dose (voir [9.2](#)

[Aperçu des interactions médicamenteuses, Médicaments sérotoninergiques](#)). En cas de soupçon de toxicité sérotoninergique, l'arrêt des agents sérotoninergiques doit être envisagé.

Rénal

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**
L'utilisation à long terme d'opioïdes peut être associée à des symptômes tels que l'infertilité (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Déficience androgénique](#)).
- **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 ou une dysfonction érectile (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Déficience androgénique](#)).

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 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 d'APO-METHADONE, mais le risque est le plus élevé au moment de l'instauration 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 par APO-METHADONE 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 d'APO-METHADONE sont essentiels (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le fait de surestimer la dose d'APO-METHADONE lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre peut induire une surdose fatale lors de l'administration de la première dose. Chez ces patients, l'utilisation d'analgésiques non opioïdes doit être envisagée dans la mesure du possible (consulter [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients exposés à des risques particuliers](#), et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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 par des 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 : Il faut employer APO-METHADONE avec une extrême prudence chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance ou d'un cœur pulmonaire et chez les patients présentant un volume de réserve considérablement réduit (entre autres : asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, cœur pulmonaire, obésité grave, syndrome d'apnée du sommeil, myxœdème, cyphoscoliose, dépression du SNC ou coma), une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'instauration du traitement et lors de l'augmentation graduelle par APO-METHADONE. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles d'APO-METHADONE peuvent inhiber la commande ventilatoire tout en faisant augmenter la résistance des voies aériennes jusqu'à l'apnée. Chez ces patients, la surveillance et le recours à un autre analgésique non opioïde doivent être envisagés, dans la mesure du possible et APO-METHADONE ne doit être utilisé qu'à la dose minimale efficace, et ce, sous surveillance médicale étroite. L'utilisation d'APO-METHADONE 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 bienfaits de l'analgésique opioïde 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 APO-METHADONE (comprimés de chlorhydrate de méthadone) 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 myxœdème, 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

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

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut occasionner des troubles respiratoires et signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, tout comme le syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, peut être potentiellement mortel (voir [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^e percentile), qu'il soit admis au service de néonatalité et qu'il reçoive un diagnostic d'anomalie congénitale majeure.

Plusieurs études tendent à démontrer que l'exposition à la méthadone *in utero* diminue le poids 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 ophtalmologiques : 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.

Travail et accouchement : Puisque la méthadone a une longue durée d'action, peut traverser la barrière placentaire et est excrétée dans la salive, le lait maternel, le liquide amniotique et le plasma du cordon ombilical, APO-METHADONE est contre-indiqué pour l'analgésie obstétricale pendant le travail et l'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 APO-METHADONE est utilisé dans cette population.

7.1.2 Allaitement

Puisque la méthadone a une longue durée d'action, peut traverser la barrière placentaire et est excrétée dans la salive, le lait maternel, le liquide amniotique et le plasma du cordon ombilical, APO-METHADONE est contre-indiqué pendant l'allaitement. Des cas de décès ont été observés chez des nourrissons exposés à la méthadone contenue dans le lait maternel.

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

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 importante 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 [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

Les effets indésirables les plus fréquemment observés d'APO-METHADONE 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 n'ayant jamais reçu d'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'instauration 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 coéliqua 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 prolongé par des opioïdes. Il convient d'utiliser des laxatifs stimulants, des laxatifs émoullissants et d'autres mesures appropriées, le cas échéant. Comme le fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant le traitement initial de la diarrhée.

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

Organisme entier : asthénie (faiblesse), œdème, céphalées

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

Gastro-intestinal : douleur abdominale, anorexie, spasme du tractus biliaire, constipation, xérostomie, glossite

Métabolisme et nutrition : hypokaliémie, hypomagnésémie, gain pondéral

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

Oculaire : troubles visuels

Appareil respiratoire : œdème pulmonaire

Organes des sens : troubles visuels

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Déficience androgénique : L'utilisation chronique d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, 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 du métabolisme et de la nutrition : Hypoglycémie

Troubles du système nerveux : Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec des dépresseurs du SNC \(y compris les benzodiazépines et l'alcool\)](#)).
 - Réserver la prescription concomitante d'APO-METHADONE et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients à qui les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas.
 - Envisager une réduction de la dose des dépresseurs du SNC en cas de prescription concomitante.
 - Surveiller étroitement les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. APO-METHADONE est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents.

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; gabapentinoïdes tels que la gabapentine et la prégabaline, balcofène; hypnotiques; anesthésiques généraux; antipsychotiques; anxiolytiques; tranquillisants; relaxants musculaires; antidépresseurs; phénothiazines; neuroleptiques; antihistaminiques; antiémétiques; et alcool) et de bêtabloquants, augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de mort. Une prescription simultanée de ces médicaments ne doit être faite que pour des patients chez qui les autres traitements se révèlent inefficaces. La durée et les doses doivent être réduites au minimum. Les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe de dépression respiratoire et de sédation (voir [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](#)). L'utilisation d'APO-METHADONE avec de l'alcool doit être évitée, car le risque d'effets indésirables dangereux peut être plus élevé.

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 par la névirapine et la méthadone en concomitance. S'il faut instaurer

l'administration de névirapine chez un patient recevant un traitement d'entretien par la méthadone, on doit surveiller l'apparition de tout signe de sevrage et ajuster la dose de méthadone en conséquence.

Éfavirenz : Chez le patient infecté par le VIH recevant un traitement d'entretien par la méthadone, l'administration d'éfavirenz 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 association ritonavir/lopinavir : On a observé une baisse des concentrations plasmatiques de méthadone après l'administration de ritonavir seul ou 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 toutes les 12 heures le premier jour, puis 200 mg toutes les 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 par 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 associés à la

méthadone lors d'une co-administration. Une réduction de la dose de méthadone peut s'avérer nécessaire.

Inducteurs du cytochrome P450 :

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

Rifampine/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 concurrente de symptômes de sevrage.

Phénytoïne : Lors d'une étude de pharmacocinétique réalisée auprès de patients recevant un traitement d'entretien par 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 par 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 concomitante de méthadone et d'autres inducteurs du CYP3A4 incluant le phénobarbital ou carbamazépine peut entraîner des symptômes de sevrage (voir aussi [9.6 Interactions médicament- plante médicinale](#))

Agents potentiellement arythmogènes :

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

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :

L'administration de mépéridine en doses thérapeutiques a déclenché des réactions graves chez des patients qui recevaient simultanément un IMAO ou qui avaient reçu un tel agent au cours des 14 jours précédents. Étant donné que l'innocuité de la méthadone à cet égard n'a pas été établie, son utilisation chez les patients qui ont reçu des IMAO dans les 14 jours précédents est contre-indiquée. Toutefois, si l'emploi de la méthadone est nécessaire chez ces patients, 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.

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

Les produits agoniste/antagoniste mixtes (c'est-à-dire le pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol, ou la buprénorphine), lorsqu'administrés avec un agoniste opioïde pure tel le chlorhydrate de méthadone, peuvent réduire l'effet analgésique du chlorhydrate de méthadone et/ou peuvent précipiter le syndrome de sevrage, ce dernière étant un risque particulier pour les patients qui ont reçus de la méthadone sur une longue période.

Inhibiteurs de la protéase :

Agénérase : L'administration concomitante de méthadone et d'Agénérase 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 Agénérase, 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 Agénérase, l'ASC, la C_{max} et la C_{min} d'Agénérase 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'Agénérase en présence d'un traitement par la méthadone.

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

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

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

Désipramine :

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

Médicaments sérotoninergiques :

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

L'administration concomitante d'APO-METHADONE 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'instauration du traitement et de l'ajustement de la dose. Cesser l'administration d'APO-METHADONE si un syndrome sérotoninergique est soupçonné.

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

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité attendue de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de monoamine oxydase	É	↑ Méthadone	Ils peuvent aussi augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine	É	↑ Méthadone	Ils peuvent, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec APO-METHADONE, augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone et en accroître les effets opioïdes et (ou) la toxicité.
ISRS, IRSN, Antidépresseurs tricycliques, IMAO (y compris le linézolide et le bleu de méthylène), triptans, autres médicaments sérotoninergiques (p. ex., le lithium) et précurseurs de la sérotonine comme le L-tryptophane	É, T	↑ Méthadone	Ils peuvent aussi augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle.
Agents potentiellement arythmogènes	T, É	↑ Méthadone	Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on prescrit conjointement tout agent connu pour allonger l'intervalle QT pendant un

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>traitement par APO-METHADONE.</p> <p>Des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir lors de l'administration concomitante d'APO-METHADONE et d'agents potentiellement arythmogènes, comme les antiarythmiques de classe I et III, certains neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs des canaux calciques.</p> <p>Il faut également faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit APO-METHADONE en concomitance avec des médicaments pouvant provoquer un déséquilibre électrolytique (hypomagnésémie, hypokaliémie) et ainsi allonger l'intervalle QT. Ces médicaments comprennent les diurétiques, les laxatifs et, plus rarement, les hormones minéralocorticoïdes.</p>
Abacavir, éfavirenz, nelfinavir, névirapine, ritonavir	EC, É	↓ Méthadone	<p>L'administration concomitante de ces agents antirétroviraux a entraîné une augmentation de la clairance ou une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone. S'il faut instaurer l'administration de ces médicaments antirétroviraux chez un patient recevant un traitement d'entretien par la méthadone, on doit surveiller l'apparition de tout effet de sevrage et ajuster la dose de méthadone en conséquence.</p>

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Association lopinavir + ritonavir	T	↓ Méthadone	L'administration concomitante peut entraîner une augmentation de la clairance et une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone.
Amprénavir	EC	↓ Méthadone	L'administration de l'association abacavir et amprénavir diminue la concentration sanguine de la méthadone.
Antagonistes de l'histamine H2 tels que la cimétidine	T	↑ Méthadone	Ils peuvent diminuer la liaison aux protéines de la méthadone, ce qui se traduit par une augmentation de l'effet opioïde.
Délavirdine	T	↑ Méthadone	La posologie de la méthadone peut devoir être réduite lors de l'administration concomitante de délavirdine.
Rifampine/rifampicine	É	↓ Méthadone	L'administration concomitante de rifampicine peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques et une augmentation de l'excrétion urinaire de la méthadone. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de méthadone.
Ciprofloxacine	É	↑ Méthadone	L'administration concomitante de ciprofloxacine peut augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone en raison de l'inhibition des CYP1A2 et CYP3A4. L'administration concomitante des deux médicaments peut causer une sédation, une confusion et une dépression respiratoire.
Érythromycine	T, É	↑ Méthadone	En théorie, elle peut augmenter les concentrations de méthadone en raison d'une réduction de son métabolisme.
Fluconazole	EC, É	↑ Méthadone	Il peut augmenter les concentrations de méthadone

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			en raison d'une réduction de son métabolisme.
Kétoconazole	T	↑ Méthadone	Il peut augmenter les concentrations de méthadone en raison d'une réduction de son métabolisme.
Voriconazole	EC, É	↑ Méthadone	Il peut augmenter les concentrations de méthadone en raison d'une réduction de son métabolisme.
Phénytoïne, carbamazépine	É	↓ Méthadone	Elles induisent le métabolisme de la méthadone, risquant ainsi de réduire l'effet analgésique et (ou) de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage. Il faut envisager d'ajuster la dose de méthadone.
Phénobarbital	T	↓ Méthadone	Il induit le métabolisme de la méthadone, risquant ainsi de réduire l'effet analgésique et (ou) de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage.
Primidone	T	↓ Méthadone	Elle induit le métabolisme de la méthadone, risquant ainsi de réduire l'effet analgésique et (ou) de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage.
Dompéridone et métoclopramide	T	↑ Méthadone	Ils peuvent augmenter la rapidité d'absorption de la méthadone, mais pas le degré d'absorption de celle-ci, en inversant les mécanismes de ralentissement de la vidange gastrique qui sont associés aux opioïdes. Inversement, la méthadone peut antagoniser les effets de la dompéridone et du métoclopramide sur l'activité gastrointestinale.
Méthadone	T	↓ Ciprofloxacine	On peut observer une diminution des concentrations sériques de ciprofloxacine.
Méthadone	É	↓ Didanosine ↓ Stavudine	Des données expérimentales ont démontré que la méthadone diminue l'aire sous

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			la courbe (ASC) concentration-temps et la concentration maximale de la didanosine et de la stavudine; la diminution étant plus marquée pour la didanosine. L'élimination de la méthadone n'a pas été modifiée de façon marquée.
Méthadone	EC	↑ Zidovudine	Des données expérimentales ont démontré que la méthadone augmente l'ASC de la zidovudine, ce qui peut entraîner des effets toxiques.
Méthadone	É	↑ Désipramine	Les concentrations plasmatiques de désipramine ont augmenté avec l'administration concomitante de méthadone.
Méthadone	T	↓ Dompéridone et métoclopramide	La méthadone peut antagoniser les effets de la dompéridone et du métoclopramide sur l'activité gastro-intestinale.
Méthadone	T	↓ Mexilétine	La méthadone retarde l'absorption de la mexilétine.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante 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

La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes qui a une activité prédominante sur le récepteur μ . Le pouvoir analgésique du mélange racémique est presque entièrement imputable à l'énantiomère lévogyre qui est au moins dix fois plus puissant comme analgésique que l'énantiomère dextrogyre. Les effets de dépression respiratoire de l'énantiomère dextrogyre sont peu importants, contrairement à ses effets antitussifs. La méthadone a aussi certains effets agonistes sur les récepteurs opioïdes κ et σ . Ces effets entraînent une analgésie, une dépression respiratoire, une suppression du réflexe de la toux, des nausées et des vomissements (par l'intermédiaire d'un effet sur la zone de déclenchement des chimiorécepteurs) et une constipation. Un effet sur le noyau du nerf oculomoteur et peut-être sur les récepteurs opioïdes situés dans les muscles pupillaires cause une constriction des pupilles. Tous ces effets sont réversibles au moyen de la naloxone avec une valeur de pA_2 semblable à celle de son antagonisme aux effets de la morphine. Comme plusieurs médicaments basiques, la méthadone pénètre dans les mastocytes qui relâchent de l'histamine par un mécanisme non immunologique. Comme pour la morphine, les deux énantiomères sont des antagonistes des récepteurs de la 5-HT(3) bien que la l-méthadone produise une inhibition plus importante que la d-méthadone. La méthadone provoque un syndrome de dépendance du même type que celui provoqué par la morphine. Une tolérance croisée entre la morphine et la méthadone a été démontrée en observant que la concentration plasmatique de la méthadone à l'état d'équilibre qui était nécessaire à son efficacité ($C_{50\%}$) était plus élevée chez des rats abstinents précédemment traités par la morphine que chez les rats témoins.

Certaines données indiquent que la méthadone agit comme un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Il n'est pas connu si l'antagonisme du récepteur NMDA joue un rôle dans l'efficacité de la méthadone. Il a été montré que d'autres antagonistes du récepteur NMDA produisent des effets neurotoxiques chez les animaux.

10.2 Pharmacodynamie

L'allongement de l'intervalle QT associé à la méthadone peut mener à une arythmie ventriculaire pouvant causer la mort; l'arythmie est causée par un blocage de la composante rapide du courant des canaux potassiques à rectification retardée (I[Kr]) qui sont codés par le gène hERG. Les effets *in vitro* de la méthadone ont été comparés à ceux de l'héroïne dans des cellules rénales embryonnaires humaines qui exprimaient les courants hERG et les résultats ont montré que la méthadone était 100 fois plus puissante (CI_{50} de 4,8 μM) que l'héroïne (CI_{50} μM) pour inhiber hERG (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Effets sur la conduction cardiaque](#)).

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 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. Des effets antitussifs peuvent se produire avec l'administration de doses plus faibles que celles habituellement requises pour atteindre un effet analgésique.

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 : La méthadone provoque une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antré de l'estomac et le 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 opioïdes qu'il ne l'est à la méthadone même.

L'intensification de l'activité et l'augmentation de la labilité observées chez le rat exposé à la méthadone peuvent être liées à la persistance de ce médicament en quantité active sur le plan pharmacologique. L'exposition du fœtus à la méthadone se traduit par un retard notable de la croissance du cerveau après la naissance, lié à une réduction du contenu cérébral en ADN mesuré 21 jours après la naissance. D'après les résultats de l'étude du taux plasmatique de la méthadone, cet agent a une demi-vie plasmatique de seulement quelques heures chez le rat, mais les études évaluant la méthadone augmentée graduellement indiquent qu'à la suite d'une administration prénatale, 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.

10.3 Pharmacocinétique

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

Si un traitement par la méthadone doit être poursuivi à la suite de 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.

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

Tableau 3 – Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques suivant l'administration d'une dose unique de 10 mg de comprimés de chlorhydrate de méthadone à des sujets sains (n=24)

Paramètre	Unité	Dose de chlorhydrate de méthadone en comprimés
		1 comprimé de 10 mg
C _{max}	(ng/mL)	38,12 (28,3)
T _{max} ^a	(h)	2,50 (1,67 – 5,07)
ASC ₀₋₇₂	(ng.h/mL)	1042,77 (31,0)

Paramètre	Unité	Dose de chlorhydrate de méthadone en comprimés
		1 comprimé de 10 mg
ASC _{0-inf}	(ng.h/mL)	1429,78 (45,2)
T _{1/2}	(h)	36,71 (32,6)

^a médiane (écart)

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

L'élimination de la méthadone passe par une importante biotransformation qui est suivie d'une excrétion rénale et fécale. Les rapports publiés indiquent qu'après l'administration de plusieurs doses, la clairance plasmatique apparente de la méthadone est de 1,4 à 126 L/h et que la demi-vie terminale (T_{1/2}) est très variable et se situe entre 8 et 59 heures, selon différentes études. Comme la méthadone est lipophile, elle subsiste dans le foie et d'autres

tissus. Comme la libération de la méthadone par le foie et d'autres organes est lente, la durée de son action peut se prolonger malgré de faibles concentrations plasmatiques.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 18 ans)** : La pharmacocinétique de comprimés de chlorhydrate de méthadone n'a pas été évaluée dans la population pédiatrique. Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre APO-METHADONE.
- **Personnes âgées (> 65 ans)** : La pharmacocinétique de comprimés de chlorhydrate de méthadone n'a pas été évaluée dans la population gériatrique. D'une façon générale, la sélection de la dose à administrer au patient âgé doit se faire avec prudence; il convient d'instaurer le traitement à la dose efficace la plus faible et de tenir compte de la probabilité accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'affections concomitantes et de la prise d'autres médicaments.
- **Insuffisance hépatique** : L'emploi de la méthadone chez un patient atteint 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 après l'administration de doses répétées.
- **Insuffisance rénale** : L'emploi de la méthadone chez le patient atteint d'insuffisance rénale n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Distribuer dans des récipients hermétiques, protéger de la lumière, conserver à une température allant de 15 °C à 30 °C.

Élimination

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

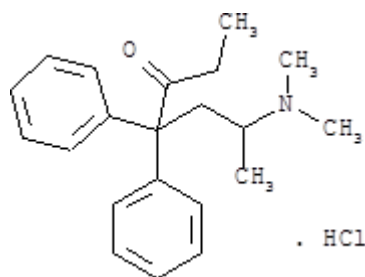
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de méthadone

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

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

- Description :** Poudre blanche ou presque blanche
- Solubilité :** Soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol (96 %). Insoluble dans le *n*-hexane, le toluène, l'éther diéthylique, le chloroforme, l'acétate d'éthyle et l'acétone.
- pKa et pH :** 8,25 (eau, 20 °C) et 4,5 à 6,5 (1 % p/p, eau)
- Coefficient de partition :** Log P = 2,1 (octanol/eau, pH de 7,4)
- Point de fusion :** 235 °C (analyse calorimétrique différentielle (ACD))

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

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

TABLEAU RÉCAPITULATIF — ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Méthadone (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} ³ (ng·h/mL)	940,62 962,49 (22,3)	927,80 950,43 (22,2)	101,4	97,4 à 105,5
C _{max} (ng/mL)	33,91 34,76 (24,4)	33,77 34,47 (20,8)	100,4	94,1 à 107,2
T _{max} ⁴ (h)	2,69 (1,33 - 8,00)	2,67 (1,37 - 6,00)		

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

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

³n=18 sujets

⁴Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

En raison de la longue demi-vie d'élimination de la méthadone, l'ASC_i et le T_{1/2} n'ont pas pu être calculés avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

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

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 selon l'espèce étudiée, et de 2 à 3 fois plus toxique que la mépéridine.

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

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

Voie d'administration	Valeurs de DL ₅₀ (mg/kg)	
	Souris	Rat
Sous-cutanée	27	48
Intrapéritonéale	31	33
Intraveineuse	18	-

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

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

Chez de jeunes chiennes bâtardes adultes (n = 8) qui avaient reçu des injections de 2 mg/kg de méthadone 2 f.p.j. la semaine et 1 f.p.j. la fin de semaine, pendant une période allant jusqu'à 16 semaines, on a observé les effets 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 qu'avec la 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.

Cancérogénicité :

Les données de rapports publiés d'études de cancérogénicité révèlent que la fréquence d'adénomes pituitaires a augmenté significativement chez des souris B6C2F1 femelles ayant consommé 15 mg/kg/jour de méthadone pendant 2 ans. Cette dose correspond à environ 0,6 fois la dose employée chez l'humain (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'humain, à savoir 120 mg/jour par voie orale). De plus, lors d'une étude de 2 ans évaluant les effets de l'ajout de méthadone à la nourriture des rats Fisher 344, rien n'a permis de conclure que la fréquence des néoplasmes était accrue avec l'administration de doses pouvant atteindre 28 mg/kg/jour chez les mâles et 88 mg/kg/jour chez les femelles (soit à peu près 2,3 fois et 7,1 fois, respectivement, la dose quotidienne orale utilisée chez l'humain [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 [mg/m²], ou équivalente à celle de l'humain qui reçoit une dose intraveineuse de 120 mg/jour) le 8^e jour de la gestation a provoqué une exencéphalie et des effets neurologiques. Certains des effets signalés sont survenus à des doses s'étant révélées toxiques pour la mère. Au cours d'une autre étude menée sur des souris, l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 22 à 24 mg/kg de méthadone (exposition que l'on estime à peu près équivalente à celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle [mg/m²] ou correspondant à la moitié de celle de l'humain recevant une dose de 120 mg/jour par voie intraveineuse) le 9^e jour de la gestation a également entraîné une exencéphalie chez 11 % des embryons. Cependant, aucun effet n'a été signalé chez les rats et les lapins ayant reçu des doses pouvant atteindre 40 mg/kg (exposition que l'on estime environ 3 et 6 fois, respectivement, celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle [mg/m²] ou 1,5 et 3 fois, respectivement, celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie intraveineuse) au cours du 6^e au 15^e jour et du 6^e au 18^e jour de la gestation, respectivement.

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

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.

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.

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. METADOL, comprimés 1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg solution, 1mg/mL et 10 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 288381, Monographie de produit, Endo Operations Ltd. 18 mars 2025.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^NAPO-METHADONE

Comprimés de chlorhydrate de méthadone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-METHADONE** 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 **d'APO-METHADONE**.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez APO-METHADONE de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peut entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associés aux opioïdes, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez APO-METHADONE, particulièrement s'il n'est pas pris selon les directives du prescripteur. Les 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.
- APO-METHADONE peut provoquer des troubles du rythme cardiaque pouvant mettre la vie en danger dans de rares cas. Les symptômes peuvent inclure des évanouissements, des palpitations cardiaques (sensation d'un rythme cardiaque rapide, battant ou irrégulier), des étourdissements 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 APO-METHADONE à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une dose unique d'APO-METHADONE, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est particulièrement vrai chez les enfants.
- Si vous avez pris APO-METHADONE durant votre grossesse pour une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées, votre bébé pourrait, après sa naissance, présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître de quelques jours à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :
 - il ne respire pas comme d'habitude (respiration faible, difficile ou rapide)
 - il est particulièrement difficile à calmer

- il présente des tremblements
- il a des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre

Obtenez immédiatement des soins médicaux pour votre bébé.

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

Pour quoi APO-METHADONE est-il utilisé?

APO-METHADONE est utilisé chez l'adulte pour le soulagement à long terme de la douleur lorsque :

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

APO-METHADONE n'est PAS utilisé « au besoin » pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps en temps.

Comment APO-METHADONE agit-il?

APO-METHADONE est un médicament antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur les cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients dans APO-METHADONE?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de méthadone

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, mannitol, stéarate de magnésium et trométhamine

Les doses de comprimés suivantes contiennent également :

- 1 mg : bleu FD&C n° 1
- 5 mg : FD&C Jaune n° 6
- 10 mg : laque d'aluminium jaune D&C n° 10, bleu FD&C n° 1

APO-METHADONE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas APO-METHADONE 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 d'APO-METHADONE
- vous n'avez jamais pris d'analgésique opioïde auparavant
- vous pouvez maîtriser votre douleur par la prise occasionnelle d'autres analgésiques, notamment les analgésiques en vente libre
- vous êtes atteint d'asthme sévère, de trouble de la respiration ou de cœur pulmonaire (un problème cardiaque lié à des problèmes pulmonaires)
- vous avez un problème cardiaque quelconque
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins
- vous avez une maladie qui touche le fonctionnement de l'intestin (iléus) ou vous avez une douleur intense à l'abdomen
- vous avez de la diarrhée sévère provoquée par la prise d'antibiotiques ou une intoxication alimentaire
- vous présentez un traumatisme crânien ou vous êtes exposé à un risque de crises convulsives
- vous souffrez d'alcoolisme ou de sevrage alcoolique
- vous devez subir une chirurgie ou avez subi une chirurgie au cours des 24 dernières heures
- vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours un certain type d'antidépresseurs appelé inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou vous êtes en travail ou en train d'accoucher
- vous allaitez

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-METHADONE, 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
- prenez d'autres médicaments
- buvez ou prévoyez de boire des boissons alcoolisées ou de prendre des médicaments contenant de l'alcool
- avez ou êtes à risque d'avoir des problèmes de cœur ou un rythme cardiaque irrégulier. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes
- avez une tension artérielle faible
- avez des problèmes de foie ou de rein
- avez des problèmes au niveau de la thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate
- avez de l'épilepsie ou des antécédents de crises (convulsions)
- avez plus que 65 ans
- avez un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil (apnée du sommeil)

- avez actuellement ou avez déjà eu des troubles de l'humeur (comme la dépression ou l'anxiété), ou d'autres problèmes de santé mentale
- avez de la difficulté à uriner
- souffrez d'une constipation chronique ou grave
- souffrez de migraines

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Comme tout opioïde, APO-METHADONE peut entraîner une dépendance psychologique et physique; il peut également entraîner une toxicomanie. Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. La tolérance signifie qu'avec le temps, une dose plus élevée peut être nécessaire pour obtenir le même degré d'analgésie. Il est important de discuter avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de la toxicomanie, de la dépendance physique ou de la tolérance. Votre professionnel de la santé devrait faire preuve du même degré de prudence que pour les autres opioïdes pris par voie orale quand il vous prescrit et administre APO-METHADONE. L'utilisation à long terme de ces médicaments n'est pas recommandée.

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

Si vous êtes enceinte et que vous prenez APO-METHADONE, il est important de ne pas arrêter le médicament soudainement. L'arrêt du médicament peut provoquer une fausse couche ou la naissance d'un enfant mort-né. Votre professionnel de la santé vous surveillera et vous guidera sur la façon d'arrêter progressivement APO-METHADONE. Cela peut aider à éviter des préjudices graves pour l'enfant à naître.

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

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

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

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

- nausées et vomissements
- fatigue, faiblesse ou étourdissements

- diminution de l'appétit

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

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

Les symptômes de toxicité sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées et vomissements;
- tremblements, secousses, contractions ou raideurs, réflexes exagérés, perte de coordination;
- battement cardiaque rapide, variations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, instabilité psychomotrice, hallucinations, changements d'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.

Douleur aggravée : La prise d'opioïdes contre la douleur peut parfois avoir l'effet non voulu d'aggraver votre douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes) même si votre dose d'opioïdes est restée inchangée ou a été augmentée. Cela peut aussi inclure des sensations de douleur à de nouveaux endroits sur votre corps ou des sensations de douleur en lien avec quelque chose qui ne ferait habituellement pas mal, p. ex., une douleur associée au contact des vêtements sur votre peau. Informez votre professionnel de la santé si vous observez un tel changement pendant votre traitement par APO-METHADONE.

Dépistages et examens : Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état de santé à la recherche de signes de :

- mésusage et abus
- apnée du sommeil (un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil)
- dépression respiratoire et sédation (p. ex., respiration lente, superficielle ou faible)
- tension artérielle faible

- problèmes de rythme cardiaque

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

Les interactions médicamenteuses graves avec APO-METHADONE comprennent :

- les benzodiazépines qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété.
- les dépresseurs du système nerveux central (SNC) qui ralentissent le système nerveux notamment :
 - l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez APO-METHADONE, car cela peut entraîner de la somnolence, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle.
 - d'autres opioïdes et opioïdes agonistes/antagonistes mixtes qui soulagent la douleur (p.ex., la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine);
 - les anesthésiques utilisés pendant une chirurgie;
 - les hypnotiques qui aident à dormir;
 - les antidépresseurs utilisés contre la dépression et les troubles de l'humeur (p. ex., antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN] et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] comme la sertraline et le millepertuis);
 - les anxiolytiques, les tranquillisants et les phénothiazines utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs;
 - les relaxants musculaires utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex., le baclofène);
 - les antipsychotiques et les neuroleptiques utilisés pour traiter les troubles mentaux;
 - les antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies;
 - les antiémétiques utilisés pour la prévention des nausées et des vomissements;
 - les sédatifs, qui peuvent accentuer la somnolence;
 - la prégabaline, utilisée pour soulager les douleurs aux nerfs;
 - la prégabaline, utilisée pour traiter la névralgie;
 - la gabapentine, utilisée pour prévenir et maîtriser les crises convulsives dans le cadre d'un traitement de l'épilepsie ;
 - les bêtabloquants utilisés pour réduire la tension artérielle;
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) utilisés pour traiter la dépression. Ne prenez pas APO-METHADONE si vous prenez actuellement un IMAO ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 jours précédant le traitement par APO-METHADONE.

Les produits ci-dessous pourraient aussi interagir avec APO-METHADONE :

- les anticonvulsivants utilisés pour traiter les crises (p. ex., phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)

- les anticoagulants utilisés pour éclaircir le sang et prévenir les caillots sanguins (p. ex., warfarine et autres coumarines)
- les antirétroviraux utilisés pour traiter les infections virales (p. ex., névirapine, éfavirenz, ritonavir, lopinavir, zidovudine, didanosine, stavudine)
- les antifongiques utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole, voriconazole)
- les antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., érythromycine, rifampine)
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex., triptans)
- les antiarythmiques utilisés pour traiter un rythme cardiaque anormal
- les bloqueurs des canaux calciques utilisés pour abaisser la tension artérielle
- les médicaments utilisés pour réguler les équilibres de sel et d'eau dans le corps (p. ex., diurétiques, hormones minéralocorticoïdes, laxatifs)

Comment prendre APO-METHADONE :

- Prenez APO-METHADONE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Ne PAS augmenter, diminuer ou arrêter de prendre votre dose sans en parler à votre professionnel de la santé.
- APO-METHADONE doit être pris par voie orale, par la bouche. Ne prenez PAS APO-METHADONE d'une autre façon.
- **Avalez le comprimé APO-METHADONE en entier.** Ne pas briser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés.
- Ne prenez pas APO-METHADONE par injection ou par voie rectale.

Dose habituelle :

Votre dose est personnalisée pour vous. Votre professionnel de la santé déterminera la dose efficace la plus faible pour contrôler votre douleur. Pendant le traitement, votre professionnel de santé peut ajuster votre dose en fonction de la gravité de votre douleur et de votre réponse au traitement. Suivez attentivement ses instructions.

Évaluez régulièrement votre douleur avec votre professionnel de la santé pour déterminer si vous avez encore besoin d'APO-METHADONE. Ne prenez APO-METHADONE que pour le problème médical pour lequel il vous a été prescrit.

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

Interruption du traitement :

Si vous prenez APO-METHADONE depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas arrêter soudainement de le prendre.

Votre professionnel de la santé vous surveillera et vous aidera à réduire graduellement la prise d'APO-METHADONE. 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 cardiaques
- fièvre inexplicquée
- faiblesse
- vomissements
- bâillements

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

Renouvellement de vos ordonnances d'APO-METHADONE :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre professionnel de la santé chaque fois que vous avez à nouveau besoin d'APO-METHADONE. 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 à obtenir des ordonnances d'aucun 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.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de APO-METHADONE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Les signes de surdose avec APO-METHADONE peuvent comprendre :

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

- faiblesse musculaire;
- peau froide et moite;
- rythme cardiaque lent;
- contraction ou une dilatation des pupilles.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-METHADONE?

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

Les effets secondaires avec APO-METHADONE peuvent inclure :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissements
- Sensation de tête légère
- Nausées, vomissements, manque 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 APO-METHADONE.
- Baisse du désir sexuel, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, œdème du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées			√
Problèmes cardiaques : palpitations, rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier, douleurs thoraciques, oppression thoracique (de la poitrine)		√	
Hypotension (tension artérielle faible) : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)	√		
Surdose : 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			√
Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle ou faible			√
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : une réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées de chaleur, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Trouble de la glande surrénale : nausées, vomissements, manque d'appétit, fatigue, faiblesse, étourdissements ou hypotension (faible tension artérielle)		√	
Apnée du sommeil : arrêt de la respiration pendant de courtes périodes au cours d'une nuit normale de sommeil		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez 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 (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conservez à une température entre 15 °C et 30 °C. Gardez le flacon hermétiquement fermé et à l'abri de la lumière.
- Veuillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée d'APO-METHADONE dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle. Conservez APO-METHADONE sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
- Ne prenez jamais de médicaments devant de jeunes enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle par un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle d'APO-METHADONE par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.
- APO-METHADONE ne doit jamais être jeté aux poubelles, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient y avoir accès. Pour que le médicament soit mis au rebut de manière adéquate, il doit être rapporté à la pharmacie.

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

- 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 (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 2026-01-07