

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### **<sup>N</sup>pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE**

Concentré oral de chlorhydrate de méthadone, arôme de cerise  
Solution, 10 mg/mL, administration orale  
USP

Concentré oral de chlorhydrate de méthadone, sans colorant, sans sucre, non aromatisé  
Solution, 10 mg/mL, administration orale  
USP

Traitement de la dépendance aux opioïdes

**PHARMASCIENCE INC**  
6111 Royalmount Ave., Suite 100  
Montréal, Canada  
H4P 2T4

Date d'autorisation initiale:  
OCT 29, 2024

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Numéro de contrôle de la présentation : **284304**

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

### TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
TABLE DES MATIÈRES .....	2
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	7
4.4 Administration .....	9
4.5 Dose oubliée.....	10
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ETEMBALLAGE</b> .....	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>12</b>
7.1 Populations particulières .....	22
7.1.1 Femmes enceintes .....	22
7.1.2 Allaitement.....	24
7.1.3 Enfants .....	25
7.1.4 Personnes âgées .....	26
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>26</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	26
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	28
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>29</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	29
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	29
9.3 Interactions médicament-comportement.....	31
9.4 Interactions médicament-médicament .....	32
9.5 Interactions médicament-aliment.....	36
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	36
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	36
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>36</b>
10.1 Mode d'action .....	36
10.2 Pharmacodynamie.....	37
10.3 Pharmacocinétique .....	38

<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>41</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>41</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>42</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>42</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>43</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>43</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>46</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>47</b>

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

### 1 INDICATIONS

pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE (Concentré oral de chlorhydrate de méthadone) est indiqué comme médicament de remplacement dans le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes. pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE n'est pas indiqué comme analgésique administré au besoin.

Les patients à qui l'on a prescrit pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et bénéficier d'un soutien médical, social et psychologique dans le cadre d'un traitement global de la dépendance aux opioïdes.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du concentré oral de chlorhydrate de méthadone n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'administration de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité du concentré oral de chlorhydrate de méthadone dans le traitement des patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies. En général, il faut déterminer avec prudence la dose à administrer au patient âgé. Il convient habituellement d'amorcer le traitement à la dose efficace la plus faible, de façon à tenir compte de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et des autres traitements médicamenteux (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la substance active, le chlorhydrate de méthadone, ou aux autres analgésiques opioïdes ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie de produit.
- Patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique (p. ex., occlusion ou sténose intestinales), connue ou soupçonnée, ou toute autre maladie/affection qui nuit au transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).
- pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE ne doit pas être administré en présence de diarrhée associée à une colite pseudomembraneuse ou causée par un empoisonnement alimentaire tant que les toxines en cause n'ont pas été éliminées du tube digestif.

- Patients chez lesquels on soupçonne un abdomen aigu (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguës).
- Patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une maladie chronique obstruant les voies respiratoires ou un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, ayant des taux sanguins élevés de dioxyde de carbone ou présentant un cœur pulmonaire.
- Patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs.
- Patients présentant une dépression grave du système nerveux central (SNC), une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne, ou un traumatisme crânien.
- Patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou qui ont pris un tel médicament au cours des 14 jours précédents).

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

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Toxicomanie, abus et mauvais usage

pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mauvais usage liés aux opioïdes qui peuvent entraîner un surdosage et provoquer la mort. Il faut évaluer le risque pour chaque patient avant de prescrire pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE et surveiller régulièrement tous les patients afin de déceler l'apparition de ces comportements ou de ces affections (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE doit être entreposé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou le mauvais usage.

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

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, peut survenir avec l'administration de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE. Les nourrissons exposés *in utero* ou par le lait maternel risquent de subir une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital après l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement au début du traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE ou après une augmentation de la dose. De plus, il faut informer les patients des risques associés à la prise d'opioïdes, y compris celui d'un surdosage mortel.

Des décès ont été signalés au début d'un traitement par la méthadone pour la dépendance aux opioïdes. Dans certains cas, des interactions médicamenteuses avec d'autres substances, licites et illicites, ont été soupçonnées. Toutefois, dans d'autres cas, les décès semblent avoir été causés par les effets respiratoires ou cardiaques de la méthadone et une augmentation trop rapide de la dose, sans tenir compte de l'accumulation de la méthadone au fil du temps. Il est essentiel de comprendre les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone et de faire preuve de vigilance au début

du traitement et au cours d'un ajustement de la dose (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les patients doivent aussi être sérieusement mis en garde contre l'automédication avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) au début d'un traitement par la méthadone.

La dépression respiratoire est le principal risque associé à l'administration de chlorhydrate de méthadone. Le pic des effets dépresseurs de la méthadone sur la respiration est habituellement différé. Cette caractéristique peut contribuer à un surdosage iatrogène, surtout au début du traitement et au cours d'un ajustement de la dose.

#### Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie grave (torsades de pointes) ont été observés pendant la prise de méthadone. La plupart des cas surviennent chez les patients prenant de la méthadone à forte dose, plusieurs fois par jour, pour la prise en charge de leur douleur, mais certains ont été signalés chez des patients recevant les doses généralement administrées dans le cadre d'un traitement d'entretien pour la toxicomanie aux opioïdes.

#### Exposition accidentelle

Même l'ingestion accidentelle d'une seule dose de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, surtout par un enfant, peut entraîner un surdosage mortel de chlorhydrate de méthadone (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### Syndrome d'abstinence néonatale associée aux opioïdes

L'utilisation prolongée de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE pendant la grossesse peut entraîner un syndrome d'abstinence néonatale associée aux opioïdes qui peut mettre la vie en danger (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE doit être évitée, car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

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

- On ne doit prescrire pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE en association avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC qu'aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Un suivi des patients est nécessaire pour surveiller les signes et symptômes d'une dépression respiratoire et d'une sédation.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

Il existe d'importantes différences entre la méthadone et plusieurs autres agonistes des récepteurs opioïdes. Les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone, combinées à des différences importantes entre les patients en ce qui a trait à son absorption, son métabolisme et sa puissance analgésique relative, exigent qu'elle soit prescrite avec prudence et de façon très individuelle. **Il faut être très vigilant au moment d'amorcer le traitement, de passer d'un opioïde à un autre et d'ajuster la dose.**

La complexité qui entoure la détermination de la dose de méthadone peut contribuer à un surdosage iatrogène, surtout au début du traitement et au cours d'un ajustement de la dose. **Même le patient qui présente un degré élevé de « tolérance aux opioïdes » peut être sujet à un surdosage avec la méthadone, iatrogène ou autre. Des décès ont été signalés lors du passage à la méthadone après une administration chronique à forte dose d'un autre agoniste des récepteurs opioïdes et au début du traitement de la toxicomanie par la méthadone chez des sujets qui ont précédemment abusé d'autres agonistes à forte dose.**

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

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

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

#### **Patients ne recevant pas d'opioïdes au début du traitement par la méthadone**

Les premières doses doivent être moins élevées chez les patients pour lesquels on estime que la tolérance sera faible au début du traitement. On doit envisager qu'il y ait une perte de tolérance chez tout patient qui n'a pas pris un opioïde depuis plus de cinq jours. Les premières doses ne doivent pas être établies selon la réponse aux traitements précédents ou les montants dépensés quotidiennement pour la consommation de substances illicites.

#### **Traitements de substitution à la méthadone : traitements d'entretien ou de désintoxication**

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

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

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

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

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



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

La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique du patient (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique du patient (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Personnes âgées**

La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique du patient (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Population particulière, Personnes âgées](#)).

### **Ajustement ou réduction de la dose**

L'administration chronique d'opioïdes, y compris pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, a tendance à entraîner une dépendance physique, avec ou sans dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent survenir après un arrêt brusque du traitement. Les symptômes sont, entre autres : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, difficulté à dormir, augmentation inhabituelle de la sudation, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

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

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

## **4.4 Administration**

**DOSE HABITUELLE CHEZ L'ADULTE** : la dose doit être établie par le médecin; elle peut être diluée dans de l'eau ou un autre liquide avant l'administration orale.

pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. Il ne faut pas utiliser pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE devant les enfants, car ils pourraient faire les mêmes gestes par imitation.

#### 4.5 Dose oubliée

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

### 5 SURDOSAGE

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

#### Signes et symptômes

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

Les autres effets indésirables importants signalés lors d'un surdosage (aigu ou chronique) avec la méthadone comprennent une perte auditive sensorielle subite, une leucoencéphalopathie toxique, une rhabdomyolyse évoluant vers une insuffisance rénale, le syndrome sérotoninergique et une 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 assistée ou contrôlée. Si une personne non toxicomane a pris une forte dose de méthadone, on peut lui administrer un antagoniste des opioïdes afin de contrer une dépression respiratoire éventuellement mortelle. **Le médecin doit toutefois se rappeler que les effets déresseurs de la méthadone sont de longue durée (de 36 à 48 heures), alors que les effets des antagonistes des opioïdes sont de beaucoup plus courte durée (de 1 à 3 heures).** Il faut donc mettre le patient sous surveillance continue afin de déceler la réapparition de la dépression respiratoire et d'administrer au besoin de nouvelles doses de l'antagoniste des opioïdes.

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

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ETEMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique /concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Concentré oral à saveur de cerise, 10 mg/mL  Concentré oral, sans colorant, sans sucre, sans arôme 10 mg/mL	pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE contient : acide citrique anhydre, arôme naturel et artificiel de cerise, citrate de sodium dihydraté, D&C rouge n° 33, eau purifiée, FD&C rouge n° 40, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, poloxamère 407, propylèneglycol et sucrose.  pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE (sans sucre) contient : acide citrique anhydre, benzoate de sodium et eau purifiée.

**pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE** (concentré à prise orale de chlorhydrate de méthadone) à 10 mg par mL est fourni sous forme d'un concentré liquide rouge aromatisé à la cerise.

**pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE** sans sucre (concentré à prise orale de chlorhydrate de méthadone) à 10 mg par mL est fourni sous forme d'un concentré liquide sans colorant, sans sucre et non aromatisé.

### Conditionnement :

pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE et pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE (sans sucre) sont offerts en bouteille de 1000 mL.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE et pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE sans sucre s'administrent par voie orale uniquement. Ne pas injecter la préparation. Il est recommandé de délivrer pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE et pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE sans sucre dans des contenants à l'épreuve des enfants et de conserver ce médicament hors de la portée des enfants afin de prévenir toute ingestion accidentelle.

---

**Le chlorhydrate de méthadone, un opioïde synthétique, est une substance contrôlée (Classification N) par la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances (LRCDAS)*.**

**On doit aviser les patients de ne pas donner pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE (chlorhydrate de méthadone) à quiconque et qu'il revient au patient à qui il a été prescrit uniquement, car un usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort.**

**pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE doit être entreposé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou le mauvais usage.**

**pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE ne doit être prescrit que par des personnes qualifiées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, et dans la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire, y compris dans l'utilisation d'antagonistes des opioïdes.**

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, car cela peut augmenter le risque de subir des effets indésirables graves, y compris la mort.

### Abus et mauvais usage

Comme tous les opioïdes, pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est un médicament susceptible d'être utilisé de manière abusive ou de faire l'objet d'un mauvais usage, pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Par conséquent, pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE doit être prescrit et utilisé avec prudence. En outre, l'abus de drogues administrées par voie parentérale est souvent associé à la transmission de maladies infectieuses comme l'hépatite et le VIH.

Il faut évaluer les risques cliniques d'abus ou de toxicomanie liés aux opioïdes avant de prescrire pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE à un patient. Tous les patients traités par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler les signes d'abus et de mauvais usage.

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

**La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  qui présente un risque d'abus semblable à celui de la morphine et d'autres agonistes des récepteurs opioïdes; elle fait partie des substances contrôlées de l'annexe I de la LRCDas. La méthadone, tout comme la morphine et d'autres opioïdes, peut être toxicomanogène et faire l'objet de détournement.**

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

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

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

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

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

La présente dose de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE administrée aux patients suivant un traitement d'entretien pour une dépendance aux opioïdes et présentant un traumatisme physique, de la douleur postopératoire ou une autre douleur aiguë ne leur procurera pas une analgésie suffisante. Il faudra administrer des médicaments analgésiques, y compris des opioïdes, à des doses qui seraient indiquées pour traiter les patients affectés des mêmes douleurs, mais qui ne sont pas traités par la méthadone. Étant donné la tolérance aux opioïdes provoquée par la méthadone, l'administration d'opioïdes contre la douleur aiguë chez le patient traité par la méthadone doit souvent se faire à des doses plus fortes et/ou plus fréquentes que chez le patient ne présentant pas une telle tolérance.

### **Syndrome d'abstinence néonatale (SAN) associée aux opioïdes :**

L'enfant né d'une mère qui présente une dépendance à la méthadone et/ou à d'autres opioïdes aura besoin de soins particuliers. Les nouveau-nés qui ont été exposés aux opioïdes *in utero* au cours des quatre semaines précédant l'accouchement peuvent présenter une dépendance et doivent faire l'objet d'une observation attentive pour déceler tout symptôme de sevrage pendant au moins deux semaines. Le syndrome d'abstinence néonatale associée aux opioïdes, contrairement au syndrome d'abstinence associée aux opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger.

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

Le lien entre la dose maternelle de méthadone et la survenue du SAN associée aux opioïdes n'a pas été clairement établi jusqu'à présent, car les résultats observés sont contradictoires. Certaines études démontrent l'existence d'un tel lien, alors que d'autres, non. De plus, il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur la prise en charge appropriée du syndrome d'abstinence néonatale associée aux opioïdes.

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

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

## **Carcinogénèse et mutagénèse**

Voir la section [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **Appareil cardiovasculaire**

Ces renseignements ont pour but d'aviser les prescripteurs d'évaluer minutieusement les risques et les bienfaits du traitement par la méthadone. L'objectif n'est pas de décourager l'usage approprié de la méthadone chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiaque.

Des études de laboratoire *in vivo* et *in vitro* ont démontré que la méthadone inhibe les canaux potassiques cardiaques et allonge l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie grave (torsades de pointes) ont été observés pendant la prise de méthadone. Ces cas semblent plus fréquents, entre autres, lors de la prise de fortes doses (> 200 mg/jour). Bien que la plupart des cas surviennent chez les patients prenant de la méthadone à forte dose, plusieurs fois par jour, pour la prise en charge de leur douleur, certains ont été signalés chez des patients recevant les doses généralement administrées dans le cadre d'un traitement d'entretien pour la toxicomanie aux opioïdes. Dans la plupart des cas survenus aux doses d'entretien habituelles, il a été observé que l'administration de médicaments concomitants ou la présence d'affections cliniques, comme l'hypokaliémie, ont pu contribuer à ces effets. Cependant, les données tendent fortement à démontrer que la méthadone peut produire des effets indésirables sur la conduction cardiaque chez certains patients.

Des précautions particulières s'imposent lorsque la méthadone est administrée chez les patients déjà à risque de développer un allongement de l'intervalle QT (p. ex., en présence d'hypertrophie cardiaque, de prise concomitante de diurétiques, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie). Une surveillance étroite s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'anomalies de la conduction cardiaque ou qui prennent des médicaments qui affectent la conduction cardiaque, ainsi que chez ceux dont les antécédents ou l'examen physique laissent présager un risque accru de dysrythmie. Un allongement de l'intervalle QT a également été signalé chez des patients n'ayant pas d'antécédents de troubles cardiaques et qui avaient reçu de fortes doses de méthadone. La survenue de l'allongement de l'intervalle QT pendant un traitement par la méthadone commande l'évaluation des facteurs de risque modifiables, comme la prise concomitante de médicaments agissant sur le cœur, pouvant provoquer des anomalies électrolytiques ou pouvant inhiber le métabolisme de la méthadone.

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

L'administration de méthadone chez les patients présentant déjà un allongement de l'intervalle QT n'a pas fait l'objet d'études systématiques. Il faut soupeser les risques

éventuels de l'utilisation de la méthadone en regard de la morbidité et de la mortalité associées à une toxicomanie aux opioïdes.

Il faut évaluer 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 jugés à risque, il faut procéder à une surveillance étroite des paramètres cardiovasculaires, y compris de l'intervalle QT et du rythme cardiaque.

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

Les patients ambulatoires doivent être avertis que pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, tout comme les autres opioïdes, peut provoquer une hypotension orthostatique.

Il faut éviter d'administrer pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE aux patients présentant un choc circulatoire, car ce médicament peut causer une vasodilatation pouvant réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

### **Dépendance/tolérance**

Comme avec les autres opioïdes, l'administration répétée de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE peut entraîner une tolérance et une dépendance physique, et pose un risque de dépendance psychologique.

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

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



## [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique](#)

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

pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE peut altérer les capacités mentales ou physiques nécessaires pour accomplir certaines tâches potentiellement dangereuses, comme conduire un véhicule ou utiliser des machines. Les patients doivent en être avertis comme il se doit. Ils doivent également être avertis des effets combinés de la méthadone administrée avec d'autres déprimeurs du SNC, notamment les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs ou les hypnotiques, et l'alcool.

### **Système endocrinien et 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 hypotension. Si l'on soupçonne une insuffisance surrénalienne, il faut confirmer le diagnostic dès que possible au moyen d'épreuves de laboratoire. Si l'insuffisance surrénalienne est confirmée, il faut la traiter par l'administration de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Il faut sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce que la fonction surrénalienne soit rétablie.

L'administration d'autres opioïdes peut être tentée, car des cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne ont été signalés. Les renseignements disponibles ne permettent pas de déterminer si certains opioïdes sont plus susceptibles que d'autres de causer une insuffisance surrénalienne.

### **Système gastro-intestinal**

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

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

La méthadone est métabolisée par le foie; en présence d'insuffisance hépatique, le médicament risque de s'accumuler après l'administration de doses répétées. L'utilisation concentré oral de chlorhydrate de méthadone chez les patients ayant une insuffisance hépatique n'a pas fait l'objet d'études approfondies (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Il faut agir avec prudence, car la méthadone peut précipiter une encéphalopathie portosystémique

chez les patients qui présentent une atteinte hépatique grave.

Comme les autres opioïdes, la méthadone peut causer une constipation problématique qui est particulièrement dangereuse chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Il faut donc prendre des mesures rapidement pour éviter la constipation.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

La méthadone peut modifier les résultats des tests de grossesse urinaires.

### **Système nerveux**

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

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

Les patients et les soignants doivent être avisés des risques de dépression respiratoire et

de sédation lorsque pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est administré avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). On doit informer les patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de la machinerie lourde avant que les effets de l'administration concomitante de la benzodiazépine ou de l'autre déprimeur du SNC aient été déterminés. Il faut dépister les patients présentant un risque de troubles liés à l'utilisation de substances, y compris l'abus et le mauvais usage des opioïdes, et les avertir du risque de surdosage et de mort associés à la prise d'autres déprimeurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATION ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela pourrait augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

**Toxicité/Syndrome sérotoninergique** : la toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle. Des cas ont été signalés avec la méthadone, y compris pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATION, particulièrement lorsqu'elle est administrée en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

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

Si l'administration concomitante de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE et d'agents sérotoninergiques est justifiée sur le plan clinique, on doit surveiller attentivement le patient, plus particulièrement au début du traitement et en cas d'augmentation de la dose (voir

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, l'arrêt des agents sérotoninergiques doit être envisagé.

## **Psychiatrie**

Comme la méthadone administrée en dose d'entretien régulière n'a pas d'effet tranquilisant chez le patient qui a acquis une tolérance, celui-ci réagira aux difficultés de la vie et au stress en présentant les mêmes symptômes d'anxiété qu'une personne normale. Le médecin ne doit pas confondre ces symptômes avec ceux d'une abstinence aux opioïdes et ne doit pas tenter de calmer l'anxiété en augmentant la dose de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE. L'action de la méthadone dans le traitement d'entretien se limite à la prise en charge des symptômes de sevrage des opioïdes et est sans effet sur l'anxiété générale.

## **Fonction rénale**

L'utilisation de METHADOSE chez les patients ayant une insuffisance rénale n'a pas fait l'objet d'études approfondies (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)).

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

## **Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

Le traitement par la méthadone peut diminuer les fonctions de reproduction chez les patients de sexe masculin. Des diminutions du volume des éjaculats et des sécrétions des vésicules séminales et de la prostate ont été signalées chez les patients traités par la méthadone. En outre, une réduction des taux sériques de testostérone et de la motilité des spermatozoïdes, ainsi que des anomalies morphologiques des spermatozoïdes, ont été signalées.

L'administration prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou une infertilité (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience observée après la mise en marché](#)).

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

## **Appareil respiratoire**

**Dépression respiratoire** : on a signalé des cas de dépression respiratoire grave, mettant la vie

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

Bien qu'une dépression respiratoire grave, mettant la vie en danger ou mortelle puisse survenir à n'importe quel moment pendant l'utilisation de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, le risque est plus grand au début du traitement ou après une augmentation de la dose. On doit surveiller étroitement les patients afin de déceler les signes de dépression respiratoire au début du traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE ou après une augmentation de la dose.

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

**Le pic des effets dépressifs de la méthadone sur la respiration est habituellement différé à la suite de l'administration. Ces caractéristiques peuvent contribuer à un surdosage iatrogène, surtout au début du traitement et au cours d'un ajustement de la dose.**

**Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique :** il faut surveiller les patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire, ainsi que les patients présentant une baisse importante de la réserve respiratoire, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au début du traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE et au cours d'un ajustement de la dose, car, chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE peuvent réduire l'activité respiratoire jusqu'à entraîner de l'apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. L'utilisation de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une maladie chronique obstruant les voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Apnée du sommeil :** les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil comme les syndromes des apnées du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS] et l'hypoxie [y compris l'hypoxie du sommeil]) (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS proportionnellement à la dose administrée. Il faut évaluer les patients de façon continue pour déceler l'apparition d'une nouvelle apnée du sommeil ou une aggravation d'une apnée du sommeil existante. On doit envisager de réduire ou d'arrêter

le traitement par les opioïdes chez ces patients en utilisant les meilleures pratiques pour diminuer graduellement la dose d'opioïdes administrée (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 7.1 Populations particulières

**Groupes à risque particuliers :** il faut administrer pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et de toxicomanie et à une dose réduite chez les patients affaiblis ou présentant une grave altération de la fonction pulmonaire, la maladie d'Addison, une hypothyroïdie, un myxoédème, une psychose toxique, une hypertrophie prostatique ou un rétrécissement de l'urètre.

### Sexe

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

#### 7.1.1 Femmes enceintes

Bien que la méthadone traverse la barrière placentaire, aucune étude sur la reproduction chez l'humain n'a été menée.

Il incombe au médecin de s'assurer que ses patientes enceintes sont pleinement informées des risques auxquels l'utilisation de méthadone, ou l'interruption du traitement par la méthadone, les expose, elle ou leur enfant à naître. Le traitement des patientes enceintes doit être assuré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la toxicomanie aux opioïdes chez cette population de patients.

La consommation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome d'abstinence néonatale associée aux opioïdes, contrairement au syndrome d'abstinence associée aux opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

### Grossesse :

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

D'après une analyse rétrospective portant sur 101 femmes enceintes présentant une dépendance aux opioïdes et hospitalisées pour une désintoxication à la méthadone, aucun risque accru de fausse-couche au 2<sup>e</sup> trimestre ni d'accouchement prématuré au 3<sup>e</sup> trimestre n'a été observé chez celles-ci.

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

Plusieurs études tendent à démontrer que chez les bébés nés de mères présentant une toxicomanie aux opioïdes et ayant reçu de la méthadone pendant une partie ou la totalité de leur grossesse, le poids fœtal, de même que le poids, la taille et/ou le périmètre crânien à la naissance étaient inférieurs à ceux des bébés témoins. Ce retard de croissance ne semble pas persister jusqu'à l'enfance.

Les données chez l'animal nous renseignent davantage sur les éventuels risques de la méthadone ([TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

#### **Périnatalité :**

Des études ont montré que l'exposition à la méthadone est associée à une augmentation du risque que le bébé soit très prématuré (moins de 32 semaines de gestation), qu'il ait une petite taille pour son âge gestationnel (inférieure au 10<sup>e</sup> percentile), qu'il soit admis au service de néonatalité et qu'il reçoive un diagnostic d'anomalie congénitale majeure. Une augmentation de la dose de méthadone administrée à la mère pourrait être associée à une augmentation proportionnelle du risque que le bébé naisse avant terme, qu'il présente un retard symétrique de croissance, que son séjour à l'hôpital soit prolongé et qu'il souffre d'un syndrome d'abstinence néonatale nécessitant un traitement.

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

Les données divergent en ce qui a trait à la fréquence accrue du syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN) chez les bébés nés de mères ayant reçu de la méthadone pendant leur grossesse.

Des études ont montré que l'exposition aux opioïdes *in utero* a un effet sur le développement du cerveau et de l'appareil de la vision. On a observé de faibles rendements aux tests de la fonction cognitive ainsi que des anomalies neurodéveloppementales lors de certaines études, mais pas toutes. Les enfants ont également présenté des déficits légers, mais persistants, lors des tests de psychométrie et du comportement. On ne sait pas si ces différences sont attribuables aux effets directs de l'exposition à la méthadone *in utero*, à des effets indirects reliés aux facteurs de risque génétiques et environnementaux ou aux conséquences d'une naissance prématurée.

Des études publiées chez l'animal donnent à penser que l'exposition périnatale aux

opioïdes, y compris la méthadone, peut altérer le développement neuronal et comportemental de la progéniture. Chez le rat, une telle exposition a été associée à des altérations de la capacité d'apprentissage, de l'activité motrice, de la régulation thermique, de la réponse nociceptive et de la sensibilité à d'autres médicaments. D'autres données chez l'animal témoignent des modifications neurochimiques cérébrales des petits auxquels on avait administré de la méthadone; lesquelles touchaient entre autres les systèmes cholinergique, dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique. Des données publiées provenant d'études chez l'animal ont signalé une augmentation du taux de mortalité néonatale et des différences importantes dans les résultats des tests comportementaux chez la progéniture de rats mâles auxquels on avait administré de la méthadone avant l'accouplement. Des études mécanistes sur ce modèle de rat tendent à démontrer que les effets de la méthadone « paternelle » sur le développement de la progéniture sont causés par une diminution de la production de testostérone, diminution qui a été signalée chez des hommes soumis à un traitement d'entretien par la méthadone.

### **Anomalies ophtalmiques :**

Les nourrissons nés de mères toxicomanes ayant reçu de la méthadone pendant la grossesse courent le risque de développer une variété de troubles visuels dont les causes sous-jacentes n'ont pas été établies. Les anomalies ophtalmiques observées comprennent : acuité visuelle altérée, nystagmus, retard de la maturation de la vision, strabisme, trouble de la réfraction oculaire et déficience visuelle d'origine cérébrale. Les nourrissons présentant un syndrome d'abstinence néonatale suffisamment grave pour nécessiter une pharmacothérapie pourraient courir un risque accru de nystagmus. Des retards de développement de la vision ont également été signalés. L'exposition aux opioïdes (y compris la méthadone) pendant la gestation pourrait entraîner une altération permanente de la vision et un nystagmus.

### **Travail, accouchement et femmes qui allaitent :**

Comme c'est le cas avec tous les opioïdes, l'administration de ce produit à la mère peu de temps avant l'accouchement peut entraîner un certain degré de dépression respiratoire chez le nourrisson, surtout si la dose est forte. Il faut avoir libre accès à de la naloxone, une substance qui contre les effets des opioïdes, si l'on utilise pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE chez cette population.

L'utilisation de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est déconseillée pour l'analgésie obstétricale, car sa longue durée d'action augmente le risque de dépression respiratoire du nourrisson. Les narcotiques possédant à la fois des propriétés agonistes et antagonistes ne doivent pas servir à soulager la douleur pendant le travail chez les patientes recevant un traitement chronique par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, car ils peuvent précipiter l'apparition d'un sevrage aigu.

### **7.1.2 Allaitement**

La méthadone est excrétée dans le lait maternel. Il faut faire preuve de prudence quand



pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est administré à une femme qui allaite. De rares cas de sédation, de dépression respiratoire et de décès ont été signalés chez les nourrissons exposés à la méthadone par le lait maternel.

Les risques et les bienfaits de l'allaitement lors d'un traitement d'entretien par la méthadone devraient être évalués par la patiente et le médecin conjointement. Il doit être clair pour la patiente qui souhaite allaiter qu'elle ne doit prendre aucune substance illicite ni aucun autre médicament qui n'est pas prescrit par son professionnel de la santé pendant l'allaitement. Elle doit comprendre dans quelle mesure l'usage d'autres substances peut augmenter les risques chez le nourrisson, au-delà des risques associés à pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE.

Des renseignements spécifiques doivent être donnés aux mères qui prennent pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE pour leur apprendre à identifier la dépression respiratoire et la sédation chez leurs nourrissons. Elles doivent savoir quand communiquer avec un professionnel de la santé ou obtenir sans délai des soins médicaux.

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

Les femmes qui commencent un traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, peu importe l'indication, et qui allaitent déjà leur bébé doivent être avisées de sevrer leur bébé graduellement pour prévenir les symptômes de sevrage du nouveau-né.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité concentré oral de chlorhydrate de méthadone n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Qu'elle soit accidentelle ou délibérée, son ingestion par un enfant constitue une urgence médicale qui peut entraîner la mort. On doit aviser les patients qui ont des doses à emporter à domicile de conserver pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE en lieu sûr et hors de la portée et de la vue des enfants, et de jeter le médicament non utilisé de façon à ce que personne d'autre que le patient auquel il a été prescrit initialement ne vienne en contact avec le produit.

#### 7.1.4 Personnes âgées

En général, il faut déterminer avec prudence la dose à administrer au patient âgé. Il convient habituellement d'amorcer le traitement à la dose efficace la plus faible, de façon à tenir compte de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et des autres traitements médicamenteux (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du concentré oral de chlorhydrate de méthadone sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments.

Les principaux risques associés aux opioïdes comprennent la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

#### **Sevrage de l'héroïne :**

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

#### **Administration initiale :**

La posologie initiale de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE doit être ajustée soigneusement en fonction des réactions du patient. Une augmentation trop rapide de la dose par rapport à la sensibilité du patient risque de causer des effets indésirables.

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

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

Pendant un traitement prolongé par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, comme c'est le cas dans un programme de traitement d'entretien par la méthadone, on observe habituellement la disparition lente, mais progressive des effets secondaires sur une période de plusieurs semaines. Cependant, la constipation et la sudation persistent fréquemment.

Les effets indésirables les plus souvent observés comprennent la sensation de tête légère, les étourdissements, la sédation, les nausées, les vomissements, la constipation et la sudation.

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

**Effets indésirables du médicament**

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

**Troubles oculaires :** troubles visuels

**Troubles gastro-intestinaux :** constipation, douleur abdominale, glossite, nausées, sécheresse de la bouche, vomissements

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

**Troubles hépatobiliaires :** colique biliaire

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

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

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

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

**Troubles rénaux et urinaires** : effet antidiurétique, miction intermittente, rétention urinaire

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

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

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

#### **Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux**

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

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours de l'utilisation post-commercialisation concentré oral de chlorhydrate de méthadone.

**Troubles endocriniens** : déficit androgénique

L'administration chronique d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ce qui entraînerait un déficit androgénique pouvant se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. On ignore si les opioïdes jouent un rôle causal dans l'apparition du syndrome clinique d'hypogonadisme, car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et associés au mode de vie susceptibles de modifier les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été adéquatement contrôlés dans les études réalisées jusqu'à présent. Les patients présentant les symptômes d'un déficit androgénique doivent subir des analyses de laboratoire.

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : hypoglycémie

**Troubles du système nerveux** : syndrome sérotoninergique

**Affections au cours de la grossesse, de l'accouchement et de la puerpéralité** : syndrome d'abstinence néonatale (SAN) associée aux opioïdes

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

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Dépresseurs du SNC
- IMAO
- Médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS)
- Agents potentiellement arythmogènes

(Voir [Interactions médicament-médicament](#)).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### Effets des médicaments inhibiteurs et inducteurs du CYP :

Des résultats d'études *in vitro* donnent à penser que la méthadone subit une N-déméthylation hépatique par les enzymes du cytochrome P450, principalement par CYP3A4, CYP2B6 et CYP2C19 et, dans une moindre mesure, CYP2C9 et CYP2D6. L'administration de la méthadone en concomitance avec des médicaments inducteurs de ces enzymes peut se traduire par une accélération de son métabolisme et la possibilité d'une diminution de ses effets, alors que son administration avec des inhibiteurs du CYP peut entraîner un ralentissement de son métabolisme et la potentialisation de ses effets. Bien que des médicaments antirétroviraux comme l'éfavirenz, le nelfinavir, la névirapine, le ritonavir et l'association de lopinavir et de ritonavir soient des inhibiteurs reconnus des CYP, il a été démontré que ces médicaments diminuent les concentrations plasmatiques de méthadone, en raison possiblement de leurs propriétés inductrices du CYP.

Par conséquent, il faut évaluer la possibilité d'interactions médicamenteuses lors de l'administration de méthadone en concomitance avec d'autres médicaments; les médecins devraient évaluer la réponse de chaque patient au traitement médicamenteux (voir aussi [Interactions médicament-plante médicinale](#)).

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

En raison de l'effet pharmacologique additif, l'administration concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., les autres opioïdes, les sédatifs ou les hypnotiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques, les tranquillisants, les relaxants musculaires, les anesthésiques généraux, les antipsychotiques, les phénothiazines, les neuroleptiques, les antihistaminiques, les antiémétiques et l'alcool) et de bêta-bloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de mort. On ne doit prescrire pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE en association avec ces médicaments qu'aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire. Un suivi étroit des patients est nécessaire pour déceler les signes et symptômes d'une dépression respiratoire et d'une sédation (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela pourrait augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux.

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

Des réactions graves et imprévisibles ont été observées lorsque des IMAO ont été administrés en concomitance avec des analgésiques opioïdes. Puisque l'innocuité de la méthadone n'a pas été établie dans ce cas, il n'est pas recommandé d'administrer ce produit chez les patients qui ont pris des IMAO au cours des 14 jours précédents. Cependant, si le traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est nécessaire chez ces patients, il faut réaliser un test de sensibilité en administrant des doses croissantes de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE sur une période de plusieurs heures tout en surveillant étroitement l'état du patient et ses signes vitaux (voir aussi [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Médicaments sérotoninergiques :**

Certains inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS – p. ex., la sertraline et la fluvoxamine) peuvent, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone et provoquer des effets opioïdes et/ou toxiques accrus.

L'administration de la méthadone en concomitance avec un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on prescrit tout agent connu pour allonger l'intervalle QT pendant un traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE. Des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir lors de l'administration concomitante de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE et d'agents potentiellement arythmogènes, comme les antiarythmiques de classe I et III, certains neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs des canaux calciques.

Il faut également faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE 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.

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

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

Antagonistes des opioïdes :

La naloxone et la naltrexone antagonisent les effets analgésiques et les effets dépresseurs sur le SNC et la respiration de la méthadone et peuvent précipiter l'apparition de symptômes de sevrage (voir [SURDOSAGE](#)). De façon semblable, la buprénorphine et la pentazocine peuvent précipiter l'apparition de symptômes de sevrage.

**pH urinaire**

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

Autres

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

**9.3 Interactions médicament-comportement**

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE peut altérer les capacités mentales ou physiques nécessaires pour accomplir certaines tâches potentiellement dangereuses, comme conduire un véhicule ou utiliser des machines (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

**Tableau 1 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la 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 pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone et en accroître les effets opioïdes ou toxiques.
ISRS, IRSN, antidépresseurs tricycliques, IMAO (y compris le linézolide et le lebleu 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.
Alcool et autres dépresseurs du SNC	É	↑ Méthadone	Ils peuvent augmenter les effets dépresseurs généraux de la méthadone quand ils sont pris en concomitance.



Agents potentiellement arythmogènes	T, É	↑Méthadone	<p>Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on prescrit tout agent connu pour allonger l'intervalle QT pendant un traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE.</p> <p>Des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir lors de l'administration concomitante de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE 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 pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE 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.</p> <p>S'il faut amorcer 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
			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.
Association lopinavir et 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 du récepteur H2 de l'histamine comme la cimétidine	T	↑ Méthadone	Ils peuvent diminuer la liaison aux protéines de la méthadone, ce qui se traduit par une augmentation de l'effet narcotique.
Délavirdine	T	↑ Méthadone	La posologie de la méthadone peut devoir être réduite lors de l'administration concomitante de délavirdine.
Rifampicine	É	↓ Méthadone	L'administration concomitante de rifampicine peut entraîner une diminution 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 de la sédation, de la 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 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 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 précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage.
Primidone	T	↓Méthadone	Elle induit le métabolisme de la méthadone, risquant ainsi 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 renversant les mécanismes de ralentissement de la vidange gastrique qui sont associés aux opioïdes. Inversement, la méthadone peut antagoniser les effets de la dompéridone et du métoclopramide sur l'activité gastro-intestinale.
Méthadone	T	↓Ciprofloxacine	On peut observer une diminution des concentrations sériques de ciprofloxacine.
Méthadone	É	↓Didanosine ↓Stavudine	Des données expérimentales ont démontré que la méthadone diminue l'aire sous 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.

		↓Dompéridon e 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

Les études de pharmacocinétique montrent que l'ingestion concomitante de jus de pamplemousse peut causer une légère augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone. La portée clinique de ce phénomène est inconnue.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

### Millepertuis

L'administration de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE en concomitance avec d'autres inducteurs du CYP3A4 peut entraîner des symptômes de sevrage.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

### Tests de grossesse

La méthadone peut modifier les résultats des tests de grossesse urinaires.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes qui a une activité prédominante sur le récepteur  $\mu$ . Le pouvoir analgésique du mélange racémique est presque entièrement imputable à l'énantiomère lévogyre qui est au moins dix fois plus puissant comme analgésique que l'énantiomère dextrogyre. Les effets de dépression respiratoire de l'énantiomère dextrogyre sont peu importants, contrairement à ses effets antitussifs. La méthadone a aussi certains effets agonistes sur les récepteurs opioïdes  $\kappa$  et  $\sigma$ . Ces effets entraînent une analgésie, une dépression respiratoire, une suppression 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<sub>3</sub> 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. On a démontré une tolérance croisée entre la morphine et la méthadone 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). On ne sait pas si l'antagonisme du récepteur NMDA joue un rôle dans l'efficacité de la méthadone. On a 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  $\mu$ M) que l'héroïne ( $CI_{50}$  de 427  $\mu$ M) pour inhiber hERG.

### Système nerveux central :

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

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

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

### Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses :

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

des élévations passagères de la concentration sérique d'amylase.

#### **Système cardiovasculaire :**

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

#### **Système endocrinien :**

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

#### **Système immunitaire :**

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

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

La méthadone est l'un des opioïdes les plus liposolubles et elle est bien absorbée par voie gastro-intestinale. Après administration orale, la biodisponibilité de la méthadone se situe entre 36 et 100 % et sa concentration plasmatique maximale est obtenue 1 à 7,5 heures plus tard.

La pharmacocinétique de la méthadone en termes de proportionnalité des doses est inconnue. Cependant, après avoir administré des doses orales quotidiennes de 10 à 225 mg, la concentration plasmatique à l'équilibre variait de 65 à 630 ng/mL et la concentration maximale, de 124 à 1 255 ng/mL. Les effets de la nourriture sur la biodisponibilité de la méthadone n'ont pas été étudiés.

#### **Distribution**

La méthadone est soumise à un métabolisme de premier passage assez important. Elle se lie à l'albumine et à d'autres protéines plasmatiques ainsi qu'aux protéines tissulaires (probablement aux lipoprotéines), car les concentrations dans les poumons, le foie et les reins y sont beaucoup plus élevées que dans le sang. La méthadone est un membre à part de la classe des opioïdes dans le sens où elle se lie aux protéines tissulaires de façon importante et que le passage de certaines parties de ce compartiment vers le sang est assez lent. La méthadone est un médicament lipophile et son volume de distribution à l'état d'équilibre se situe entre 1,0 et 8,0 L/kg. Dans le plasma, la méthadone se lie principalement à 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-diphénylpyrrolidine (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 particulières et états pathologiques**

- **Enfants** : la pharmacocinétique concentré oral de chlorhydrate de méthadone n'a pas été établie chez l'enfant. Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre concentré oral de chlorhydrate de méthadone.
- **Personnes âgées** : la pharmacocinétique concentré oral de chlorhydrate de méthadone n'a pas été établie chez les personnes âgées.
- **Sexe** : la spécificité de la pharmacocinétique concentré oral de chlorhydrate de méthadone n'a pas été évaluée selon le sexe.
- **Race** : la spécificité de la pharmacocinétique concentré oral de chlorhydrate de méthadone n'a pas été évaluée selon la race.
- **Insuffisance hépatique** : la méthadone n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez l'insuffisant hépatique. La méthadone est métabolisée par voie hépatique; par conséquent, les insuffisants hépatiques sont à risque de présenter une accumulation de méthadone après plusieurs administrations (voir aussi [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).
- **Insuffisance rénale** : la méthadone n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La méthadone non métabolisée et ses métabolites sont excrétés dans l'urine à des degrés variables. La méthadone est un composé basique ( $pK_a = 9,2$ ) et le pH des voies urinaires peut modifier son élimination du plasma. Il a été démontré que l'acidification des urines augmente l'élimination rénale de la méthadone. La diurèse forcée, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse ou l'hémo perfusion au charbon n'ont pas montré d'effets bénéfiques dans l'élimination de la méthadone ou de ses métabolites.

- **Grossesse** : l'excrétion et l'élimination de la méthadone administrée par voie orale ont été évaluées chez une trentaine de patientes aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de leur grossesse. L'élimination de la méthadone a subi des modifications importantes pendant la grossesse. La clairance corporelle totale de la méthadone a été plus élevée pendant la grossesse qu'après l'accouchement, de même que chez des femmes non enceintes présentant une dépendance opioïde. La demi-vie terminale de la méthadone est réduite au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse. La réduction de la demi-vie plasmatique et l'augmentation de la clairance de la méthadone peuvent abaisser la concentration minimale du médicament pendant la grossesse, ce qui risque de provoquer l'apparition de symptômes de sevrage chez certaines femmes enceintes. Par conséquent, il se peut qu'on doive augmenter la dose ou écourter l'intervalle posologique chez la patiente recevant de la méthadone pendant la grossesse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Pendant la grossesse, la concentration plasmatique minimale de la méthadone est considérablement plus faible, la clairance plasmatique du médicament est plus élevée et sa demi-vie est plus courte qu'après l'accouchement. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose ou d'administrer les doses quotidiennes en prises fractionnées chez la femme enceinte traitée par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATION (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

On signale que comparativement aux femmes enceintes faisant usage de substances illicites, les femmes enceintes inscrites à un programme d'entretien par la méthadone reçoivent des soins prénataux bien mieux adaptés, ce qui entraîne une diminution importante de la survenue de complications obstétricales et fœtales, et de la morbidité et de la mortalité néonatale. Plusieurs facteurs compliquent l'interprétation des investigations menées chez les enfants nés de femmes qui ont pris de la méthadone durant leur grossesse, dont la prise concomitante de drogues illicites par la mère, divers facteurs inhérents à la mère (p. ex., état nutritionnel, présence d'une infection et situation psychosociale), des renseignements incomplets sur la posologie et la durée du traitement par la méthadone en cours de grossesse et le fait que l'exposition maternelle



commence le plus souvent après le premier trimestre de la grossesse. De manière générale, les études publiées comparaient les risques de la méthadone aux risques d'une toxicomanie non traitée ou à la grossesse sans dépendance.

- **Interactions médicamenteuses (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu](#))**

La méthadone subit une N-déméthylation hépatique par les isoformes du cytochrome P450, principalement par CYP3A4, CYP2B6 et CYP2C19 et, dans une moindre mesure, par CYP2C9 et CYP2D6. L'administration de la méthadone en concomitance avec des inducteurs de ces enzymes peut entraîner une accélération du métabolisme de la méthadone et, éventuellement, une diminution de ses effets. Inversement, son administration avec des inhibiteurs du CYP peut ralentir son métabolisme et potentialiser ses effets. La pharmacocinétique de la méthadone peut être imprévisible quand elle est administrée en concomitance avec des médicaments connus pour induire et inhiber les enzymes du CYP. Bien que des médicaments antirétroviraux comme l'éfavirenz, le nelfinavir, la névirapine, le ritonavir et l'association de lopinavir et de ritonavir soient des inhibiteurs reconnus de certains CYP, il a été démontré que ces médicaments diminuent les concentrations plasmatiques de méthadone, en raison possiblement de leurs propriétés inductrices du CYP. Par conséquent, il faut évaluer la possibilité d'interactions médicamenteuses lors de l'administration de méthadone en concomitance avec d'autres médicaments; les médecins devraient évaluer la réponse de chaque patient au traitement médicamenteux avant de modifier la posologie.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Délivrer dans des contenants hermétiques et protéger de la lumière. Entreposer à température ambiante (entre 15° et 30 °C).

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

**pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE ne doit jamais être jeté à la poubelle.** Il est recommandé d'avoir recours à un programme de récupération offert par les pharmacies pour mettre le médicament au rebut. Le concentré pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE inutilisé ou périmé doit être éliminé de manière appropriée dès qu'il n'est plus nécessaire pour éviter que d'autres personnes soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie. Il est possible de se procurer en pharmacie un contenant scellé muni d'un dispositif de sécurité à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour déchets biologiques dangereux ou une boîte à médicaments pouvant être verrouillée, dans l'éventualité où le médicament devrait être entreposé temporairement avant son élimination.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Délivrer dans des contenants hermétiques et protéger de la lumière.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

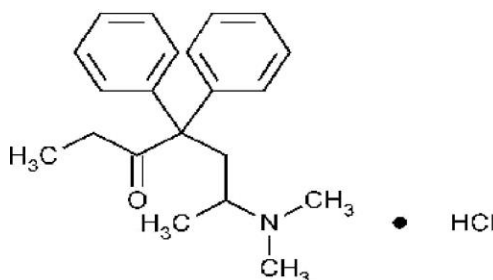
#### Substance pharmaceutique

**Nom propre :** Chlorhydrate de méthadone

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

**Formule moléculaire et masse moléculaire :** C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO · HCl, 345,91 g/mol

**Formule de structure :**



#### Propriétés physicochimiques :

**Description :** Le chlorhydrate de méthadone se présente sous forme de poudre blanche, cristalline inodore.

**Solubilité :** Le chlorhydrate de méthadone est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et le chloroforme, et pratiquement insoluble dans l'éther et la glycérine (Ph. Eur. et USP).

**Point de fusion :** 233-236°C (Ph.Eur.)

**pH :** la valeur du pH à une solution de chlorhydrate de méthadone à 1 % (m/V) est de 4,5 à 6,5, selon les recommandations de la monographie USP.

#### Rotation optique :

Le chlorhydrate de méthadone possède un centre chiral. La substance médicamenteuse est le racémate, comme garanti par l'essai de rotation optique selon la monographie Ph.Eur.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

Chez l'animal, la méthadone est 3 à 10 fois plus toxique que la morphine, suivant l'espèce étudiée, et 2 à 3 fois plus toxique que la mépéridine. Dans le cadre d'études comparatives de toxicité aiguë menées chez le rat, la méthadone s'est révélée environ 10, 6 et 25 fois plus toxique que la morphine, selon qu'elle est prise par voie orale, injectée par voie sous-cutanée ou administrée par voie intraveineuse, respectivement. L'énantiomère lévogyre de la méthadone, auquel est principalement imputable l'activité de sevrage du mélange racémique, a une toxicité semblable à celle que l'on observe avec la *d-l*-méthadone.

Le tableau suivant résume les données de toxicité aiguë de la *d-l*-méthadone chez le rat et les souris.

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

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

La morphine a entraîné une augmentation de la corticostérone et une suppression du système immunitaire. L'administration d'un traitement par la méthadone et la morphine à des souris a supprimé la phagocytose hépatique et splénique. Cependant, la réponse immunitaire aux infections parasitaires, bactériennes et fongiques est demeurée intacte après l'administration de la méthadone et, contrairement à la morphine, la phagocytose par les leucocytes périphériques, les monocytes périphériques et les macrophages alvéolaires n'a pas été

modifiée. L'exposition chronique à la morphine et à la méthadone a entraîné une tolérance et un fonctionnement normal des macrophages dérivés de monocytes humains dans les cultures, alors que le sevrage a causé une diminution de la fonction phagocytaire de manière semblable à celle d'une exposition aiguë aux opioïdes. L'activité phagocytaire des macrophages hépatiques (cellules de Kupffer) de souris femelles ayant reçu 30 mg/kg de méthadone toutes les six heures pendant cinq jours a montré une baisse allant jusqu'à 59 %; les modifications étant proportionnelles à la dose administrée. La capacité des macrophages spléniques résidents à phagocyter les globules rouges était diminuée de façon importante. Cependant, ces modifications immunologiques n'ont pas affecté la résistance de l'hôte aux bactéries.

### **Cancérogénicité :**

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

### **Génotoxicité :**

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

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

Les études sur la reproduction chez le rat n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Les études multi-générationnelles de toxicité sur la reproduction menées sur des rats mâles et

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

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

D'autres études chez l'animal ont rapporté que l'exposition périnatale aux opioïdes, dont la méthadone, altère le développement neuronal et comportemental de la progéniture. Chez le rat, une exposition périnatale à la méthadone a été associée à des altérations de la capacité d'apprentissage, de l'activité motrice, de la régulation thermique, de la réponse nociceptive et de la sensibilité aux médicaments. D'autres données chez l'animal témoignent des modifications neurochimiques cérébrales des petits auxquels on avait administré de la méthadone; lesquelles touchaient, entre autres, les systèmes cholinergique, dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique. D'autres études ont montré que l'administration de méthadone à des rats mâles pendant 21 à 32 jours avant l'accouplement avec des rates qui n'avaient jamais reçu de méthadone auparavant n'a pas produit d'effets indésirables, ce qui laisse croire qu'une administration de longue durée à des rats mâles a entraîné une tolérance à la toxicité développementale observée chez la progéniture. Des études mécanistes sur ce modèle de rat tendent à démontrer que les effets de la méthadone « paternelle » sur le développement de la progéniture sont causés par une diminution de la production de testostérone. Ces données chez l'animal reflètent les résultats cliniques signalant une diminution des taux de testostérone chez les hommes qui suivent un traitement d'entretien par la méthadone pour la prise en charge d'une toxicomanie aux opioïdes et chez les sujets

mâles qui reçoivent des opioïdes de façon chronique par voie intrarachidienne.

L'exposition maternelle (5 mg/kg) des rates à la *d-l*-méthadone durant leur gestation ou la lactation a entraîné une exposition périnatale, chez les ratons se traduisant par un poids et une taille corporels, un diamètre de la tête et un poids des organes réduits. L'administration périnatale de la méthadone chez le rat entraîne une dépendance, des retards développementaux, et une atteinte à la croissance du cerveau et au développement de la progéniture.

L'administration chronique de méthadone à des macaques de Buffon gravides a diminué de façon importante le poids des petits à la naissance. Chez les cobayes, l'administration de méthadone pendant la période prénatale a entraîné une diminution du poids et des symptômes de sevrage chez la progéniture. On a observé des modifications de la respiration associées à la morphine et à la méthadone chez les rejetons des cobayes; les effets de la morphine étaient de plus longue durée que la méthadone.

La méthadone ne semble pas avoir d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. Toutefois, l'administration de fortes doses a produit de tels effets chez le cobaye, le hamster et la souris. Une étude publiée chez des hamsters gravides a montré que l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 31 à 185 mg/kg de méthadone (l'exposition à une dose de 31 mg/kg équivaut à environ deux fois la dose orale quotidienne employée chez l'humain de 120 mg/jour, calculée en mg/m<sup>2</sup>) au 8<sup>e</sup> jour de la gestation a réduit le nombre de fœtus par portée et a augmenté le nombre de fœtus présentant des malformations telles que l'exencéphalie, le cranioschisis et d'« autres lésions variées ». La plupart des doses évaluées ont aussi causé la mort des mères. Au cours d'une autre étude menée sur des souris, l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 22 à 24 mg/kg de méthadone (exposition équivalant environ à la dose orale quotidienne employée chez l'humain de 120 mg/jour, calculée en mg/m<sup>2</sup>) au 9<sup>e</sup> jour de la gestation a également entraîné une exencéphalie chez 11 % des embryons. Cependant, aucun effet n'a été signalé chez les rates et les lapines ayant reçu des doses pouvant atteindre 40 mg/kg (exposition équivalant, respectivement, à environ 3 fois et 6 fois la dose orale quotidienne employée chez l'humain de 120 mg/jour, calculée en mg/m<sup>2</sup>) au cours du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour et du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation, respectivement.

## 17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1 METHADOSE (Concentré oral de chlorhydrate de méthadone (arôme de cerise solution), 10 mg/mL) et (Concentré oral de chlorhydrate de méthadone (sans colorant, sans sucre, non aromatisé solution) 10 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 255151, monographie de produit, Mallinckrodt Canada ULC. (JAN 13, 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

### **<sup>N</sup> pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE**

Concentré oral de chlorhydrate de méthadone (arôme de cerise)

Concentré oral de chlorhydrate de méthadone (sans colorant, sans sucre, non aromatisé)

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

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

- **Même si vous prenez pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE tel que prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvais usage liés aux opioïdes. Cela peut entraîner un surdosage et provoquer la mort.**
  
- **Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE. 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. Cela est moins susceptible de se produire si vous prenez le médicament selon les directives de votre professionnel de la santé. Puisque cet effet est de longue durée, les problèmes respiratoires peuvent survenir plusieurs heures après avoir pris votre dose. Les problèmes respiratoires sont plus susceptibles de survenir au début du traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE et lors de l'augmentation de la dose. Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence si vous présentez les signes et symptômes suivants :**
  - **difficulté à respirer, ou respiration lente ou superficielle;**
  - **battements cardiaques lents ou irréguliers;**
  - **somnolence grave;**
  - **froideur et moiteur de la peau;**
  - **sensation de faiblesse, étourdissement, confusion ou difficulté à penser, marcher ou parler normalement;**
  - **crise épileptique;**
  - **hallucinations.**

**Des effets secondaires dangereux et la mort peuvent survenir quand pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est pris avec de l'alcool ou avec d'autres médicaments qui peuvent causer de la somnolence comme les antidépresseurs, les antihistaminiques, les relaxants musculaires ou les médicaments qui facilitent le sommeil.**

**Chez certains patients, pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE peut causer des problèmes du rythme cardiaque qui peuvent, dans de rares cas, mettre la vie en danger. Les symptômes peuvent comprendre une faiblesse, des palpitations (sensation de rythme cardiaque rapide, plus fort ou irrégulier) ou l'évanouissement.**

- **Ne donnez jamais pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE à quiconque. Si quelqu'un d'autre que vous l'ingère, cette personne pourrait en mourir. Même une seule dose de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE prise par une personne à qui ce médicament n'a pas été prescrit peut entraîner un surdosage mortel. Ce risque est particulièrement présent chez les enfants.**
- **Si vous avez pris pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE lorsque vous étiez enceinte, que ce soit pendant une période courte ou longue, à petite ou à forte dose, votre bébé pourrait souffrir de symptômes de sevrage mettant sa vie en danger après la naissance. Ces symptômes peuvent se manifester dans les jours suivant la naissance et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :**
  - **changements dans la respiration (respiration faible, difficile ou rapide)**
  - **il est anormalement difficile à calmer**
  - **tremblements**
  - **selles plus abondantes, éternuements, bâillements, vomissements ou fièvre**

**Demandez de l'aide médicale immédiate pour votre enfant.**

- **Prendre pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut provoquer une profonde somnolence, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, un coma et la mort.**

### **Pourquoi pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est-il utilisé ?**

pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est utilisé, conjointement avec des services sociaux et médicaux appropriés, comme traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes. Seul un professionnel de la santé qualifié peut prescrire pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE. pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE doit être pris sous la surveillance quotidienne d'un professionnel de la santé.



### **Comment pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE agit-il ?**

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

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

### **Quels sont les ingrédients dans pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE?**

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de méthadone

Ingrédients non médicinaux :

- pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE contient : acide citrique anhydre, arôme naturel et artificiel de cerise, citrate de sodium dihydraté, D&C rouge n° 33, eau purifiée, FD&C rouge n° 40, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, poloxamère 407, propylène glycol et sucrose.
- pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE (sans sucre) contient : acide citrique anhydre, benzoate de sodium et eau purifiée.

### **pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Concentré oral, arôme de cerise : 10 mg/mL

Concentré oral, sans colorant, sans sucre, non aromatisé : 10 mg/mL

### **Ne prenez pas pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE si :**

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires 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;
- si vous êtes atteint d'une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire grave;
- si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- si vous souffrez d'hypotension;
- si vous souffrez ou avez souffert de dépression;
- si vous avez des problèmes au niveau des glandes thyroïde, surrénales ou de la prostate;
- si vous présentez une constipation grave ou chronique;
- si vous souffrez ou avez souffert d'hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- si vous souffrez de migraines;
- si vous allez subir une intervention chirurgicale programmée;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

**Autres mises en garde à connaître :**

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

**Grossesse, allaitement, travail et accouchement :** l'utilisation de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE pendant le travail et l'accouchement n'est pas recommandée. 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. pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE pourrait alors causer des problèmes respiratoires mettant en danger la vie de votre enfant à naître ou de votre nourrisson.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** évitez d'entreprendre des tâches qui demandent une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE sur vous. pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE peut causer :

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

Ces symptômes surviennent habituellement après la première dose et lorsqu'on augmente votre dose.

**Atteinte des glandes surrénales :** vous pourriez présenter une atteinte des glandes surrénales que l'on appelle « insuffisance surrénalienne ». Cela signifie que vos glandes

surrénales produisent des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que les suivants :

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

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

**Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) :** pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE peut causer une toxicité sérotoninergique, une affection rare, mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pourriez développer une toxicité sérotoninergique si vous prenez pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, tremblements, diarrhées, nausées, vomissements
- secousses musculaires, tremblements ou raideurs, réflexes exagérés, perte de la coordination
- accélération du rythme cardiaque, changements dans la pression artérielle
- confusion, agitation, nervosité, 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 libido (désir sexuel), à une dysfonction érectile ou à une infertilité.

- vous devez communiquer immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous ressentez des étourdissements, une sensation de tête légère, une faiblesse ou des palpitations (sensation de rythme cardiaque rapide, plus fort ou irrégulier) après avoir pris pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE;
- vous ne devez pas boire d'alcool ni prendre des médicaments qui causent de la somnolence ou donne lieu à une respiration ralentie ou superficielle (comme les somnifères ou les relaxants musculaires) quand vous prenez pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE;
- si vous devenez enceinte ou prévoyez le devenir, parlez avec votre professionnel de la santé des risques liés à la prise de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE pendant la grossesse, et à l'interruption du traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE;
- l'interruption du traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE peut causer le retour à l'utilisation abusive de narcotiques;

- si vous interrompez soudainement le traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage. Si vous et votre professionnel de la santé décidez d'interrompre la prise de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, envisagez de diminuer graduellement la dose plutôt que de cesser le traitement soudainement. Votre professionnel de la santé peut vous fournir un schéma posologique approprié;
- si vous êtes enceinte et que vous allaitez, parlez avec votre professionnel de la santé des bienfaits de l'allaitement maternel pendant l'administration de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE ainsi que des risques suivants :
  - votre bébé recevra une petite quantité de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE par le lait maternel.
  - votre bébé peut ressentir des symptômes de sevrage si vous cessez soudainement de l'allaiter.
  - parlez à votre professionnel de la santé de l'établissement d'un plan pour sevrer graduellement votre bébé.
  - vous ne devez pas boire d'alcool ni utiliser de substances qui créent une dépendance pendant que vous allaitez, car cela exposerait votre bébé à des risques supplémentaires.
  - au début du traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE ou lors d'une augmentation de la dose lorsque vous allaitez, vous devez observer attentivement votre bébé pour déceler des modifications dans son comportement ou son rythme respiratoire.

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

**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 alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE :**

- 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 pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, car cela peut entraîner :
  - une somnolence
  - une respiration inhabituellement lente ou faible
  - des effets secondaires graves
  - un surdosage mortel
- les autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur)
- les anesthésiques généraux (médicaments utilisés pendant une intervention chirurgicale)
- les benzodiazépines (médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété)
- les antidépresseurs (contre la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne** prenez **pas** pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE si vous prenez actuellement un

inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 derniers jours

- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves (comme la schizophrénie)
- les antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)
- les antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines (p.ex., les triptans)
- les antiépileptiques (utilisés pour traiter les crises épileptiques)
- les antirétroviraux (utilisés pour traiter le VIH)
- les antifongiques (utilisés pour traiter les infections causées par les champignons)
- les antibiotiques (utilisés pour traiter les infections causées par les bactéries)
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants, les antiarythmiques et les inhibiteurs des canaux calciques)
- le jus de pamplemousse
- le millepertuis

Assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé, votre dentiste, votre pharmacien et tout autre professionnel de la santé qui vous traite que vous prenez pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE.

### **Comment prendre pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE :**

#### **Dose de départ habituelle chez les adultes**

La posologie de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE varie d'un patient à l'autre selon l'utilisation et les symptômes. Prenez exactement les quantités prescrites par votre professionnel de la santé. La dose doit être ingérée en une seule prise, de préférence chaque jour à la même heure.

La dose de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE aura un effet de plus en plus prolongé au fur et à mesure que le traitement progresse.

Vous ne devez pas modifier votre dose de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE à moins d'en avoir discuté avec votre professionnel de la santé et que celui-ci recommande de la changer. La prise de doses supérieures est associée à un risque accru d'effets secondaires et de surdosage.

Si vous présentez des effets secondaires en raison du traitement par pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Si vous prenez pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas arrêter de le prendre soudainement.

Votre professionnel de la santé vous surveillera et vous aidera à réduire graduellement la prise de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE. Cela doit se faire graduellement, afin d'éviter des symptômes gênants, comme les suivants :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes d'estomac
- fréquence cardiaque rapide (tachycardie)
- difficulté à dormir
- augmentation inhabituelle de la transpiration
- fièvre inexplicquée
- faiblesse
- bâillements

En réduisant ou en cessant la prise d'opioïdes, vous deviendrez moins tolérant à ces médicaments. Si vous recommencez un traitement, il faudra le faire à la dose la plus faible. Vous pourriez subir un surdosage si vous recommencez à prendre pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter graduellement le traitement.

**Renouvellement de prescription de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE :**

Vous devez obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin chaque fois que vous avez besoin de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE. Il est donc important de communiquer avec votre professionnel de la santé avant que votre approvisionnement actuel soit épuisé.

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

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

## Surdosage :

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

Les signes d'un surdosage peuvent comprendre :

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

## Dose oubliée :

Il est extrêmement important de prendre toutes les doses. Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, sautez la dose oubliée. Ne prenez pas une double dose en une fois. Si vous oubliez plusieurs doses de suite, appelez votre professionnel de la santé avant de recommencer à prendre votre médicament.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

Consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien pour obtenir des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE.

**Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence si vous présentez les signes et symptômes suivants :**

- Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers (votre cœur saute un battement), douleur ou serrement dans la poitrine, évanouissement ou sensation d'être très étourdi;
- Syndrome sérotoninergique – une combinaison de la plupart ou de tous les symptômes suivants : agitation, confusion, délire, fréquence cardiaque rapide et hypertension, raideur, manque de coordination, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, fièvre, frissons, crise épileptique et coma.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Surdosage</b> : confusion, hallucinations, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, tonicité musculaire diminuée, froideur et moiteur de la peau, faible glycémie			√
<b>Dépression respiratoire</b> : respiration lente, superficielle ou faible			√
<b>Toxicité sérotoninergique</b> : réaction pouvant causer une agitation ou une nervosité, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements oculaires involontaires, une sudation abondante, une température corporelle élevée (> 38°C), ou une rigidité musculaire			√
<b>Réaction allergique</b> : éruptions cutanées, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
<b>Occlusion intestinale (fécalome)</b> : douleur abdominale, constipation grave, nausées			√
<b>Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière</b> : palpitations cardiaques			√
<b>Sevrage</b> : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, froideur et moiteur de la peau, courbatures, perte d'appétit, transpiration		√	



<b>Hypotension</b> : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère		v	
--	--	---	--

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-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

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

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

Votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé entreposera ce produit pour vous.

Pour ceux qui ont des doses à emporter à domicile :

- **Vous devez entreposer pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, comme les autres opioïdes, dans un endroit sûr, verrouillé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils pourraient vouloir vous imiter. L'ingestion accidentelle par un enfant est dangereuse et peut être mortelle. Si un enfant ingère accidentellement pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE, demandez immédiatement une aide médicale d'urgence.**
- **pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE est un médicament réglementé par le gouvernement fédéral en raison du risque d'abus qu'il comporte. Protégez pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE du vol ou de tout autre mode d'accès, et ne donnez jamais pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE à quiconque.**
- **Gardez le concentré pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE inutilisé ou périmé dans un endroit sûr afin d'éviter le vol, le mauvais usage ou une exposition accidentelle.**

- Entrez à température ambiante (entre 15° et 30°C). Gardez dans un endroit sec.

**Mise au rebut :**

pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE ne doit jamais être jeté aux poubelles, là où les enfants et les animaux de compagnie pourraient le trouver. Il doit être retourné à la pharmacie afin d'être mis au rebut de façon appropriée.

**Pour en savoir davantage au sujet de pms-METHADONE HYDROCHLORIDE ORAL CONCENTRATE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site web du fabricant [www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com) ou en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience inc.

Dernière révision : 29 octobre 2024