

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NMETADOL-D^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de méthadone USP
dosés à 1, 5, 10 et 25 mg

Solution orale de chlorhydrate de méthadone USP
dosée à 1 mg/mL

Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP
dosé à 10 mg/mL

Traitement de la dépendance aux opiacés

Paladin Labs Inc.
100 Blvd Alexis Nihon, Suite 600
St-Laurent (QC), Canada
H4M 2P2

Date de préparation :
Le 14 mars 2016
Version 3.1

N° de contrôle : 186764

^{MD} Marque déposée de Paladin Labs Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^N METADOL-D^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de méthadone USP dosés à 1, 5, 10 et 25 mg

Solution orale de chlorhydrate de méthadone USP dosée à 1 mg/mL

Concentré oral de chlorhydrate de méthadone USP dosé à 10 mg/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Traitement de la dépendance aux opiacés

CONDITIONS DE DISTRIBUTION et D'EMPLOI DE LA MÉTHADONE

En vertu du paragraphe 53(3) du *Règlement sur les stupéfiants*, tout praticien souhaitant utiliser de la méthadone dans le traitement d'un patient doit bénéficier d'une exemption ministérielle aux termes de l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. Cette exemption permet au praticien désigné d'administrer, de prescrire, de fournir ou de vendre de la méthadone à ses patients en vue d'un traitement de la dépendance aux opiacés, à certaines conditions précises. Les exemptions sont émises directement par le Bureau des substances contrôlées, relevant de Santé environnementale et sécurité des consommateurs, Santé Canada (voir la rubrique PRÉSENTATION), ou par l'intermédiaire du Collège des médecins et chirurgiens dans certaines provinces.

Le pharmacien peut fournir de la méthadone au praticien qui détient une telle exemption. Selon les lignes directrices fédérales, le pharmacien peut distribuer de la méthadone pour administration orale seulement (comprimés, concentré à prise orale ou solution à prise orale) lorsqu'elle est utilisée pour le traitement de la dépendance aux opiacés dans les programmes de désintoxication ou d'entretien.

Mise en garde : CE MÉDICAMENT PEUT CRÉER UNE DÉPENDANCE.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

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

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

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

L'emploi de METADOL-D (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution à prise orale et en concentré à prise orale) est indiqué lors d'une cure de désintoxication pour le traitement d'une dépendance aux opiacés (héroïne et autres drogues semblables à la morphine) de même que le traitement d'entretien de la dépendance aux opiacés (héroïne et autres drogues semblables à la morphine), en collaboration avec les services sociaux et médicaux appropriés.

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

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de METADOL-D (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution à prise orale et en concentré à prise orale) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue à ce médicament et dans tous les cas où l'administration de narcotiques est contre-indiquée, entre autres chez les patients atteints de dépression respiratoire (en l'absence de matériel de réanimation ou de monitoring), d'asthme bronchique aigu ou d'hypercarbie.

METADOL-D ne doit pas être administré en présence de diarrhée liée à la colite pseudo-membraneuse secondaire à l'emploi d'antibiotiques de la famille des céphalosporines, des lincomycines (pouvant inclure la clindamycine pour usage topique) ou des pénicillines, ou de diarrhée causée par un empoisonnement alimentaire, jusqu'à ce que les toxines en cause aient été éliminées des voies digestives.

MISES EN GARDE

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

Le chlorhydrate de méthadone est un narcotique de synthèse, donc une substance contrôlée (classe N) en vertu de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. Seul le médecin qui bénéficie d'une exemption émise par le Ministère de Santé Canada en vertu du paragraphe 56 de cette loi peut fournir ou prescrire ce produit. Il convient de prendre des mesures de sécurité appropriées afin de protéger les stocks de méthadone d'un éventuel détournement.

PHARMACODÉPENDANCE : L'EMPLOI DE LA MÉTHADONE PEUT CAUSER UNE DÉPENDANCE COMME LE FAIT LA MORPHINE, ET DE CE FAIT, PEUT ÊTRE ABUSÉ. LA DÉPENDANCE PSYCHOLOGIQUE ET PHYSIQUE AINSI QUE LA TOLÉRANCE PEUVENT SURVENIR APRÈS L'ADMINISTRATION RÉPÉTÉE DE MÉTHADONE. IL FAUT DONC PRESCRIRE ET ADMINISTRER CET AGENT AVEC AUTANT DE PRUDENCE QUE S'IL S'AGISSAIT DE MORPHINE.

Tolérance croisée partielle entre la méthadone et d'autres narcotiques :

Les patients qui présentent une tolérance à d'autres narcotiques peuvent présenter une tolérance partielle à la méthadone. Ce phénomène est particulièrement susceptible de survenir chez les patients qui passent à la méthadone après avoir présenté une tolérance à d'autres agonistes des récepteurs opioïdes μ , et vient compliquer la détermination de la dose du nouvel agent. Des décès ont été signalés lors du passage à la méthadone après un traitement prolongé par de fortes doses d'autres agonistes opioïdes. Il est donc essentiel de comprendre les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone lorsque celle-ci vient remplacer un autre narcotique (voir les deux Tables de calcul des solutions à la rubrique **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Un haut degré de tolérance aux opiacés n'élimine pas la possibilité de subir des effets toxiques de la méthadone.

Interaction avec d'autres dépresseurs du SNC : Il faut employer la méthadone avec prudence et en dose réduite chez le patient qui reçoit simultanément d'autres analgésiques narcotiques, des anesthésiques généraux, des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques et d'autres dépresseurs du SNC (dont l'alcool) afin d'éviter une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde ou le coma (voir la rubrique **PRÉCAUTIONS**).

Interactions avec l'alcool et les substances toxicomanogènes

La méthadone peut amplifier les effets de l'alcool, d'autres narcotiques ou de drogues illicites provoquant une dépression du système nerveux central. Un grand nombre des décès associés à l'utilisation illicite de la méthadone est survenu chez des personnes prenant également des benzodiazépines.

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

Blessure à la tête et élévation de la pression intracrânienne : Les effets dépresseurs de la méthadone sur les centres respiratoires et sa capacité à élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent être intensifiés de façon marquée en présence d'un traumatisme crânien, de lésions intracrâniennes ou d'une augmentation de la pression intracrânienne préexistante. De plus, l'emploi des narcotiques entraîne des effets indésirables qui peuvent masquer l'évolution de l'état clinique des patients blessés à la tête. Il faut employer la méthadone avec prudence chez de tels patients et uniquement si cette mesure est jugée essentielle.

Asthme et autres affections respiratoires :

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

Il faut employer le chlorhydrate de méthadone avec une extrême prudence chez les patients souffrant d'affections s'accompagnant d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une diminution de la

réserve respiratoire, entre autres : asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, cœur pulmonaire, obésité grave, syndrome d'apnée du sommeil, myxœdème, cyphoscoliose, dépression du SNC ou coma. Dans de tels cas, de doses habituellement thérapeutiques de méthadone peuvent entraîner une baisse de la stimulation des centres respiratoires tout en faisant augmenter la résistance des voies aériennes au point de causer l'apnée. Il convient d'envisager l'administration d'analgésiques non opioïdes, et de n'utiliser la méthadone qu'à la dose minimale efficace et ce, sous surveillance médicale étroite.

Effet hypotenseur : L'administration de méthadone peut entraîner une hypotension profonde quand la capacité de préserver la tension artérielle est déjà menacée par une réduction du volume sanguin ou l'administration simultanée de médicaments comme les phénothiazines ou certains anesthésiques.

Emploi chez le patient ambulatoire : L'emploi de la méthadone peut occasionner une diminution des capacités intellectuelles et (ou) physiques nécessaires à l'accomplissement de tâches éventuellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou le fonctionnement d'une machine. Il faut donc mettre le patient en garde contre ces activités. À l'instar des autres opioïdes, la méthadone peut provoquer une hypotension orthostatique chez le patient ambulatoire.

Emploi durant la grossesse / l'allaitement :

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

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

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

Il incombe au médecin de s'assurer que ses patientes enceintes sont pleinement informées des risques auxquels l'emploi de la méthadone les expose, elles ou leur enfant à naître. Le traitement de telles patientes doit être assuré par un médecin expérimenté en la matière.

Une attention particulière doit être portée à l'enfant né d'une mère qui a été dépendante de la méthadone et/ou d'autres opiacés. Les nouveau-nés qui ont été exposés aux opiacés *in utero* dans les quatre semaines précédant l'accouchement sont potentiellement dépendants et doivent être étroitement surveillés pour des symptômes de sevrage pendant au moins deux semaines (irritabilité, convulsions, mauvaise alimentation, diarrhée et/ou pleurs aigus).

Les opioïdes et d'autres substances passent dans le lait maternel. L'emploi de la méthadone par la mère qui allaite est déconseillé sauf si, de l'avis du médecin traitant, les avantages possibles du traitement l'emportent sur les risques éventuels.

PRÉCAUTIONS

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

Effets sur la conduction cardiaque :

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

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

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

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

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

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

Patients exposés à des risques particuliers :

Lorsqu'elle est administrée selon un schéma à dose fixe, la méthadone peut avoir un faible indice thérapeutique chez certains patients, surtout si ces derniers prennent d'autres médicaments. Ainsi, elle ne doit être utilisée que si les avantages de l'analgésie opiacée l'emportent sur les éventuels risques d'anomalies de la conduction cardiaque, de dépression respiratoire, d'altération de la fonction cognitive et d'hypotension orthostatique. Il faut administrer METADOL-D (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution orale et en concentré à prise orale) avec prudence et réduire la dose de départ chez certains patients, comme la personne âgée ou affaiblie et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave, d'hypothyroïdie, de maladie d'Addison, d'hypertrophie prostatique ou de constriction de l'urètre; les patients qui présentent une sensibilité aux dépresseurs du système nerveux central, par exemple, en raison d'une maladie cardiovasculaire, pulmonaire, rénale ou hépatique; et les patient atteints de comorbidités ou prenant des médicaments pouvant prédisposer à la dysrythmie.

Affections abdominales aiguës : L'administration de méthadone ou d'autres narcotiques peut nuire au diagnostic ou masquer l'évolution clinique des affections abdominales aiguës.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Antagoniste opioïdes, agoniste/antagoniste mixtes et agoniste partiel : Les patients qui sont dépendants à l'héroïne ou qui suivent sur le programme d'entretien à la méthadone peuvent avoir des symptômes de sevrage s'ils reçoivent un antagoniste opioïde ou un agoniste/ antagoniste mixte.

Antirétroviraux :

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

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

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

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

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

Inducteurs du cytochrome P₄₅₀ :

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

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

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

Millepertuis, phénobarbital et carbamazépine : L'administration simultanée de méthadone et d'autres inducteurs du CYP3A4 peut entraîner des symptômes de sevrage.

Inhibiteurs du cytochrome P₄₅₀ : Comme le métabolisme de la méthadone est assuré par l'isoenzyme CYP3A4, l'administration concomitante de médicaments inhibant l'activité de cette dernière peut réduire la clairance de la méthadone. Sur le plan clinique, cela se traduirait par l'amplification ou le prolongement de l'effet de l'opioïde. Ainsi, chez le patient qui reçoit à la fois de la méthadone et un inhibiteur du CYP3A4, tel qu'un antifongique azolé (p. ex., le kétoconazole) ou un antibiotique de la classe des macrolides (p. ex., l'érythromycine), il faut assurer une surveillance étroite et ajuster la dose au besoin. Certains inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS – p. ex., la sertraline et la fluvoxamine) peuvent, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la méthadone, augmenter les concentrations plasmatiques de cette dernière et en accroître les effets narcotiques ou toxiques.

Plus précisément, l'administration de doses répétées de voriconazole par voie orale (400 mg aux 12 heures le premier jour, puis 200 mg aux 12 heures pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC_{0-12h} de la R-méthadone pharmacologiquement active de 31 % (IC à 90 % : 22 – 40 %) et de 47 % (IC à 90 % : 38 – 57 %), respectivement, chez les sujets recevant un traitement d'entretien à la méthadone (30 à 100 mg par jour). L'augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone a été associée à des effets toxiques, notamment l'allongement de l'intervalle QT. Il est donc recommandé de surveiller fréquemment l'apparition d'effets indésirables ou toxiques à

la méthadone lorsque celle-ci est administrée en même temps que des inhibiteurs du cytochrome P₄₅₀ et de réduire la dose de méthadone s'il y a lieu.

Autres :

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

Inhibiteurs de la protéase :

Agenerase : L'administration concomitante de méthadone et d'Agenerase s'est traduite par une baisse de la C_{max} et de l'ASC de l'énantiomère actif de la méthadone (énantiomère R) de 25 % et de 13 %, respectivement, tandis que la C_{max}, l'ASC et la C_{min} de l'énantiomère inactif de la méthadone (énantiomère S) ont été réduites de 48 %, de 40 % et de 23 %, respectivement. Chez le patient qui reçoit à la fois de la méthadone et Agenerase, il faut s'assurer que la dose de méthadone est suffisante, surtout si le patient reçoit également une faible dose de ritonavir. Chez des sujets recevant simultanément de la méthadone et Agenerase, l'ASC, la C_{max} et la C_{min} d'Agenerase ont été réduites de 30 %, de 27 % et de 25 %, respectivement par rapport aux valeurs observées chez un groupe témoin historique non apparié. Aucune recommandation ne peut être émise relativement à l'ajustement de la dose d'Agenerase en présence d'un traitement à la méthadone.

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

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

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

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

Agents potentiellement arythmogènes : La prescription de tout agent pouvant allonger l'intervalle QT pendant un traitement par la méthadone doit se faire avec extrême prudence. Des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir lors de l'administration concomitante de

méthadone et d'agents pouvant être arythmogènes, comme les antiarythmiques de classe I et III, certains neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs calciques. Il faut également user de prudence lors de la prescription de médicaments pouvant provoquer un déséquilibre électrolytique et ainsi allonger l'intervalle QT (hypomagnésémie, hypokaliémie). Ces derniers comprennent les diurétiques, les laxatifs et, plus rarement, les hormones minéralocorticoïdes.

Interaction avec d'autres dépresseurs du SNC : Le patient qui reçoit d'autres analgésiques narcotiques, des anesthésiques généraux, des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs, des hypnotiques ou d'autres dépresseurs du SNC (dont l'alcool) en même temps que la méthadone peut présenter une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde ou un coma.

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

Anxiété

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

Douleur aiguë

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

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

L'interruption abrupte du traitement opiacé peut entraîner des symptômes de sevrage (voir la rubrique **PRÉCAUTIONS**). L'apparition de tels symptômes a été associée, chez les patients exposés, à un risque accru de récurrence d'utilisation de drogues illicites. Il faut tenir compte de ce risque lors de l'évaluation des risques et des bienfaits d'un traitement par la méthadone.

Tolérance et dépendance physique

La tolérance se caractérise par le besoin de prendre des doses croissantes d'opioïdes pour maintenir un effet déterminé, comme l'analgésie (en l'absence d'évolution de la maladie ou d'autres facteurs exogènes). La dépendance physique se caractérise par l'apparition de symptômes de sevrage suivant l'arrêt brusque de la prise d'une substance ou l'administration d'un antagoniste. Il n'est pas rare d'observer une dépendance physique et/ou une tolérance lors d'une exposition chronique à des opioïdes.

Si l'administration de méthadone est interrompue de façon abrupte chez un patient qui présente une dépendance physique, on peut observer un syndrome d'abstinence. Ce syndrome, également appelé *syndrome de sevrage aux opiacés*, se caractérise par la présence de certains ou de l'ensemble des signes et symptômes suivants : agitation, larmoiement, rhinorrhée, bâillements, sudation, frissons, myalgie et mydriase. Les symptômes suivants peuvent également apparaître : irritabilité, anxiété, mal de dos, douleur articulaire, faiblesse, crampes abdominales, insomnie, nausées, anorexie, vomissements, diarrhée et hausse de la tension artérielle, de la fréquence respiratoire ou de la fréquence cardiaque.

D'une façon générale, il ne faut pas interrompre subitement l'administration chronique de méthadone.

Patients exposés à des risques particuliers

Il faut administrer la méthadone avec prudence et en réduisant la dose de départ chez certains patients, comme la personne âgée ou affaiblie et le patient atteint d'insuffisance hépatique ou rénale grave, d'hypothyroïdie, de la maladie d'Addison, d'hypertrophie prostatique ou de constriction de l'urètre. Il convient d'observer les précautions habituelles relativement à l'administration parentérale d'opioïdes et de demeurer toujours conscient du risque possible de dépression respiratoire.

Renseignements à l'intention du patient

Comme tous les autres opioïdes, la méthadone peut occasionner une diminution des capacités intellectuelles et (ou) physiques nécessaires à l'accomplissement de tâches éventuellement

dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou le fonctionnement d'une machine. Il faut donc mettre le patient en garde contre ces activités.

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

La méthadone ne doit pas être prise avec d'autres dépresseurs du SNC y compris l'alcool, vu le risque d'amplification de la dépression du SNC.

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

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

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

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

Grossesse

Effets tératogènes : Catégorie C. Aucune étude comparative n'a permis d'établir l'innocuité de la méthadone chez la femme enceinte. Cependant, d'après l'examen expert de données publiées

dans le système TERIS (*Teratogen Information System*), si l'administration de méthadone à une femme enceinte s'effectue dans un cadre thérapeutique supervisé, le risque de tératogénicité marquée est faible (données de quantité et de qualité « limitée » ou « acceptable »). Les données ne suffisent toutefois pas à écarter complètement un tel risque (dernière consultation de TERIS : octobre 2002). On signale que comparativement aux femmes enceintes faisant usage de drogues illicites, les femmes enceintes inscrites à un programme d'entretien à la méthadone reçoivent des soins prénatals significativement meilleurs; l'issue de la grossesse est également améliorée et la mortalité, réduite. Plusieurs facteurs viennent compliquer l'interprétation de l'examen des enfants dont la mère avait reçu de la méthadone pendant sa grossesse, dont : prise de drogues illicites par la mère, divers facteurs inhérents à la mère (p. ex., état nutritionnel, présence d'une infection et situation psychosociale) et renseignements incomplets sur la dose et la durée du traitement à la méthadone en cours de grossesse. De plus, la plupart des études publiées comparent les bienfaits de la méthadone aux risques d'une toxicomanie non traitée. On ne connaît pas la pertinence de ces données chez les patientes à qui l'on prescrit de la méthadone contre la douleur pendant la grossesse.

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.

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

Plusieurs études laissent présager que chez les bébés nés de mères présentant une toxicomanie opiacée ayant reçu de la méthadone pendant une partie ou la totalité de la grossesse, le poids foetal, de même que le poids, la taille et/ou le périmètre crânien à la naissance sont inférieurs à ceux des bébés témoins. Bien que ce déficit ne semble pas persister jusqu'à l'enfance, les enfants nés de mères traitées par la méthadone durant leur grossesse peuvent présenter des déficits légers mais persistants en matière de performance aux épreuves psychométriques et comportementales.

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

Les données animales nous renseignent davantage sur les éventuels risques de la méthadone. Celle-ci n'a pas semblé avoir d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. Toutefois, l'administration de fortes doses a produit de tels effets chez le cobaye, le hamster et la souris. Une étude publiée a révélé que chez les fœtus de hamster, l'administration sous-cutanée de

méthadone à des doses égales ou supérieures à 31 mg/kg (exposition que l'on estime environ 2 fois celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle, ou équivalente à celle de l'humain qui reçoit une dose intraveineuse de 120 mg/jour) le 8^e jour de la gestation a provoqué une exencéphalie et des effets neurologiques. Certains des effets signalés sont survenus à des doses s'étant révélées toxiques pour la mère. Au cours d'une autre étude menée sur des souris, l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 22 à 24 mg/kg de méthadone (exposition que l'on estime à peu près équivalente à celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle ou correspondant à la moitié de celle de l'humain recevant une dose de 120 mg/jour par voie intraveineuse) le 9^e jour de la gestation a également entraîné une exencéphalie chez 11 % des embryons. Cependant, aucun effet n'a été signalé chez les rats et les lapins ayant reçu des doses pouvant atteindre 40 mg/kg (exposition que l'on estime environ 3 et 6 fois, respectivement, celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle ou 1,5 et 3 fois, respectivement, celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie intraveineuse) au cours du 6^e au 15^e jour et du 6^e au 18^e jour de la gestation, respectivement.

Effets non tératogènes : Les bébés nés de mères prenant des opioïdes de façon régulière avant l'accouchement peuvent présenter une dépendance physique à ces agents. Chez le nouveau-né, les symptômes de sevrage se manifestent généralement au cours des premiers jours suivant la naissance, mais peuvent n'apparaître que 2 à 4 semaines plus tard. Les signes de sevrage comprennent les suivants : irritabilité et pleurs excessifs, tremblements, hyperréflexie, augmentation de la fréquence cardiaque, selles plus fréquentes, éternuements, bâillements, vomissements et fièvre. L'intensité du syndrome n'est pas toujours en corrélation avec la durée ni la dose du traitement opiacé suivi par la mère. La prise en charge appropriée du syndrome de sevrage du nouveau-né ne fait pas consensus.

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

Comparativement aux patientes témoins, les femmes ayant reçu une dose d'entretien de méthadone 1 à 2 heures auparavant ont été plus nombreuses à présenter des résultats anormaux à l'épreuve de réactivité fœtale (ERT) réalisée en fin de grossesse. Des études animales publiées donnent à penser que l'exposition périnatale aux narcotiques, y compris la méthadone, peut altérer le développement neuronal et comportemental de la progéniture. Chez le rat, une telle exposition a été associée à des altérations de la capacité d'apprentissage, de l'activité motrice, de la régulation thermique, de la réponse nociceptive et de la sensibilité à d'autres médicaments. D'autres données animales témoignent des modifications neurochimiques cérébrales de petits

traités à la méthadone, lesquelles touchaient entre autres les systèmes cholinergique, dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique.

Pharmacologie clinique chez la femme enceinte : Pendant la grossesse, les concentrations plasmatiques minimales de la méthadone sont significativement plus faibles, la clairance plasmatique du médicament est plus rapide et sa demi-vie, plus courte qu'après l'accouchement. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose ou de l'administrer en prises fractionnées au cours de la journée chez la femme enceinte (voir les rubriques **PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

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

Allaitement : La méthadone est excrétée dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune information sur la prise de méthadone par voie parentérale pendant l'allaitement, ni sur l'innocuité des fortes doses habituellement administrées contre la douleur chronique. L'innocuité de l'allaitement pendant la prise de méthadone par voie orale est également controversée. Des concentrations de méthadone allant de 50 à 570 µg/L ont été décelées dans le lait de mères ayant reçu des doses de 10 à 80 mg/jour; dans la majorité des échantillons prélevés, ces concentrations étaient inférieures aux concentrations sériques à l'état d'équilibre mesurées chez la mère. Les concentrations maximales de méthadone dans le lait maternel sont atteintes environ 4 ou 5 heures après la prise par voie orale. Suivant une consommation moyenne de 150 mL/kg de lait par jour, le nourrisson consommerait environ 17,4 µg/kg/jour de méthadone, soit environ 2/3 % de la dose que reçoit la mère par voie orale. On a décelé de très faibles concentrations plasmatiques de méthadone chez certains bébés dont les mères étaient traitées par ce médicament. Les femmes sous fortes doses de méthadone pour le traitement d'entretien, et *qui allaitent déjà leur bébé, doivent être avisées de sevrer leur bébé graduellement, pour prévenir le syndrome d'abstinence du nouveau-né*. Toute femme recevant un traitement à la méthadone et envisageant d'allaiter un bébé n'ayant jamais été exposé aux opioïdes, doit être avisée de la présence de méthadone dans son lait.

Compte tenu du risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson, on doit décider

d'interrompre l'allaitement ou le traitement à la méthadone, en soupesant l'importance du médicament pour la mère.

Emploi chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de la méthadone n'ont pas été établies chez les moins de 18 ans.

Emploi chez la personne âgée

Les études cliniques ayant porté sur le chlorhydrate de méthadone injectable n'incluaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle de sujets plus jeunes. Les autres rapports d'expérience clinique ne font état d'aucune différence entre la réponse des patients âgés et plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose à administrer chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer habituellement dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique en raison de la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Sexe

On n'a pas évalué la spécificité de la méthadone selon le sexe.

EFFETS INDÉSIRABLES

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

abdominales, courbatures, contractions et coups de pied involontaires, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, spasmes intestinaux et perte de poids.

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

LES PRINCIPAUX RISQUES LIÉS À L'EMPLOI DE LA MÉTHADONE, SONT LA DÉPRESSION RESPIRATOIRE ET, DANS UNE MOINDRE MESURE, LA DÉPRESSION CIRCULATOIRE. DES CAS D'ARRÊT RESPIRATOIRE, DE CHOC, D'ARRÊT CARDIAQUE ET DE DÉCÈS ONT ÉTÉ OBSERVÉS.

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

Les autres réactions indésirables signalées chez des patients prenant de la méthadone (entre autres aux fins d'une désintoxication ou du traitement d'entretien des toxicomanies opiacées) comprennent les suivantes :

Organisme entier : asthénie (faiblesse), œdème, céphalées

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

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

Sang et lymph : Des cas de thrombocytopénie réversibles ont été signalés chez des opiomanes atteints d'hépatite chronique.

Métabolisme et nutrition : hypokaliémie, hypomagnésémie, gain pondéral

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

Appareil respiratoire : œdème pulmonaire

Peau et annexes cutanées :

Administration par voie intra-musculaire et sous-cutanée : réactions tissulaires locales (douleur, érythème, enflure), surtout lors de l'administration sous-cutanée continue

Administration par voie intraveineuse : prurit, urticaire, éruptions diverses et, rarement, urticaire hémorragique

Organes des sens : troubles visuels

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

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

TOXICOMANIE ET DEPENDANCE

La méthadone est un agoniste opioïde des récepteurs μ dont le risque d'abus s'apparente à celui de la morphine et il s'agit d'une substance contrôlée (annexe II). La méthadone, tout comme la morphine et les autres opioïdes utilisés à des fins analgésiques, peut inciter à l'abus et faire l'objet de détournement.

Toxicomanie

La toxicomanie se caractérise par le fait d'être préoccupé par l'obtention, l'accumulation et l'abus de médicaments à des fins non thérapeutiques. La toxicomanie peut être traitée au moyen d'une démarche multidisciplinaire, mais les récurrences sont fréquentes.

La Quête de drogues est un comportement courant chez les toxicomanes. Ce dernier se caractérise par des appels ou des visites d'urgence vers la fin des heures de consultation, le refus de se soumettre aux examens, aux épreuves prescrites ou d'accepter de se faire acheminer vers des soins spécialisés, des déclarations répétées de perte d'ordonnances, la modification d'ordonnances et la réticence à fournir ses dossiers médicaux antérieurs ou les coordonnées d'autres médecins traitants. La consultation de plusieurs médecins en vue de l'obtention d'ordonnances supplémentaires est également fréquente chez les personnes présentant une toxicomanie non traitée.

Dépendance physique et tolérance

L'abus et la toxicomanie sont indépendants et distincts de la dépendance physique et de la tolérance. Le médecin doit être conscient que la toxicomanie ne s'accompagne pas toujours de tolérance et de symptômes de dépendance physique. En outre, l'emploi abusif d'opioïdes peut survenir en l'absence de toxicomanie franche; elle se caractérise alors par le mésusage à des fins non thérapeutiques, souvent en association avec d'autres psychotropes. Le chlorhydrate de méthadone injectable, comme tout autre opioïde, risque de faire l'objet de détournement. Il est donc fortement recommandé de tenir un registre et de documenter méticuleusement les ordonnances en précisant les quantités, les fréquences, et les demandes de renouvellement.

L'abus de chlorhydrate de méthadone injectable peut entraîner un surdosage, et peut être fatal. Ce risque est accru lors de la prise concomitante d'alcool ou d'autres substances. 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.

L'évaluation approfondie du patient, la prudence au moment de prescrire le traitement, la réévaluation périodique de ce dernier ainsi que la rigueur en matière d'entreposage et de délivrance des narcotiques comptent parmi les mesures contribuant à réduire l'abus de ces agents.

Les bébés nés de mères physiquement dépendantes des opioïdes peuvent également être physiquement dépendants, et ainsi éprouver des troubles respiratoires et des symptômes de sevrage (voir la rubrique **PRÉCAUTIONS; Grossesse – Travail et accouchement**).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Traitement – Il faut surtout prendre soin de rétablir les échanges gazeux en assurant la perméabilité des voies aériennes et en recourant à la ventilation spontanée assistée ou contrôlée. Si une personne non-tolérante, spécialement un enfant, a pris une forte dose de méthadone, on peut lui administrer un antagoniste afin de contrer une dépression respiratoire éventuellement mortelle. LE MÉDECIN NE DOIT JAMAIS OUBLIER TOUTEFOIS QUE LA MÉTHADONE EST UN DÉPRESSEUR DE LONGUE DURÉE D'ACTION (DE 36 À 48 HEURES), TANDIS QUE LES ANTAGONISTES ONT UNE DURÉE D'ACTION BEAUCOUP PLUS BRÈVE (DE 1 À 3 HEURES). Il faut donc mettre le patient sous surveillance continue afin de dépister la réapparition de la dépression respiratoire et administrer au besoin de nouvelles doses de l'antagoniste des narcotiques. Si le diagnostic est exact et que la dépression respiratoire n'est due qu'au surdosage de méthadone, l'emploi de stimulants des centres respiratoires n'est pas indiqué.

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

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

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

NOTE : CHEZ LE SUJET PHYSIQUEMENT DÉPENDANT DES OPIOÏDES, L'ADMINISTRATION D'UN ANTAGONISTE DES OPIOÏDES À LA DOSE HABITUELLE DÉCLENCHERA UN SYNDROME DE SEVRAGE AIGU, DONT LA GRAVITÉ SERA FONCTION DU DEGRÉ DE DÉPENDANCE PHYSIQUE DU SUJET ET DE LA DOSE D'ANTAGONISTE ADMINISTRÉE. IL FAUT ÉVITER AUTANT QUE POSSIBLE D'EMPLOYER UN ANTAGONISTE DES NARCOTIQUES CHEZ UNE TELLE PERSONNE. SI UNE DÉPRESSION RESPIRATOIRE GRAVE IMPOSE LE RECOURS À UN ANTAGONISTE DES NARCOTIQUES CHEZ UNE PERSONNE PHYSIQUEMENT DÉPENDANTE, L'ANTAGONISTE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ AVEC UNE EXTRÊME PRUDENCE ET PAR TITRATION DE DOSES PLUS PETITES QUE LES DOSES HABITUELLEMENT ADMINISTRÉES (DE 10 À 20 % PLUS FAIBLE QUE LA DOSE INITIALE RECOMMANDÉE).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

METADOL-D (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution à prise orale et en concentré à prise orale) ne peut être prescrit que par le médecin qui bénéficie d'une exemption émise par le ministère de la Santé du Canada en vertu de l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* (voir la rubrique **PRÉSENTATION**). Le patient à qui l'on prescrit de la méthadone doit faire l'objet d'une surveillance attentive et recevoir des services de soutien psychosocial appropriés.

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

Désintoxication: La désintoxication à la méthadone consiste en une administration de doses progressivement décroissantes sur une période n'excédant pas 180 jours. La posologie habituelle chez l'adulte, par voie orale, varie entre 15 et 40 mg par jour ou selon les besoins, pour contrôler les symptômes de sevrage observés; suivant la réponse du patient, le dosage peut être réduit à un intervalle d'un ou deux jours.

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

Pour le traitement d'entretien - Lors du traitement d'entretien, traiter la dépression respiratoire ou autres effets d'une intoxication aiguë. Il est important que la dose initiale soit ajustée de façon individuelle selon la tolérance aux opiacés du nouveau patient. Si un tel patient a été un grand consommateur d'héroïne jusqu'au jour de son admission, il/elle peut se voir administrer 20 mg, de 4 à 8 heures plus tard ou 40 mg en une dose unique par voie orale. Si le patient débute le traitement avec peu ou pas de tolérance aux opiacés (par exemple, si il/elle a récemment été libéré de prison ou d'un autre type de confinement), la dose initiale peut être réduite de moitié. En cas de doute, la plus petite dose doit être initialement utilisée. Le patient doit alors être maintenu sous observation, et, si les symptômes d'abstinence sont pénibles, des

doses supplémentaires peuvent être administrées par tranche de 10mg, au besoin. Par la suite, la posologie doit être adaptée individuellement, selon la tolérance et le besoin, et ce jusqu'à un niveau de 80 mg par jour. La majorité des patients peut être traitée à une dose inférieure à 80 mg/jour.

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

Considérations particulières relatives à la femme enceinte : Le traitement d'entretien chez la femme enceinte commande la prise de précautions particulières. Si la poursuite du traitement par la méthadone est jugée nécessaire, il faut administrer les doses les plus faibles possibles. Il incombe au médecin de s'assurer que ses patientes enceintes sont pleinement informées des risques auxquels l'emploi de la méthadone les expose, elles ou leur enfant à naître (voir la rubrique **MISES EN GARDE**).

Restrictions particulières visant les patients de moins de 18 ans : L'innocuité et l'efficacité d'emploi de la méthadone, de même que le schéma posologique, n'ont pas été établis chez l'adolescent.

Traitement de la dépendance aux opiacés

La Directive du programme des produits thérapeutiques: Exécution d'ordonnances de méthadone dans le traitement de la dépendance aux opioïdes (H42-2/62-1994), stipule que :

«La méthadone doit être fournie en solution dans un volume de 100 mL d'un diluant qui ne soit pas facilement injecté.»

On peut mélanger METADOL-D (solution et concentré à prise orale) à 100 mL des diluants suivants, reconstitués au besoin selon les directives du fabricant :

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

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

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

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

Note : Le concentré (dosé à 10 mg/mL) METADOL-D et la solution (dosée à 1 mg/mL) METADOL-D doivent tous deux être dilués dans un des diluants (jus) énumérés ci-dessus avant d'être distribués aux patients (voir la rubrique **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

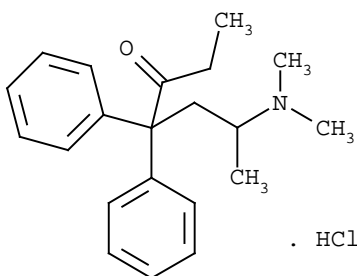
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : chlorhydrate de méthadone

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₁H₂₇NO.HCl

Masse moléculaire : 345,91

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

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

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

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

Point de fusion : Entre 233 et 236 °C

Composition :

Chaque comprimé METADOL-D dosé à 1 mg contient 1 mg de chlorhydrate de méthadone USP.

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, lactose, laque bleu brillant F.C.F. et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé METADOL-D dosé à 5 mg contient 5 mg de chlorhydrate de méthadone USP.

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, lactose, laque jaune orangé S et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé METADOL-D dosé à 10 mg contient 10 mg de chlorhydrate de méthadone USP.

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, lactose, laque

bleu brillant F.C.F., laque jaune de quinoléine et stéarate de magnésium.

Chaque **comprimé METADOL-D dosé à 25 mg** contient 25 mg de chlorhydrate de méthadone USP.

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, lactose et stéarate de magnésium.

La solution à prise orale METADOL-D dosée à 1 mg/mL contient du chlorhydrate de méthadone USP (1 mg/mL).

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : acide citrique (pour ajuster le pH), benzoate de sodium, cyclamate de sodium, dextrose, eau, glycérine, méthylparabène et polyéthylène glycol.

Le concentré à prise orale METADOL-D dosé à 10 mg/mL contient du chlorhydrate de méthadone USP (10 mg/mL).

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : acide citrique (pour ajuster le pH), benzoate de sodium, cyclamate de sodium, dextrose, eau, glycérine et propylène glycol.

Remarque : La méthadone (en solution et en concentré à prise orale) doit être distribuée par volume de 100 mL, sous forme de préparation se prêtant difficilement à une injection (*voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Stabilité et conservation :

Conserver METADOL-D à une température allant de 15 à 30 °C. Garder hermétiquement fermé. Les comprimés METADOL-D craignent la lumière. Le concentré et la solution à prise orale METADOL-D craignent la lumière et le gel.

PRÉSENTATION

Les **comprimés METADOL-D** à prise orale contiennent 1, 5, 10 ou 25 mg de chlorhydrate de méthadone USP.

Comprimé de 1 mg : comprimé sécable bleu, rond, plat, à côtés biseautés et portant l'inscription « 1 » sur une face et le logo bouclier de Paladin sur l'autre. Offert en flacon de polyéthylène haute densité contenant 100 comprimés et en emballage de 4 plaquettes thermoformées de 25.

Comprimé de 5 mg : comprimé sécable pêche, rond, plat, à côtés biseautés et portant l'inscription « 5 » sur une face et le logo bouclier de Paladin sur l'autre. Offert en flacon de polyéthylène haute densité contenant 100 comprimés et en emballage de 4 plaquettes thermoformées de 25.

Comprimé de 10 mg : comprimé sécable vert pâle, rond, plat, à côtés biseautés et portant l'inscription « 10 » sur une face et le logo bouclier de Paladin sur l'autre. Offert en flacon de polyéthylène haute densité contenant 100 comprimés et en emballage de 4 plaquettes thermoformées de 25.

Comprimé de 25 mg : caplet sécable blanc ou blanchâtre, biconvexe et portant l'inscription « 25 » sur une face et le logo bouclier de Paladin sur l'autre. Offert en flacon de polyéthylène haute densité contenant 100 comprimés et en emballage de 4 plaquettes thermoformées de 25.

Solution orale METADOL-D dosée à 1 mg/mL :

Chaque mL de solution insipide et incolore contient 1 mg de chlorhydrate de méthadone USP. Offert en flacons de plastique ambré de 100 et 250 mL.

Concentré oral METADOL-D dosé à 10 mg/mL :

Chaque mL de solution insipide et incolore contient 10 mg de chlorhydrate de méthadone USP. Offert en flacons de verre ambré de 100 et 250 mL et en flacons de plastique ambré de 1 Litre.

Le médecin qui désire obtenir une exemption de Santé Canada, en vertu de l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*, doit communiquer avec :

Bureau des substances contrôlées
Santé de l'environnement et sécurité des consommateurs
A/L 3503B
Ottawa (Ontario)
K1A 1B9

Information destinée au pharmacien en vue de la confection de préparations analgésiques à partir du concentré à prise orale METADOL-D :

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

On peut mélanger METADOL-D (concentré à prise orale) à 100 mL des diluants suivants, reconstitués au besoin suivant les directives du fabricant :

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

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

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

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

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT
^NMETADOL-D^{MD}
(chlorhydrate de méthadone)

Qu'est-ce que ^NMETADOL-D?

METADOL-D est un comprimé ou une solution de méthadone qui se prend par voie orale.

À quoi sert ^NMETADOL-D?

La méthadone est aussi utilisée pour contrôler les symptômes de sevrage chez les patients traités pour une dépendance aux opiacés.

RAISONS DE VOUS ABSTENIR DE PRENDRE CE MÉDICAMENT :

Ne prenez pas ce médicament si vous avez déjà manifesté des réactions allergiques à la méthadone ou à d'autres types d'anti-douleur narcotiques comme la codéine.

COMMENT PRENDRE ET CONSERVER CE MÉDICAMENT :

- Votre médecin vous dira quelle quantité de médicament prendre et à quelle fréquence. Il est très important que vous preniez ce médicament suivant l'ordonnance du médecin. Suivez scrupuleusement les indications qui figurent sur l'étiquette.
- Vous pouvez prendre ce produit tel quel, comme le pharmacien vous l'a remis, ou suivant les directives de ce dernier.
- Si vous prenez la solution, mesurez soigneusement la dose avec une cuillère à mesurer ou une mesurette pour médicaments.
- Conservez ce médicament et tous les autres hors de portée des enfants.
- Conservez au réfrigérateur. Ne pas congeler.

SI VOUS OUBLIEZ UNE DOSE :

- Prenez la dose omise le plus rapidement possible.
- Si l'heure de prendre la dose suivante est presque arrivée, attendez jusque-là pour prendre la dose habituelle. Ne prenez pas la dose omise.
- Ne prenez jamais une double dose.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE DOSE :

Communiquez immédiatement avec votre médecin.

AUTRES MÉDICAMENTS ET ALIMENTS À ÉVITER :

- Consultez le médecin ou le pharmacien avant de prendre tout autre médicament, y compris les produits offerts sans ordonnance, car ils peuvent modifier votre réponse à la méthadone.
- Évitez de boire de l'alcool.
- Si vous prenez d'autres médicaments dont l'emploi peut vous rendre somnolent, comme des sédatifs, des remèdes contre le rhume ou les allergies, des somnifères, des myorelaxants ou des analgésiques puissants, dites-le à votre médecin.

MISES EN GARDE :

- Si vous faites de l'asthme, de l'épilepsie ou de l'hypotension, si vous avez une maladie du foie ou du rein, consultez votre médecin avant de prendre de la méthadone
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, consultez votre médecin avant de prendre de la méthadone.
- L'emploi de ce médicament peut créer une dépendance. Ne prenez pas plus de méthadone que votre médecin vous en a prescrit.
- Si vous avez pris ce médicament pendant plusieurs semaines, consultez votre médecin avant d'arrêter. Vous devrez peut-être abandonner le traitement graduellement en réduisant peu à peu la dose.
- L'emploi de ce médicament peut causer des étourdissements ou de la confusion. Soyez prudent si vous devez conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES :

Appelez immédiatement votre médecin si vous éprouvez l'un des effets indésirables suivants :

- Battements cardiaques rapides ou lents
- Difficulté à respirer
- Urticaire, éruption cutanée ou démangeaisons
- Confusion mentale grave, hallucinations
- Si vous éprouvez l'un des effets indésirables suivants, qui sont moins graves, dites-le à votre médecin :
 - Somnolence, étourdissements ou sensation de faiblesse
 - Mal de tête
 - Sécheresse buccale, nausées ou vomissements
 - Constipation
 - Transpiration excessive, bouffées vasomotrices (rougeur du visage)

SI LA DOULEUR AUGMENTE OU SI VOUS ÉPROUVEZ D'AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES QUE VOUS CROYEZ CAUSÉS PAR L'EMPLOI DE CE MÉDICAMENT, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN.

RENOUVELLEMENT DE L'ORDONNANCE :

Lorsque vous aurez besoin d'une nouvelle provision de METADOL-D, vous devrez obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin. Comme il est très important que vous n'omettiez aucune dose de méthadone, communiquez avec votre médecin pour qu'il puisse renouveler votre ordonnance à temps.

PHARMACOLOGIE

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

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

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

souris sont exposées au tableau suivant :

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Berkowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 219-30.
2. Bertschy G. Methadone maintenance treatment: an update. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245: 114-24.
3. Dole VP. Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *JAMA* 1988 Nov 25; 260(20): 3025-9.
4. Eddy NB. A new morphine-like analgesic. *J Amer Pharm Assoc, Prac Pharmacy Ed* 1947; 8: 536-40.
5. FDA: Summary for Basis of Approval, NDA 17-058, Methadone Hydrochloride. August 3, 1971. Freedom of Information, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Washington, D.C.
6. FDA: SBA, Package Label & Insert: Methadone Hydrochloride Oral Solution, 10 mg per 5 mL, Roxane Laboratories Inc., August 30, 1982; and Federal Register, Vol 35, No. 166, August 26, 1970. Freedom of Information, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Washington, D.C.
7. Finnegan JK, Haag HB, Larson PS, Dreyfuss ML. Observations on the comparative pharmacologic actions of 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone (amidone) and morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1948; 92: 269-76.
8. Fultz JM, Senay EC. Guidelines for the management of hospitalized narcotic addicts. *Ann Intern Med* 1975; 82: 815-18.
9. Holmstrand J, Änggård E, Gunne L-M. Methadone maintenance: plasma levels and therapeutic outcome. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 175-80.
10. Hutchings DE. Methadone and heroin during pregnancy: a review of behavioral effects in human and animal offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4: 429-34.
11. Inturrisi CE. Role of opioid analgesics. *Am J Med* 1984; 77(3A): 27-36.
12. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*, ed 7. New York: Macmillan Publishing, 1985; 568-69 & 573-74.
13. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*, ed 7. New York: Macmillan Publishing, 1985; 505, 517-19 & 1694-5.

14. Johnson JH, Rosecrans JA. Blockade of ovulation by methadone in the rat: a central nervous system-mediated acute effect. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 110-13.
15. Kreek MJ. Substitution et produits: biological correlates of methadone maintenance pharmacotherapy. *Ann Med Interne* 1994; 145(Suppl 3): 9-14.
16. Langrod J, Lowinson J, Ruiz P. Methadone treatment and physical complaints: a clinical analysis. *Int J Addict* 1981; 16 (5): 947-52.
17. Milby JB. Methadone maintenance to abstinence - how many make it? *J Nervous Mental Dis* 1988; 176: 409-22.
18. Olsen GD, Wendel HA, Livermore JD, Leger RM, Lynn RK, Gerber N. Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 147-57.
19. Senay EC. Methadone Maintenance Treatment. *Int J Addict* 1985; 20 (6&7): 803-21.
20. Tennant F, Shannon J. Cocaine abuse in methadone maintenance patients is associated with low serum methadone concentrations. *J Addict Dis* 1995; 14(1): 67-74.
21. Verebely K, Volavka J, Mulé S, Resnick R. Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 180-90.
22. Winter CA, Flataker L. Studies on heptazone (6-morpholino-4,4-diphenyl-3-heptanone hydrochloride) in comparison with other analgesic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1950; 98: 305-17.
23. Zweben JE, Payte JT. Methadone maintenance in the treatment of opioid dependence - A current perspective, In *Addiction Medicine [Special Issue]*. *West J Med* 1990 May; 152: 588-99.
24. USP DI, Vol I - Drug Information for the health care professional, 19th ed., Rockville, Maryland: US Pharmacopeial Convention, pp. 2168-2181.
25. Therapeutic Products Directorate Guidelines - Dispensing Methadone for the Treatment of Opioid Dependence: Minister of National Health and Welfare, Health Canada 1994.
26. Therapeutic Products Directorate Guidelines - The Use of Opioids in the Management of Opioid Dependence: Minister of Health Canada, Health Canada 1992.
27. Product Information - Methadone Hydrochloride: Physicians GenRx, 1996.