

## MONOGRAPHIE

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

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

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

Concentré à prise orale de chlorhydrate de méthadone USP  
dosé à 10 mg/mL

Analgésique opioïde

Paladin Labs Inc.  
100, boul. Alexis Nihon, bureau 600  
Saint-Laurent (QC), Canada  
H4M 2P2

Date de révision :  
Le 29 juillet 2014  
Version : 11.0

N° de contrôle : 171611  
<sup>MD</sup> Marque déposée de Paladin Labs Inc.

## MONOGRAPHIE

<sup>N</sup>METADOL<sup>MD</sup>

Comprimés de chlorhydrate de méthadone

Solution buvable de chlorhydrate de méthadone USP

Concentré à prise orale de chlorhydrate de méthadone USP

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Analgésique opioïde

---

### 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 (LRDS)*. Cette exemption permet au praticien désigné d'administrer, de prescrire, de fournir ou de vendre de la méthadone à ses patients en vue de l'analgésie, 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 ou par l'intermédiaire du Collège des médecins et chirurgiens dans certaines provinces. Les collèges concernés doivent être consultés pour des conseils relatifs aux procédures à suivre dans chaque province.

**Le pharmacien peut fournir de la méthadone au praticien qui détient une telle exemption.**

---

**Mise en garde : CE MÉDICAMENT PEUT CRÉER UNE DÉPENDANCE.**

## ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

### Moyenne (%CV) des paramètres pharmacocinétiques suivant l'administration d'une dose unique de 10 mg de METADOL à des sujets sains (n=24)

Paramètre	Unité	Dose de METADOL
		1 x comprimé de 10 mg
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	38,12 (28,3)
T <sub>max</sub> <sup>a</sup>	(h)	2,50 (1,67 – 5,07)
AUC <sub>0-72</sub>	(ng.h/mL)	1042,77 (31,0)
AUC <sub>0-inf</sub>	(ng.h/mL)	1429,78 (45,2)
T <sub>1/2</sub>	(h)	36,71 (32,6)

<sup>a</sup> médiane (écart)

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

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.

## INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

### **Adultes :**

METADOL (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution buvable et en concentré à prise orale) est indiqué dans le soulagement de la douleur dont l'intensité justifie la prise d'un traitement opioïde quotidien continu sur le long terme et :

- qui répond aux opioïdes; et
- lorsque les autres traitements ne conviennent pas.

METADOL n'est pas indiqué comme analgésique à prendre au besoin (prn).

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

En règle générale, il convient de sélectionner avec prudence la dose à administrer à un patient âgé. Il faut habituellement commencer par la dose la plus faible de l'éventail posologique, compte tenu de la fréquence accrue de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou de la prise d'un autre traitement médicamenteux.

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de METADOL n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser METADOL chez les patients âgés de moins de 18 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

METADOL (chlorhydrate de méthadone) est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à la substance active (chlorhydrate de méthadone) ou aux autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient présent dans la formulation. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section « RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition », de la monographie de produit;

- chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (par exemple, une occlusion intestinale, sténoses), de toute maladie ou de tout trouble qui nuit au transit intestinal (par exemple, iléus de tous types);
- chez les patients atteints d'un syndrome abdominal aigu soupçonné (par exemple appendicite aiguë ou pancréatite);
- chez les patients souffrant de douleurs d'intensité légère, intermittente ou de courte durée pouvant être prise en charge au moyen d'autres analgésiques;
- pour la prise en charge de la douleur aiguë;
- chez les patients atteints d'asthme aigu, d'une autre maladie respiratoire obstructive et d'état de mal asthmatique;
- chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'une hausse des taux sanguins de dioxyde de carbone et de cœur pulmonaire;
- chez les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs;
- chez les patients atteints une grave dépression du système nerveux central, d'une augmentation de la pression intracrânienne ou céphalorachidienne et d'un traumatisme crânien;
- chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement);
- chez les femmes qui allaitent, ou qui sont enceintes ou au cours du travail et de l'accouchement;
- chez les patients atteints 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.
- chez les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes.

## **MISES EN GARDE**

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

**METADOL (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution buvable 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 dans des contenants à l'épreuve des enfants et de conserver ce médicament**

hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie afin d'en éviter la consommation accidentelle.

Le chlorhydrate de méthadone est un opioïde de synthèse, donc une substance contrôlée listée à l'annexe I en vertu de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* (LRDS). Seul le médecin qui bénéficie d'une exemption de Santé Canada 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.

#### **Limitation de l'utilisation**

Compte tenu du risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associé aux opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques accrus de surdosage et de décès associés aux préparations opioïdes à libération prolongée, METADOL doit être uniquement utilisé chez les patients qui ne tolèrent pas les autres traitements (par exemple, les analgésiques non opioïdes) ou chez qui les autres traitements se révèlent inefficaces ou ne procureraient pas un soulagement suffisant de la douleur (par exemple, les opioïdes à libération immédiate (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION)).

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

METADOL pose les risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage associés aux opioïdes, lesquels peuvent provoquer un surdosage et entraîner la mort. Il convient d'évaluer ces risques pour chaque patient avant de prescrire METADOL. Tous les patients doivent par ailleurs faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler l'apparition de ces comportements ou affections (voir MISES EN GARDE). METADOL doit être conservé en lieu sûr de manière à prévenir le vol ou le mésusage.

#### **Dépression respiratoire potentiellement mortelle**

METADOL peut entraîner une dépression respiratoire grave, mortelle ou potentiellement mortelle. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler la présence d'une dépression respiratoire, particulièrement à l'instauration du traitement ou après une augmentation de la dose. METADOL doit être avalé entier; écraser, croquer ou dissoudre les comprimés METADOL peut accélérer la libération du médicament et se traduire par l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate de méthadone (voir MISES EN GARDE).

### **Exposition accidentelle**

L'ingestion accidentelle d'une seule dose de METADOL, surtout par les enfants, peut se traduire par un surdosage mortel de chlorhydrate de méthadone (voir la sous-section **Mode de disposition**, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, pour connaître adéquatement les consignes de disposition).

### **Syndrome de sevrage néonatal aux opiacés**

L'utilisation prolongée de METADOL par la mère pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal aux opiacés, un état qui peut être potentiellement mortel (voir MISES EN GARDE).

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

L'ingestion simultanée d'alcool et de Metadol peut causer une élévation du taux plasmatique de chlorhydrate de méthadone et se traduire par un surdosage potentiellement mortel (voir MISES EN GARDE et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Généralités**

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

METADOL présente un potentiel d'abus et de mésusage qui peut se traduire par un surdosage et entraîner la mort. METADOL doit donc être prescrit et utilisé avec précaution.

Les risques cliniques d'abus ou de toxicomanie associés aux opioïdes doivent être évalués avant de prescrire des opioïdes à un patient. Tous les patients qui reçoivent des opioïdes doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler les signes d'abus et de mésusage.

Il faut user tout particulièrement de prudence lorsque des opioïdes comme METADOL sont prescrits à des patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de drogues illicites/de médicaments sous ordonnance. Les préoccupations liées à l'abus, la toxicomanie et le détournement ne doivent néanmoins pas empêcher le soulagement adéquat de la douleur.

### **Appareil cardiovasculaire**

#### **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.

## **Dépendance/Tolérance**

Comme c'est le cas des autres opioïdes, l'administration répétée de METADOL peut créer une tolérance et une dépendance physique. Elle est également associée à un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le fruit de l'adaptation neurologique des récepteurs opiacés à l'exposition chronique à un opiacé et sont à distinguer de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance, tout comme la dépendance physique, peut se manifester avec l'administration répétée de opioïdes et ne constitue pas en elle-même le signe d'un trouble de toxicomanie ou d'abus.

Chez les patients qui suivent un traitement à long terme, la dose doit être réduite graduellement jusqu'à l'arrêt complet du traitement dès lors que le médicament n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester en cas d'arrêt soudain du traitement ou suite à l'administration d'un antagoniste des opioïdes.

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

Les patients qui présentent une tolérance à d'autres opioïdes peuvent présenter une tolérance partielle à la méthadone. Ce phénomène est particulièrement susceptible de survenir chez les patients qui passent à la méthadone après avoir présenté une tolérance à d'autres agonistes des récepteurs opioïdes  $\mu$ , et vient compliquer la détermination de la dose du nouvel agent. Des décès ont été signalés lors du passage à la méthadone après un traitement prolongé par de fortes doses d'un autre agoniste des opioïdes. Il est donc essentiel de comprendre les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone lorsque celle-ci vient remplacer un autre opioïde (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Même le patient qui présente un degré élevé de tolérance opiacée est en proie aux effets toxiques de la méthadone.

## **Système neurologique**

### **Interaction avec les dépresseurs du Système Nerveux Central (dont l'alcool) :**

METADOL devrait être utilisé avec prudence et en dose réduite chez le patient qui reçoit simultanément d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques qui agissent sur le système nerveux central et d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter.



Lorsqu'un tel traitement d'association est envisagé, une réduction substantielle de la dose d'un des agents ou des deux doit être envisagée, et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite (voir **INTERCATIONS MÉDICAMENTEUSES**).

**Blessure à la tête et hypertension intracrânienne** : Les effets dépresseurs de la méthadone sur les centres respiratoires et son pouvoir de faire augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être intensifiés de façon marquée en présence d'hypertension intracrânienne. De plus, l'emploi des opioïdes entraîne des effets indésirables qui peuvent masquer l'évolution de l'état clinique des patients blessés à la tête. Il faut employer METADOL avec prudence chez de tels patients et uniquement si cette mesure est jugée essentielle.

### **Syndrome de sevrage néonatal aux opiacés**

La prise prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal aux opiacés, contrairement au sevrage opiacé chez l'adulte, peut mettre la vie en danger.

Le syndrome de sevrage néonatal aux opiacés se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et une structure du sommeil anormale, des cris aigus, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de gain pondéral. Le moment de l'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal aux opiacés varient selon le type d'opioïde utilisé, la durée du traitement, le moment et la concentration de la dernière dose prise par la mère et le taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation de METADOL pour induire l'analgésie chez la femme enceinte est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Psychiatrie**

#### **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 les symptômes anxieux avec ceux du sevrage des 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.

## **Appareil respiratoire**

### **Dépression respiratoire**

Des cas de dépression respiratoire grave, mortelle ou potentiellement mortelle ont été signalés avec l'utilisation des opioïdes, même si ceux-ci étaient utilisés de la manière recommandée. La dépression respiratoire associée à l'utilisation d'opioïdes risque de provoquer un arrêt respiratoire et d'entraîner la mort si elle n'est pas décelée et traitée immédiatement. La rétention de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) associée à la dépression respiratoire induite par les opioïdes peut accentuer les effets sédatifs de ces derniers.

La dépression respiratoire 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 provoquer une diminution dangereuse de la ventilation pulmonaire.

Une dépression respiratoire grave, mortelle ou potentiellement mortelle peut se manifester en tout temps pendant le traitement par METADOL, mais ce risque est le plus grand pendant l'instauration du traitement ou après une augmentation de la dose. Les patients chez qui un traitement par METADOL est instauré ou dont la dose est augmentée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler la dépression respiratoire.

Afin de réduire le risque de dépression respiratoire, une administration et un ajustement posologique adéquats de METADOL sont essentiels (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Surestimer la dose de METADOL lors du passage d'un autre opioïde à METADOL peut entraîner un surdosage mortel à la première administration.

### **Asthme et autres affections respiratoires :**

Il faut employer METADOL avec 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, même l'emploi de doses de méthadone habituellement thérapeutiques peut entraîner une baisse de la stimulation des centres respiratoires tout en faisant augmenter la résistance des voies aériennes à l'écoulement de l'air au point de causer l'apnée. Il convient d'envisager l'administration d'analgésiques non opioïdes, et de n'utiliser METADOL qu'à la dose minimale efficace, et ce, sous surveillance médicale étroite.

**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.

**Population particulière : Emploi durant la grossesse / l'allaitement :**

La prise prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal aux opiacés, contrairement au sevrage opiacé chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger (voir **MISES EN GARDE – SYNDROME DE SEVRAGE NÉONATAL AUX OPIACÉS**).

L'utilisation de METADOL pour induire l'analgésie chez la femme enceinte est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La méthadone est excrétée dans la salive, le lait maternel, le liquide amniotique et le plasma du cordon ombilical.

Les opioïdes et d'autres substances passent dans le lait maternel. L'emploi de la méthadone par la mère qui allaite est contre-indiqué.

## **PRÉCAUTIONS**

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

**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. On a également signalé des cas d'allongement de l'intervalle QT chez des patients n'ayant pas d'antécédents de troubles cardiaques traités par 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. 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 autre traitement.

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 (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution orale et en concentré à prise orale) 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 maladie d'Addison, d'hypertrophie prostatique ou de constriction de l'urètre; le patient qui présente une sensibilité aux dépresseurs du système nerveux central, par exemple en raison d'une maladie cardiovasculaire, pulmonaire, rénale ou hépatique; et le patient atteint de comorbidités ou prenant des médicaments pouvant le prédisposer à la dysrythmie.

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

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :**

**Antagoniste des opioïdes, association agoniste-antagoniste et agoniste partiel :** Le patient qui reçoit de la méthadone sur une longue période peut avoir des symptômes de sevrage s'il reçoit un antagoniste des opioïdes ou un médicament réunissant un agoniste et un antagoniste, par exemple : naloxone, naltrexone, pentazocine, nalbuphine, butorphanol et buprénorphine.

#### **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 P<sub>450</sub> :**

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été signalées par suite de l'administration concomitante de méthadone et d'inducteurs d'enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> :

**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 P<sub>450</sub> :** 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, une telle réduction 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 opioïdes ou toxiques.

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

#### **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. Étant donné que l'innocuité de la méthadone n'a pas été établie dans ce contexte, son utilisation est contre-indiquée chez les patients qui ont reçu un IMAO au cours des 14 jours précédents. Néanmoins, si l'utilisation 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 opioïdes, 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 réunissant un agoniste et un antagoniste** : Il ne faut pas administrer d'analgésiques réunissant un agoniste et un antagoniste (p. ex. : pentazocine, nalbuphine, butorphanol ou buprénorphine) au patient qui reçoit ou a reçu un traitement à l'aide d'un opiacé pur, comme le chlorhydrate de méthadone. En pareil cas, de tels agents peuvent amoindrir l'effet analgésique du chlorhydrate de méthadone et/ou précipiter des symptômes de sevrage.



### **Interaction médicament/mode de vie :**

La consommation simultanée d'alcool doit être évitée (voir **MISES EN GARDE, Encadré Mises en garde et précautions importantes**).

### **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 les symptômes anxieux avec ceux du sevrage des 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 ou au soulagement de la douleur et est sans effet sur l'anxiété générale.

### **Douleur aiguë :**

En cas de blessure ou de douleur aiguë, postopératoire ou autre, chez le patient qui reçoit un traitement d'entretien au moyen d'une dose stable de méthadone, celle-ci ne procurera pas une analgésie suffisante. En pareil cas, il faut administrer les analgésiques, opioïdes 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.

### **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 maladie d'Addison, d'hypertrophie prostatique ou de constriction de l'urètre. Il convient d'observer les précautions usuelles relativement à l'administration parentérale d'opioïdes et de demeurer toujours conscient du risque de dépression respiratoire.

### **Renseignements à l'intention du patient**

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

METADOL ne doit pas être pris en même temps que d'autres dépresseurs du SNC (dont l'alcool), vu le risque d'amplification de la dépression du SNC.

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

### **Grossesse**

*Effets tératogènes* : Catégorie C. Aucune étude comparative n'a permis d'établir l'innocuité de la méthadone chez la femme enceinte.

La méthadone prescrite à des fins analgésiques est contre-indiquée chez la femme enceinte.

*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 (voir **MISES EN GARDE – Syndrome de sevrage néonatal aux opiacés**).

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

*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 contre-indiqué aux fins de l'analgésie obstétricale, car sa longue durée d'action augmente le risque de dépression respiratoire du nourrisson.

*Allaitement* : L'emploi de la méthadone à des fins analgésiques est contre-indiqué chez la mère qui allaite. La méthadone est excrétée dans le lait maternel. Les femmes prenant de fortes doses de méthadone en tant que traitement d'entretien, *qui allaitent déjà leur bébé, doivent être avisées de sevrer leur bébé graduellement, pour prévenir le syndrome d'abstinence du nouveau-né.* La femme qui reçoit un traitement à la méthadone et envisage d'allaiter un bébé n'ayant jamais été exposé aux opioïdes doit être avisée de la présence de méthadone dans son lait.

### **Emploi chez l'enfant**

L'innocuité et l'efficacité de METADOL n'ont pas été étudiées chez les moins de 18 ans. L'emploi de METADOL n'est donc pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### **Emploi chez la personne âgée**

D'une façon générale, la sélection de la dose à administrer au patient âgé doit se faire avec prudence; il convient d'amorcer le traitement à la dose efficace la plus faible et de tenir compte de la probabilité accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'affections concomitantes et de la prise d'autres médicaments.

### **Insuffisance rénale**

L'emploi de la méthadone chez l'insuffisant rénal n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Sexe**

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

## EFFETS INDÉSIRABLES

**Mise en route du traitement :** Au début du traitement, il faut adapter soigneusement la posologie suivant les réactions du patient à METADOL. 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, COMME DES AUTRES ANALGÉSQUES OPIOÏDES, SONT LA DÉPRESSION RESPIRATOIRE ET, DANS UNE MOINDRE MESURE, LA DÉPRESSION CIRCULATOIRE. DES CAS D'ARRÊT RESPIRATOIRE, DE CHOC ET D'ARRÊT CARDIAQUE ONT ÉTÉ OBSERVÉS.

Les effets indésirables le plus souvent liés à l'emploi de la méthadone 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 lymphes :** 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 :** Pendant le traitement de longue durée, on observe la disparition progressive des effets indésirables sur une période de plusieurs semaines. Cependant, la constipation et la sudation persistent.

## **TOXICOMANIE ET PHARMACODÉPENDANCE**

La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  dont le risque d'abus s'apparente à celui de la morphine. **Il s'agit d'une substance contrôlée listée dans l'annexe I de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances (LRDS).** La méthadone, tout comme la morphine et les autres opioïdes utilisés à des fins analgésiques, peut être toxicomanogène 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 récives sont fréquentes.

Les toxicomanes adoptent souvent un comportement particulier. Ce dernier se caractérise par des appels ou des visites d'urgence vers la fin des heures ouvrables, le refus de se soumettre aux examens et aux épreuves prescrites ou d'être acheminé vers un spécialiste, des déclarations répétées de perte d'ordonnances, la manipulation des 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, à l'instar de tout opioïde, risque de faire l'objet de détournement. Il est donc fortement recommandé de tenir un registre minutieux de la quantité prescrite, de la fréquence des renouvellements et des demandes de renouvellement.

L'emploi abusif de chlorhydrate de méthadone peut entraîner un surdosage, voire 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 opioïdes comptent parmi les mesures contribuant à réduire l'abus de ces agents.

Les bébés nés de mères physiquement dépendantes des opioïdes peuvent également se montrer 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**

**Symptômes** – Le surdosage grave de METADOL se caractérise par la 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 toxicomane, surtout un enfant, 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 NE DOIT JAMAIS OUBLIER TOUTEFOIS QUE LA MÉTHADONE EST UN DÉPRESSEUR À ACTION DE LONGUE DURÉE (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 d’administrer au besoin de nouvelles doses de l’antagoniste des opioïdes. 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, il faut employer cet agent avec une prudence extrême en administrant une dose moins élevée et en augmentant cette dose par petits paliers.

L’administration intraveineuse de naloxone ou de nalméfène peut servir à renverser les signes d’intoxication. Comme la demi-vie de la naloxone est relativement courte comparativement à celle de la méthadone, il peut être nécessaire de répéter les injections jusqu’à 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 OPIOÏDES CHEZ UNE TELLE PERSONNE. SI UNE DÉPRESSION RESPIRATOIRE GRAVE IMPOSE LE RECOURS À UN ANTAGONISTE DES OPIOÏDES CHEZ UNE PERSONNE PHYSIQUEMENT DÉPENDANTE, IL FAUT EMPLOYER CET AGENT AVEC UNE PRUDENCE EXTRÊME EN ADMINISTRANT UNE DOSE MOINS ÉLEVÉE (DE 10 À 20 % PLUS FAIBLE QUE LA DOSE DE DÉPART RECOMMANDÉE) ET EN AUGMENTANT CETTE DOSE PAR PETITS PALIERS.**

---

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

**METADOL doit être uniquement utilisé chez les patients qui ne tolèrent pas les autres traitements (par exemple, les analgésiques non opioïdes) ou chez qui les autres traitements se révèlent inefficaces ou ne procureraient pas un soulagement suffisant de la douleur (par exemple, les opioïdes à libération immédiate).**

**Il faut avaler les comprimés de METADOL entiers; écraser, croquer ou dissoudre les comprimés de METADOL peut accélérer la libération du médicament et se traduire par l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate de méthadone (voir MISES EN GARDE).**

### **Posologie et ajustement posologique recommandés**

METADOL (chlorhydrate de méthadone en comprimés, en solution buvable 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 l'obtention de l'effet recherché, afin d'éviter la survenue de dépression respiratoire et d'effets toxiques graves.



**Soulagement de la douleur intense** – Il faut adapter la posologie avec soin suivant l'intensité de la douleur et la réponse du patient au traitement. METADOL ne doit pas être administré au patient qui n'a jamais été exposé aux opioïdes auparavant. La posologie habituelle chez l'adulte varie entre 2,5 et 10 mg par voie orale, toutes les 4 heures, pendant les 3 à 5 premiers jours du traitement, puis s'établit à une dose fixe administrée à intervalles de 8 à 12 heures, suivant les besoins du patient. Chez la personne âgée, la fréquence d'administration peut être unquotidienne.

***Restrictions particulières visant les patients de moins de 18 ans :***

L'innocuité et l'efficacité de METADOL n'ont pas été étudiées dans des populations pédiatriques. L'emploi de METADOL n'est donc pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

**Directives de distribution des analgésiques opioïdes**

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.

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

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

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

<sup>®</sup>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) et la solution (dosée à 1 mg/mL) METADOL doivent tous deux être dilués dans un des diluants (jus) énumérés ci-dessus avant leur distribution (voir la rubrique RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

### **Mode de disposition**

METADOL 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 METADOL devant les enfants au risque de les voir reproduire les mêmes gestes par imitation.

Les comprimés, quantités de solution buvable ou concentré de METADOL inutilisés ou expirés doivent être éliminés de la manière adéquate dès qu'ils ne sont plus nécessaires pour éviter toute exposition accidentelle, notamment chez les enfants et les animaux de compagnie. S'il est nécessaire d'entreposer provisoirement le médicament avant de le mettre au rebut, il est possible de se procurer en pharmacie un contenant hermétique à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour déchets biodangereux ou un pilulier verrouillable.

**METADOL ne doit jamais être jeté avec les ordures ménagères.** Il est recommandé de le rapporter dans une pharmacie qui offre un programme de collecte des médicaments usagés.

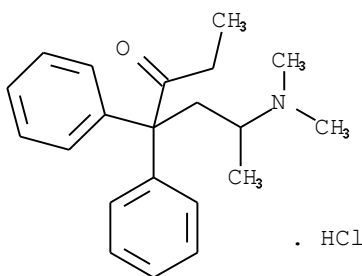
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse :

*Dénomination commune :* chlorhydrate de méthadone

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

*Formule développée :*



*Formule moléculaire :* C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO.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 :

#### LA FORMULATION DES COMPRIMÉS DE METADOL NE PEUT ÊTRE DISSOUTE DANS L'EAU

Chaque comprimé METADOL dosé à 1 mg contient 1 mg de chlorhydrate de méthadone USP. Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, lactose, laque FD&C bleu n°1, méglumine et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé METADOL dosé à 5 mg contient 5 mg de chlorhydrate de méthadone USP. Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, lactose, laque FD&C jaune n°6, méglumine et stéarate de magnésium.

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

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, lactose, laque d'aluminium D&C jaune n°10, laque FD&C bleu n°1, méglumine et stéarate de magnésium.

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

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

La solubilité du contenu en méthadone de la formulation des comprimés METADOL à base de méglumine a fait l'objet d'études *in vitro* dans différents milieux de dissolution. Une réduction variant de 70 à 100% de la solubilité en milieu aqueux de la méthadone fut démontrée en utilisant cette nouvelle formulation. La solubilité de la méthadone dans des milieux à base d'alcool (éthanol ou alcool isopropylique) ou dans un milieu de fluide gastrique simulé demeura inchangée. Cependant, sa solubilité dans l'eau suivant l'évaporation d'une telle solution à base d'alcool fut réduite par presque 100%.

**La solution buvable METADOL 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 polyéthylèneglycol.

**Le concentré à prise orale METADOL 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 polyéthylèneglycol.

**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 à une température allant de 15 à 30 °C. Garder les bouteilles hermétiquement fermées. Les comprimés METADOL craignent la lumière. Le concentré à prise orale et la solution buvable METADOL craignent la lumière et le gel.

## PRÉSENTATION

Les **comprimés METADOL** 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 marqué en creux « 1 » sur une face et le logo bouclier de Paladin sur l'autre. Offert en flacon de polyéthylène haute densité contenant 100 comprimés.

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

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

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

### **Solution buvable METADOL 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 ambre de 100 et 250 mL.

### **Concentré à prise orale METADOL 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 ambre de 100 et 250 mL.

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 :**

Pour préparer un volume de 100 mL de solution de méthadone diversement dosée, utiliser le concentré METADOL à 10 mg/mL et un des diluants suivants :

- 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

<b>Table de dilution, pour obtenir 100 mL de solution</b>		
Teneur de la solution	Volume de METADOL (concentré)	Volume de diluant
1 mg/mL	10 mL	90 mL
2 mg/mL	20 mL	80 mL
2,5 mg/mL	25 mL	75 mL
5 mg/mL	50 mL	50 mL
7,5 mg/mL	75 mL	25 mL
10 mg/mL	100 mL	0 mL

**Remarque :** La solution reconstituée doit être réfrigérée et utilisée dans un délai de 7 jours (si reconstituée avec le jus de pommes) ou de 14 jours (si reconstituée avec un des autres diluants mentionnés ci-dessus).

Les tableaux de calcul fournis ci-dessous exposent la quantité de concentré METADOL et de diluant nécessaire au traitement de la douleur intense pendant la durée prescrite :

**ANALGÉSIE**  
**TABLE DE CALCUL DES SOLUTIONS**  
**NÉCESSAIRES POUR UN TRAITEMENT DE 1 SEMAINE**

Dose unitaire prescrite	Quantité pour schéma d'administration <u>1</u> f.p.j.			Quantité pour schéma d'administration <u>2</u> f.p.j.			Quantité pour schéma d'administration <u>3</u> f.p.j.		
	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée par semaine	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée par semaine	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée par semaine
<b>1 mg</b>	0,7 mL	6,3 mL	7 mL	1,4 mL	12,6 mL	14 mL	2,1 mL	18,9 mL	21 mL
<b>2,5 mg</b>	1,75 mL	15,75 mL	17,5 mL	3,5 mL	31,5 mL	35 mL	5,25 mL	47,25 mL	52,5 mL
<b>5 mg</b>	3,5 mL	31,5 mL	35 mL	7 mL	63 mL	70 mL	10,5 mL	94,5 mL	105 mL
<b>7,5 mg</b>	5,25 mL	47,25 mL	52,5 mL	10,5 mL	94,5 mL	105 mL	15,75 mL	141,75 mL	157,5 mL
<b>10 mg</b>	7 mL	63 mL	70 mL	14 mL	126 mL	140 mL	21 mL	189 mL	210 mL

**Chaque mL de solution diluée contient 1 mg de méthadone.**

p. ex., 5 mg 2 f.p.j. => 5 mL (de solution préparée) 2 f.p.j.

METADOL s'est révélé compatible avec les diluants suivants, reconstitués au besoin suivant les directives du fabricant :

Kool-Aid à saveur de raisin    Crystal Light à saveur de tangerine et de pamplemousse

Tang à saveur d'orange        Crystal Light à saveur de limonade

Jus de pommes Allen's

**ANALGÉSIE**  
**TABLE DE CALCUL DES SOLUTIONS NÉCESSAIRES**  
**POUR UN TRAITEMENT DE 2 SEMAINES**

Dose unitaire prescrite	Quantité pour schéma d'administration <u>1</u> f.p.j.			Quantité pour schéma d'administration <u>2</u> f.p.j.			Quantité pour schéma d'administration <u>3</u> f.p.j.		
	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée pour 2 semaines	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée pour 2 semaines	METADOL 10 mg/mL	Diluant	Volume total de solution préparée pour 2 semaines
<b>1 mg</b>	1,4 mL	12,6 mL	14 mL	2,8 mL	25,2 mL	28 mL	4,2 mL	37,8 mL	42 mL
<b>2,5 mg</b>	3,5 mL	31,5 mL	35 mL	7 mL	63 mL	70 mL	10,5 mL	94,5 mL	105 mL
<b>5 mg</b>	7 mL	63 mL	70 mL	14 mL	126 mL	140 mL	21 mL	189 mL	210 mL
<b>7,5 mg</b>	10,5 mL	94,5 mL	105 mL	21 mL	189 mL	210 mL	31,5 mL	283,5 mL	315 mL
<b>10 mg</b>	14 mL	126 mL	140 mL	28 mL	252 mL	280 mL	42 mL	378 mL	420 mL

**Chaque mL de solution diluée contient 1 mg de méthadone.**

p. ex., 5 mg 2 f.p.j. => 5 mL (de solution préparée) 2 f.p.j.

METADOL s'est révélé compatible avec les diluants suivants, reconstitués au besoin suivant les directives du fabricant :

Kool-Aid à saveur de raisin    Crystal Light à saveur de tangerine et de pamplemousse

Tang à saveur d'orange        Crystal Light à saveur de limonade



## 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 opioïdes qu'il ne l'est à la méthadone même.

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

### **Carcinogénèse et génotoxicité**

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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Cette observation n'a toutefois pas été faite chez les souris recevant la méthadone à raison de 60 mg/kg/jour (soit environ 2,5 fois la dose quotidienne employée chez l'homme, à savoir 120 mg/jour par voie orale). Qui plus est, lors d'une étude de 2 ans évaluant les effets de l'ajout de méthadone à la nourriture des rats Fisher 344, rien n'a permis de conclure que la fréquence des néoplasmes était accrue avec l'administration de doses pouvant atteindre 28 mg/kg/jour chez les mâles et 88 mg/kg/jour chez les femelles (soit à peu près 2,3 fois et 7,1 fois, respectivement, la dose quotidienne orale utilisée chez l'homme [120 mg/jour]) d'après une comparaison fondée sur la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

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.

## **Toxicité pour la reproduction**

La méthadone n'a pas semblé avoir d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. Toutefois, l'administration de fortes doses a produit de tels effets chez le cobaye, le hamster et la souris. Une étude publiée a révélé que chez les fœtus de hamster, l'administration sous-cutanée de méthadone à des doses égales ou supérieures à 31 mg/kg (exposition que l'on estime environ 2 fois celle de l'humain qui reçoit une dose de 120 mg/jour par voie orale en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), ou équivalente à celle de l'humain qui reçoit une dose intraveineuse de 120 mg/jour) le 8<sup>e</sup> 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) ou correspondant à la moitié de celle de l'humain recevant une dose de 120 mg/jour par voie intraveineuse) le 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 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour et du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation, respectivement.

Comparativement aux patientes témoins, les femmes ayant reçu une dose d'entretien de méthadone 1 à 2 heures auparavant ont été plus nombreuses à présenter des résultats anormaux à l'épreuve de réactivité fœtale (ERT) réalisée en fin de grossesse. Des études animales publiées 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 animales témoignent des modifications neurochimiques cérébrales de petits traités à la méthadone, lesquelles touchaient entre autres les systèmes cholinergique, dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Berkowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 219-30.
2. Eddy NB. A new morphine-like analgesic. *J Amer Pharm Assoc, Prac Pharmacy Ed* 1947; 8: 536-40.
3. Finnegan JK, Haag HB, Larson PS, Dreyfuss ML. Observations on the comparative pharmacologic actions of 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone (amidone) and morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1948; 92: 269-76.
4. Hutchings DE. Methadone and heroin during pregnancy: a review of behavioral effects in human and animal offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4: 429-34.
5. Inturrisi CE. Role of opioid analgesics. *Am J Med* 1984; 77(3A): 27-36.
6. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. 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.
7. 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.
8. Johnson JH, Rosecrans JA. Blockade of ovulation by methadone in the rat: a central nervous system-mediated acute effect. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 110-13.
9. Langrod J, Lowinson J, Ruiz P. Methadone treatment and physical complaints: a clinical analysis. *Int J Addict* 1981; 16 (5): 947-52.
10. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED, Dose Ratio between Morphine and methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 1998; 82(6): 1167-1173.
11. 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.
12. Senay EC. Methadone Maintenance Treatment. *Int J Addict* 1985; 20 (6&7): 803-21.
13. 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.

14. 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.
15. USP DI, Vol I - Drug Information for the health care professional, 19th ed., Rockville, Maryland: US Pharmacopeial Convention, pp. 2168-2181.
16. Therapeutic Products Directorate Guidelines - Dispensing Methadone for the Treatment of Opioid Dependence: Minister of National Health and Welfare, Santé Canada 1994.
17. Therapeutic Products Directorate Guidelines - The Use of Opioids in the Management of Opioid Dependence: Minister of Health Canada, Santé Canada 1992.
18. Product Information - Methadone Hydrochloride: Physicians GenRx, 1996.
19. Regional Palliative Care Program, Grey Nuns Community Hospital; Methadone in Chronic Cancer Pain Management: Educational Package; March 10, 1997.
20. Martindale, The Complete Drug Reference; Pharmaceutical Press 32<sup>nd</sup> edition, pp. 53-55.
21. Betancourt A.O., Gosselin P.M., Vinson R.K., New Immediate Release Formulation for Deterring Abuse of Methadone.
22. Vinson R.K., Pharmacokinetics of a New Immediate-Release Methadone Tablet Formulation with Decreased In Vitro Solubility.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET  
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS  
METADOL<sup>MD</sup>**

**Comprimés de chlorhydrate de méthadone  
Solution buvable de chlorhydrate de méthadone  
Concentré à prise orale de chlorhydrate de méthadone**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **METADOL**, et à chaque renouvellement de prescription. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur **METADOL**. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **METADOL**.

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Même si vous prenez METADOL tel que prescrit, vous êtes exposé à un risque de dépendance aux opioïdes, d'usage abusif et de mésusage pouvant entraîner un surdosage et la mort.**
- **Des troubles respiratoires pouvant mettre la vie en danger peuvent survenir pendant le traitement par METADOL, surtout s'il n'est pas pris tel que prescrit.**
- **Ne jamais donner METADOL à une autre personne, car cela pourrait lui être fatal. Une seule dose de METADOL suffit pour entraîner un surdosage fatal chez une personne à qui ce dernier n'a pas été prescrit. Ceci est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Les bébés nés de mères qui ont pris METADOL (pendant de courtes ou de longues périodes, à de faibles ou de fortes doses) pendant la grossesse pourraient présenter des symptômes de sevrage susceptibles de mettre leur vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître au cours des premiers jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé si celui-ci présente les symptômes suivants : changements respiratoires (respiration faible, difficile ou rapide), difficulté inhabituelle à le consoler, tremblements, selles plus fréquentes, éternuements, bâillements, vomissements ou fièvre.**

**Pourquoi METADOL est-il utilisé?**

METADOL est utilisé pour le soulagement à long terme de la douleur lorsque :

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

METADOL n'est PAS utilisé (« au besoin ») pour traiter les accès de douleur passagers.

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

METADOL est un analgésique appartenant à la classe des opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

### **Quels sont les ingrédients des comprimés METADOL?**

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de méthadone USP.

Ingrédients non médicinaux : Comprimés METADOL : lactose, stéarate de magnésium, mégglumine et cellulose microcristalline.

Les comprimés des différentes teneurs comprennent aussi les colorants suivants :

1 mg : laque FD&C bleu n° 1;

5 mg : laque FD&C jaune n° 6;

10 mg : laque d'aluminium D&C jaune n° 10, laque FD&C bleu n° 1.

### **Quels sont les ingrédients de la solution buvable METADOL?**

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de méthadone USP.

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, dextrose, glycérine, méthylparabène, polyéthylèneglycol, benzoate de sodium, cyclamate de sodium et eau.

### **Quels sont les ingrédients du concentré à prise orale METADOL?**

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de méthadone USP.

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, dextrose, glycérine, polyéthylèneglycol, benzoate de sodium, cyclamate de sodium et eau.

### **METADOL est offert dans les formes posologiques qui suivent :**

Comprimés METADOL dosés à 1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg : flacon de 100 comprimés.

Solution buvable METADOL dosée à 1 mg/mL : flacons de 100 mL et de 250 mL.

Concentré à prise orale METADOL dosé à 10 mg/mL : flacons de 100 mL et de 250 mL.

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

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au chlorhydrate de méthadone, à d'autres types d'analgésiques opioïdes ou à tout autre ingrédient de METADOL (**voir Quels sont les ingrédients de METADOL?**);
- vous n'avez jamais pris d'analgésique opioïde auparavant;
- votre douleur peut être maîtrisée par la prise occasionnelle d'analgésiques, notamment les analgésiques en vente libre;



- vous souffrez d'asthme grave, vous avez de la difficulté à respirer ou vous avez un trouble cardiaque, quel qu'il soit;
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous souffrez de diarrhée grave provoquée par la prise d'antibiotiques;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien ou vous êtes exposé à un risque de crises convulsives;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous avez pris un certain type d'antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase) au cours des 14 jours précédents;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous allaitez ou vous êtes en plein travail;
- vous avez moins de 18 ans.

**N'utilisez pas les comprimés METADOL si :**

- vous êtes atteint d'une rare maladie héréditaire qui nuit à la manière dont votre organisme utilise le lactose (le lactose est un ingrédient de METADOL).

**Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée de METADOL, demandez l'avis de votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre METADOL. Parlez-lui de tous les problèmes de santé ou maladies que vous pourriez présenter, notamment si :**

- vous avez des antécédents d'utilisation illicite de médicaments sous ordonnance ou d'abus d'alcool;
- vous souffrez d'une maladie grave des reins ou du foie;
- vous souffrez de basse pression;
- vous devez subir ou avez récemment subi une intervention chirurgicale;
- vous souffrez ou avez souffert de dépression;
- vous souffrez de constipation chronique ou importante;
- vous présentez ou avez présenté les troubles suivants : douleur abdominale, troubles de la glande thyroïde, troubles de la prostate, rétrécissement anormal de l'urètre, troubles des glandes surrénales, comme la maladie d'Addison, crises épileptiques, convulsions, hallucinations ou troubles mentaux graves.

**Autres mises en garde que vous devriez connaître :**

**Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :** Avant d'accomplir une tâche susceptible d'exiger une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à METADOL. Une somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère peuvent se manifester, particulièrement après la première dose de METADOL et en cas d'augmentation de la dose.

**Abus, toxicomanie et dépendance physique :** Tous les opioïdes sont liés à un risque d'abus ou de toxicomanie. Certains patients, en particulier ceux qui ont déjà consommé des médicaments de façon abusive, présentent un risque accru d'abus ou de toxicomanie lorsqu'ils prennent des

opioïdes comme METADOL. Une dépendance physique peut survenir chez les patients qui prennent METADOL pendant un certain temps, et il ne faut pas cesser de prendre ce médicament soudainement. Voir la section « **Interruption du traitement** » dans le présent dépliant.

Bien qu'il existe d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie, les deux doivent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale et de discussions franches avec votre médecin. Si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique à l'égard de METADOL, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs.**

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

- l'alcool, y compris les médicaments sous ordonnance ou non qui contiennent de l'alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant le traitement par METADOL car cela peut causer de la somnolence, une dépression respiratoire, des effets secondaires graves ou un surdosage fatal;
- d'autres sédatifs, qui peuvent accentuer la somnolence provoquée par METADOL;
- d'autres analgésiques opioïdes (pour le soulagement de la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une intervention chirurgicale);
- les médicaments qui aident au sommeil ou qui réduisent l'anxiété;
- les antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et des troubles de l'humeur). Ne prenez pas METADOL avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou si vous avez pris un tel médicament au cours des 14 jours précédant le début de votre traitement par METADOL;
- les médicaments utilisés dans le traitement des troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie;
- les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie (p. ex., la phénytoïne, la carbamazépine);
- les antihistaminiques (pour le traitement des allergies) ou les médicaments contre le rhume;
- les antiémétiques (pour la prévention des vomissements);
- les diurétiques;
- les médicaments utilisés dans le traitement des spasmes musculaires et du mal de dos;
- la warfarine et les autres anticoagulants à base de coumarine (pour la prévention/le traitement des caillots sanguins);
- les antirétroviraux, les antifongiques et les antibiotiques;
- les médicaments qui agissent sur un système organique appelé CYP3A4 (p. ex., érythromycine, sertraline);
- tout médicament en vente libre (vendu sans ordonnance), y compris les laxatifs;
- tout médicament à base d'herbes médicinales, y compris le millepertuis (utilisé principalement dans les cas d'humeur dépressive).

## **Comment prendre les comprimés METADOL?**

**Avalez le comprimé entier.** Ne pas le briser, le mâcher, le dissoudre, ni l'écraser.

### **Dose de départ habituelle chez l'adulte :**

La posologie varie d'une personne à l'autre. Il est très important de respecter les directives de votre médecin à la lettre.

Ne prenez pas METADOL par injection ou par voie rectale.

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

La dose prescrite de la **solution buvable** ou du **concentré à prise orale** de METADOL vous sera donnée avec du Kool-Aid® à saveur de raisin, du Tang® à saveur d'orange, du jus de pomme Allen's®, du Crystal Light® à saveur de tangerine et de pamplemousse ou du Crystal Light® à saveur de limonade. Les solutions de méthadone restantes doivent être réfrigérées (entre 2 et 8 °C) et consommées dans un délai de 14 jours, ou de 7 jours si le diluant est le jus de pomme Allen's®.

Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, METADOL peut être administré une fois par jour.

**Votre dose de METADOL sera clairement indiquée sur le flacon du médicament. Il est très important de suivre les directives de l'étiquette à la lettre. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin.** Si votre médecin modifie votre dose, assurez-vous de noter la nouvelle dose par écrit au moment où votre médecin vous téléphone ou vous reçoit à son cabinet, et suivez les nouvelles directives à la lettre. Évaluez régulièrement votre douleur avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin de prendre METADOL. N'utilisez METADOL que pour le problème médical pour lequel il vous a été prescrit.

### **Interruption du traitement :**

Lorsque vous cesserez de prendre METADOL, vous devrez rapporter le médicament restant à votre pharmacien qui l'éliminera de façon appropriée.

Consultez votre médecin pour obtenir des directives concernant l'interruption progressive du traitement par ce médicament afin d'éviter des symptômes incommodants, tels que courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, vomissements, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, faiblesse et bâillements.

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

### **Surdosage :**

Les signes d'une surdose peuvent être une respiration anormalement lente ou faible, les étourdissements, la confusion ou une somnolence extrême.

Si vous croyez avoir pris trop de METADOL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

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

### **Renouvellement de l'ordonnance de METADOL :**

Vous devez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous avez besoin d'une quantité additionnelle de METADOL. Il est donc important que vous communiquiez avec votre médecin à l'avance pour ne pas manquer de médicament.

Ne demandez pas une ordonnance additionnelle pour ce médicament à un autre médecin – à moins que la responsabilité de la prise en charge de votre douleur ait été transférée à un autre médecin.

Si votre douleur augmente ou si vous éprouvez d'autres problèmes en raison de la prise de METADOL, parlez-en immédiatement à votre médecin.

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

La liste qui suit ne comprend pas tous les effets secondaires que vous pourriez présenter pendant le traitement par METADOL. Si vous présentez un effet secondaire ne figurant pas dans la liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Somnolence, insomnie
- Étourdissements, épisode d'évanouissement
- Nausées, vomissements, perte d'appétit, sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Troubles de la vision
- Faiblesse, absence de coordination des mouvements musculaires
- Démangeaisons

- Transpiration excessive, rougeur du visage
- Constipation

Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment prévenir la constipation au début de votre traitement par METADOL.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>RARES</b> <b>Surdosage :</b> hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, faiblesse musculaire/faible tonus musculaire, peau froide et moite, crises épileptiques			√
<b>Dépression respiratoire :</b> Respiration lente, superficielle ou faible			√
<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
<b>Occlusion intestinale (bouchon) :</b> douleur abdominale, constipation importante, nausées			√
<b>Sevrage :</b> nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, tremblements, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration excessive		√	
<b>Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière :</b> palpitations cardiaques		√	
<b>Hypotension (baisse de la tension artérielle) :</b> étourdissements, épisode d'évanouissement, sensation de tête légère	√		

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Nous vous encourageons à déclarer les effets secondaires graves ou imprévus à Santé Canada. Ces renseignements permettent de vérifier si les produits de santé sont associés à de nouveaux problèmes d'innocuité. En tant que consommateur, vous contribuez à l'amélioration de l'innocuité des produits de santé pour tous en signalant les effets secondaires.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffect](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9Des étiquettes d'adresse prépayées et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site de [MedEffect](#).

*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.*

### **Conservation :**

Conservez METADOL à la température ambiante (15 à 30 °C) et à l'abri de la lumière. Protégez le concentré à prise orale METADOL et la solution buvable METADOL de la lumière et du gel. Gardez les flacons hermétiquement fermés.

**Conservez METADOL (produit inutilisé ou expiré) dans un endroit sûr pour prévenir le vol, l'usage abusif ou l'exposition accidentelle.**

**Gardez METADOL hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux domestiques.** L'ingestion accidentelle de ce médicament par un enfant est dangereuse et peut provoquer la mort. En cas d'ingestion accidentelle de METADOL par un enfant, obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence.

### **Mode de disposition :**

**Ne jetez jamais METADOL dans les ordures ménagères, où les enfants ou les animaux domestiques pourraient le trouver.** Rappelez le médicament chez un pharmacien qui se chargera de l'éliminer de façon adéquate.

**Si vous voulez obtenir plus d'information sur METADOL :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, sur le [site Web de Santé Canada](#), ou sur le site Web du fabricant <http://www.paladinlabs.com>, ou en communiquant avec le promoteur, Laboratoires Paladin Inc., au 1-888-867-7426

Ce dépliant a été rédigé par Laboratoires Paladin Inc.

Dernière révision : 29 juillet 2014