

**METHADONE AP-HP 1 mg, gélule**  
**METHADONE AP-HP 5 mg, gélule**  
**METHADONE AP-HP 10 mg, gélule**  
**METHADONE AP-HP 20 mg, gélule**  
**METHADONE AP-HP 40 mg, gélule**  
**Chlorhydrate de méthadone**

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<b>METHADONE AP-HP 1 mg, gélule</b>	Chlorhydrate de méthadone .....	1 mg.	
<b>METHADONE AP-HP 5 mg, gélule</b>	Chlorhydrate de méthadone .....	5 mg	
<b>METHADONE AP-HP 10 mg, gélule</b>	Chlorhydrate de méthadone .....	10 mg	Pour 1 gélule
<b>METHADONE AP-HP 20 mg, gélule</b>	Chlorhydrate de méthadone .....	20 mg	
<b>METHADONE AP-HP 40 mg, gélule</b>	Chlorhydrate de méthadone .....	40 mg	

## FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule constituée d'un corps de couleur blanche comportant l'inscription en couleur noire du dosage et d'une coiffe de couleur.

<b>METHADONE AP-HP 1 mg, gélule</b>	rose
<b>METHADONE AP-HP 5 mg, gélule</b>	ivoire
<b>METHADONE AP-HP 10 mg, gélule</b>	jaune
<b>METHADONE AP-HP 20 mg, gélule</b>	caramel
<b>METHADONE AP-HP 40 mg, gélule</b>	brune

## DONNEES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques :

Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

### Posologie et mode d'administration :

**La forme gélule n'est pas destinée à la mise en place d'un traitement par la méthadone (voir Indications thérapeutiques et Conditions de prescription et de délivrance).**

### Passage de la forme sirop à la forme gélule

La forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop.

La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle.

La posologie se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour, même si des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients.

Les modifications de posologies ultérieures seront fondées, comme pour la forme sirop, sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des prises en charge associées.

Le traitement sera administré en une prise unique quotidienne (voir Conditions de prescription et de délivrance).

### Conditions d'arrêt du traitement

Si une tentative d'interruption du traitement de substitution est décidée, une décroissance posologique très progressive est impérative, en respectant un intervalle d'au moins une semaine entre chaque diminution (de 1 à 5 mg) de la posologie. Une prudence particulière est recommandée pendant toute cette période, et le suivi sera rapproché afin de détecter, d'une part tout symptôme clinique évoquant un syndrome de sevrage (à compenser immédiatement par un retour au palier posologique précédent), et d'autre part toute reprise des conduites addictives, qui serait incompatible avec la poursuite du traitement par la forme gélule (voir Conditions de prescription et de délivrance).

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DE LA GELULE DE METHADONE

Le cadre de prescription et de délivrance de la gélule, tel que défini ci-dessous, a pour objet de limiter le risque d'abus et d'usage détourné de cette forme de méthadone, notamment la prise du médicament par des patients non dépendants aux opiacés, peu tolérants voire totalement naïfs, pour lesquels il existe un risque léthal pour une dose de l'ordre de 1 mg/kg.

**En cas d'usage détourné ou de mésusage avéré de la gélule par un patient (tentative d'injection, usage illicite), le médecin devra obligatoirement revenir à une prescription de méthadone sous forme sirop.**

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires.  
Les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone sont les suivantes :

### 1) Stupéfiant :

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999.  
Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum.  
Le prescripteur mentionnera sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction.  
Toutefois, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, le prescripteur peut exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».  
Dans le cadre d'une délivrance en officine, la prescription pourra, en cas de nécessité, préciser que la dispensation par le pharmacien d'officine doit se faire quotidiennement.

**2) Médicament soumis à prescription initiale semestrielle réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.**

Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

### *Instauration du traitement*

**Les patients sont volontaires et doivent accepter les contraintes de prise en charge :**

- Consultation semestrielle en CSST ou en service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes,
- Se soumettre à une analyse urinaire de contrôle à l'instauration du traitement et à l'occasion de chaque renouvellement semestriel de la prescription.

Cette analyse urinaire vérifiera la réalité de la prise de méthadone et l'absence de consommation récente d'opiacés. Les contrôles portent sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis et le LSD. La recherche et le dosage des produits listés ne sont pas systématiques mais sont effectués sur demande du prescripteur.

### **Modalités de prescription et de délivrance**

La primo-prescription de la gélule de méthadone sera faite par un médecin exerçant en CSST ou en service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes, auquel le médecin traitant aura adressé son patient, en accord avec ce dernier.

Après la mise en place du traitement par la gélule de méthadone, le médecin primo-prescripteur adressera à nouveau le patient vers son médecin traitant.

**Lors de chaque prescription initiale, l'ordonnance de délégation (ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999) établie par le médecin devra mentionner, en accord avec le patient, le nom du médecin traitant et le nom du pharmacien ou de l'officine qui assurera la délivrance.**

Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient devra présenter au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant.

### **Contre-indications :**

- Age inférieur à 15 ans.
- Insuffisance respiratoire grave.
- Hypersensibilité à la méthadone.
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine) ou par sultopride (voir Interactions).

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### **Mises en garde spéciales :**

- Il est recommandé, lors de chaque consultation, de vérifier l'absence de pratique d'injection par le patient.
- Le chlorhydrate de méthadone est un dérivé morphinique, dont l'usage est exclusivement réservé au traitement des pharmacodépendances aux opiacés.
- Le succès du traitement est fortement corrélé à la posologie et aux mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées.
- Le traitement peut révéler des troubles psychiatriques nécessitant une prise en charge spécialisée, adaptée à chaque patient.
- L'arrêt brutal du traitement entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage opiacé et une diminution de la tolérance acquise.
- La méthadone présente un risque léthal, pour une dose de l'ordre de 1 mg/kg, chez des sujets non dépendants aux opiacés, peu tolérants, voire totalement naïfs.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe ont été rapportées au cours de traitements par la méthadone, principalement pour des posologies élevées (> 120 mg/j). La méthadone doit être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG, aux patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, c'est-à-dire en cas :

- d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis),
- d'antécédents familiaux de mort subite,
- de posologie élevée, supérieure à 120 mg/j,
- de pathologie cardiaque évoluée,
- de traitements médicamenteux concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (antiarythmiques de classe Ia, antiarythmiques de classe III, certains neuroleptiques, certains antiparasitaires, le bépridil, le cisapride, le diphémanil, l'érythromycine IV, la luméfantine, la mizolastine, la moxifloxacine, la spiramycine IV, la vincamine IV), avec des médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone (voir Interactions).

La prise concomitante de méthadone avec de la naltrexone, des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (voir Interactions).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

### **Précautions particulières d'emploi :**

La méthadone est également à utiliser avec précaution chez les sujets âgés, les femmes enceintes ou encore les patients présentant une pathologie telle que :

- asthme,
- insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave,
- insuffisance surrénalienne,
- hypothyroïdie,
- hypertrophie prostatique,
- épilepsie,
- diabète.

## Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe**

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

En ce qui concerne l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cet effet.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale. Toutefois, certaines sous-classes, ainsi que la méthadone, font exception à cette règle.

**Associations contre-indiquées** (voir Contre-indications)

**+ Morphiniques agonistes-antagonistes : nalbuphine, buprénorphine, pentazocine**

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

**+ Sultopride**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

**Associations déconseillées** (voir Précaution d'emploi)

**+ Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, sulpiride, thioridazine, tiapride, véralipride) sauf sultopride (voir rubrique associations contre-indiquées), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine), bépíridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, moxifloxaciné, spiramycine IV, vincamine IV**

Risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ Consommation d'alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

**+ Naltrexone**

Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

**+ Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ Cimétidine (utilisée à des doses  $\geq 800$  mg/j)**

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique renforcée : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

**+ Fluvoxamine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique renforcée : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par l'antidépresseur et après son arrêt.

**+ Médicaments bradycardisants : antiarythmiques de classe Ia, certains antiarythmiques de classe III, antagonistes du calcium bradycardisants (diltiazem, vérapamil), anticholinestérasiques, bêta-bloquants, antihypertenseurs d'action centrale, digitaliques**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ Médicaments hypokaliémiants : amphotéricine B voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, tétracosactide**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer la méthadone et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

**+ Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, oxcarbazépine, primidone, phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne), rifabutine, rifampicine, griséofulvine**

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.

**+ Efavirenz, névirapine**

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiviral.

Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.

**+ Amprénavir (et par extrapolation fosamprénavir), nelfinavir, ritonavir**

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiprotéase.

Surveillance clinique régulière et adaptation éventuelle de la posologie de la méthadone.

**Associations à prendre en compte**

**+ Autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

**+ Autres médicaments sédatifs**

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

**Grossesse et allaitement :**

**Grossesse :**

Compte tenu des données disponibles et du bénéfice maternel et foetal, l'utilisation de la méthadone est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cours de grossesse, des doses plus importantes de méthadone sont parfois nécessaires pour l'équilibre du traitement.

La prise chronique de méthadone par la mère en fin de grossesse, quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né dont l'apparition peut être retardée de plusieurs heures à quelques jours.

**Allaitement :**

La méthadone passe dans le lait maternel. La décision d'allaitement dépend de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour l'enfant. La méthadone pourrait prévenir chez le nouveau-né la survenue d'un syndrome de sevrage consécutif à une imprégnation opiacée "in utero".

**Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :**

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament, particulièrement en début de traitement.

**Effets indésirables :**

Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes.

Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation.

Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques.

Effets indésirables les plus sévères : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.

Autres effets :

- Système nerveux central : euphorie, maux de tête, insomnie, agitation, altération de la perception visuelle.
- Tube digestif : bouche sèche, anorexie, spasmes des voies biliaires.
- Système cardiovasculaire : flush facial, bradycardie, palpitation, hypotension artérielle symptomatique ; rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe.
- Appareil génito-urinaire : rétention urinaire, diminution de la libido, très rares cas de gynécomastie.
- Allergie : prurit, urticaire, rashes cutanés, œdème.

#### **Surdosage :**

**Signes :** myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, somnolence, coma avec hypotension artérielle, bradycardie, apnée.

Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles.

En cas de risque vital, l'administration par voie IV ou IM d'opiacés antagonistes (naloxone) doit tenir compte de la longue durée d'action de la méthadone (36 à 48 heures).

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques :**

**MEDICAMENTS UTILISES DANS LA DEPENDANCE AUX OPIACES, Code ATC : N07BC02.** (N : Système nerveux central)

La méthadone est un agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs  $\mu$ . Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

#### **Absorption**

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif. Elle subit un effet de premier passage hépatique.

#### **Distribution**

La méthadone se lie à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination (son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60 à 90%). Les concentrations tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique. Elle diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait. Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 18 heures (moyenne : 15 heures) après une administration orale unique.

Des variations de concentrations plasmatiques inter-individuelles sont observées chez les sujets toxicomanes. Pour des patients recevant 100 ou 120 mg/jour de méthadone, la demi-vie plasmatique du produit est de 13 à 47 heures (moyenne : 25 heures). Le suivi des taux plasmatiques pour la conduite du traitement est d'utilité discutée dans la littérature.

#### **Métabolisme et élimination**

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Les métabolites sont inactifs.

La méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. Sa clairance rénale diminue avec l'augmentation du pH urinaire.

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans

les fèces sous forme métabolisée via la bile. La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive.

**Données de sécurité préclinique :**

La DL<sub>50</sub> chez le rat est de 95 mg/kg (voie orale). La DL<sub>50</sub> chez la souris par voie IV est de 20 mg/kg.

**DONNEES PHARMACEUTIQUES**

**Liste des excipients :**

Carmellose sodique, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté.

Enveloppe de la gélule : Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxydes de fer (E172) rouge, noir ou jaune.

Couleur de la partie haute de la gélule	1 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
	Rose	Ivoire	Jaune	Caramel	Brune

**Durée de conservation :**

3 ans.

**Nature et contenu de l'emballage extérieur :**

7 gélules sous plaquette thermoformée sécurisée (PVC/PVDC/Aluminium).

**Précautions particulières d'élimination et de manipulation :**

Découper une unité du blister.

Peler chaque unité à partir du coin non scellé pour accéder à la feuille d'aluminium qui peut être percée afin de libérer la gélule.

**Exploitant :**

**Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI**  
68 Rue Marjolin  
92 300 LEVALLOIS PERRET  
Tél : 01 45 19 10 00

**Titulaires des AMM :**

ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS  
3 Avenue Victoria  
75100 PARIS RP

**Numéros d'autorisation de mise sur le marché :**

7 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium).

**METHADONE AP-HP 1 mg, gélule** n°379 146.2  
**METHADONE AP-HP 5 mg, gélule** n°379 147.9  
**METHADONE AP-HP 10 mg, gélule** n°379 148.5  
**METHADONE AP-HP 20 mg, gélule** n°379 149.1  
**METHADONE AP-HP 40 mg, gélule** n°380 508.1

**Non remboursables à la Sécurité Sociale et non agréés aux Collectivités à la date du 1<sup>er</sup> Décembre 2007 (demandes à l'étude).**

**Date de première autorisation**

20 Septembre 2007.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

1) Stupéfiant

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999.

Prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours.

Le prescripteur mentionnera sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction.

Toutefois, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, le prescripteur peut exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance, la mention « délivrance en une seule fois ».

2) Médicament soumis à prescription initiale semestrielle réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers qui ont l'expérience de la prise en charge des soins aux toxicomanes.  
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.  
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999.