

CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP

FORMES et PRÉSENTATIONS

Sirop à 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/15 ml, 40 mg/15 ml et 60 mg/15 ml : récipients unidoses, boîtes unitaires.

COMPOSITION

Chlorhydrate de méthadone (DCI)	p. unidose 5 mg ou 10 mg ou 20 mg ou 40 mg ou 60 mg
---------------------------------	--

*Excipients : Acide sorbique, glycérol, D-xylose, solution de saccharose (2 g/unidose de 3,75 ml, 4 g/unidose de 7,5 ml, 9 g/unidose de 15 ml), concentré pour sirop d'orange amère, eau purifiée.
Titre alcoolique : 1,8% v/v, correspondant à 14 mg d'alcool par ml de sirop.*

INDICATIONS

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Mise en place du traitement : la première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique et doit être administrée au moins dix heures après la dernière prise d'opiacés.

Adaptation posologique : la posologie est adaptée progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique pour prévenir les signes de sevrage ou un possible surdosage.

Dose d'entretien : elle est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires. Les modifications de posologies sont alors déterminées après réévaluation clinique et des prises en charge associées.

Le traitement est administré en une prise unique quotidienne (cf. conditions de prescription et de dispensation).

Conditions d'arrêt du traitement : l'arrêt du traitement doit se faire par diminution progressive de la posologie, par paliers, au moins hebdomadaires, de 5 à 10 mg. Pendant cette période de diminution progressive des doses, il est nécessaire d'être vigilant à toute reprise de l'intoxication, qui nécessiterait un retour à la posologie antérieure.

- Le flacon est équipé d'un bouchon sécurité.

- Ne pas conserver de flacon unidose ouvert ou à demi consommé.

Conditions de prescription et de délivrance de la méthadone

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents 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.

Dans le cadre de la prescription et de la délivrance de la méthadone en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.

Dans le cadre d'une prise en charge en centres spécialisés de soins aux toxicomanes, le médecin pourra en fonction de la situation du patient, et notamment au regard de sa stabilisation, confier au patient jusqu'à sept jours maximum de traitement.

Dans le cadre de la prescription en établissement de santé pour un patient suivi en externe, la délivrance aura lieu en pharmacie de ville.

Dans le cadre d'une délivrance en pharmacie de ville, 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 réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé dans les cas prévus par la circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 Janvier 2002, dont le renouvellement ne peut être effectué par un médecin exerçant en CSST ou un médecin de ville que selon les modalités de relais prévues par la circulaire précitée.

- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Mise en place du traitement :

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

- venir régulièrement au centre de traitement,
- se soumettre à des analyses urinaires périodiques de contrôle.

Une première analyse urinaire vérifiera la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone comportant un traceur spécifique et faisant l'objet de la présente autorisation de mise sur le marché. Ce contrôle urinaire permet de s'assurer qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone.

Suivi du traitement :

Les analyses urinaires sont ensuite pratiquées une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois de prescription, puis deux fois par mois à l'issue de cette première phase. Les contrôles portent sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis, le LSD. La recherche et le dosage des produits listés ne sont pas systématiques mais sont effectués sur demande du prescripteur.

Le relais à l'issue de la prise en charge en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, à l'issue de la détention, soit vers un médecin de ville, soit vers un centre spécialisé doit être envisagé avec le patient dès le début du traitement.

Le médecin du centre spécialisé de soins aux toxicomanes déterminera, en collaboration avec l'équipe de soins, l'opportunité de l'orientation du patient vers un médecin de ville pour la poursuite du traitement. Ce médecin de ville sera choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial, le cas échéant, sur proposition de ce dernier.

Au moment du relais, l'ordonnance du prescripteur initial devra mentionner le nom du médecin de ville choisi.

La décision d'une telle orientation s'appuiera sur les recommandations de la Commission des traitements de substitution, en particulier :

- la capacité du malade à gérer de façon autonome son traitement,
- une posologie de méthadone stabilisée,
- des dosages urinaires négatifs aux opiacés.

La nécessité des contrôles urinaires ultérieurs devra être déterminée par le médecin de ville.

Lors de la prescription par un médecin de ville, celui-ci devra déterminer, en accord avec le patient, le pharmacien qui réalisera la dispensation du traitement. Le pharmacien choisi doit être contacté par le médecin de ville. Le nom du pharmacien qui assurera la dispensation sera inscrit sur l'ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999 établie par le médecin.

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 (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI

Mises en garde

- Le chlorhydrate de méthadone est un dérivé morphinique, dont l'usage est exclusivement réservé au traitement des pharmacodépendances opiacées.
- 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. En cas de reprise du traitement, les mêmes précautions que lors de la mise en place du traitement doivent être prises.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ont été rapportés 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 de :

- 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 concomitants 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 luméfántrine, la mizolastine, la moxifloxacine, la spiramycine IV, la vincamine IV), avec les médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

La prise concomitante de méthadone avec de la naltrexone, des boissons alcoolisées ou d'autres médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Précautions particulières d'emploi

Teneur en saccharose en fonction du dosage :

- Environ 2 g de saccharose par récipient unidose de 5 mg/3,75 ml.
- Environ 4 g de saccharose par récipient unidose de 10 mg/7,5 ml.
- Environ 9 g de saccharose par récipient unidose de 20 mg/15 ml, ou 40 mg/15 ml ou 60 mg/15 ml.

En tenir compte, si nécessaire dans la ration journalière.

Ce médicament contient 14 mg d'alcool par ml de sirop.

La méthadone est également à utiliser avec précaution chez les patients âgés, les femmes enceintes ou malades présentant une pathologie telle que : asthme, insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave, insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie, hypertrophie prostatique, épilepsie, diabète.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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, 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 (cf. 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 (cf. Mises en garde)

+ 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 (cf. associations contre-indiquées), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacine, 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 dangereuse la conduite des véhicules et l'utilisation des 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

+ Bêta-bloquants 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 de la posologie de la méthadone.

Associations à prendre en compte

+ Autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, 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 (amitryptiline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

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

GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse

La méthadone traverse la barrière placentaire. La décision de l'utiliser chez la femme enceinte doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque pour la mère et pour l'enfant.

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

Des mesures sont à prendre après l'accouchement pour prévenir chez le nouveau-né les effets d'un sevrage brutal en méthadone.

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".

CONDUITE et UTILISATION DE 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.

Les effets indésirables les plus sévères sont : 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.

En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhées (pour une quantité de glycérol > 1 g/prise ou 3 g/24 heures).

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).

PHARMACODYNAMIE

MEDICAMENTS UTILISES DANS LA DEPENDANCE AUX OPIOIDES (N : système nerveux central).
Code ATC : N07BC02.

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

PHARMACOCINETIQUE

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.

SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La DL₅₀ chez le rat est de 95 mg/kg (voie orale). La DL₅₀ chez la souris par voie IV est de 20 mg/kg.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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.

Dans le cadre de la prescription et de la délivrance de la méthadone en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.

Dans le cadre d'une prise en charge en centres spécialisés de soins aux toxicomanes, le médecin pourra en fonction de la situation du patient et notamment au regard de sa stabilisation, confier au patient jusqu'à sept jours maximum de prescription.

Dans le cadre de la prescription en établissement de santé pour un patient suivi en externe, la délivrance aura lieu en pharmacie de ville.

Dans le cadre d'une délivrance en pharmacie de ville, 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 réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé dans les cas prévus par la circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 Janvier 2002, dont le renouvellement ne peut être effectué par un médecin exerçant en CSST ou un médecin de ville que selon les modalités de relais prévues par la circulaire précitée.

- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Précautions particulières de conservation :

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.

Médicaments autorisés n° :

338 945.8 (1995) 1 unidose 5 mg/3,75 ml.

338 943.5 (1995) 1 unidose 10 mg/7,5 ml.

338 944.1 (1995) 1 unidose 20 mg/15 ml.

340 041.5 (1995) 1 unidose 40 mg/15 ml.

340 042.1 (1995) 1 unidose 60 mg/15 ml.

PRIX : 1,14 euros (1 unidose 5 mg/3,75 ml).

1,24 euros (1 unidose 10 mg/7,5 ml).

1,43 euros (1 unidose 20 mg/15 ml).

1,52 euros (1 unidose 40 mg/15 ml).

1,61 euros (1 unidose 60 mg/15 ml).

Remb Séc Soc à 65 % - Collect.

Avril 2006.

Titulaire de l'AMM : ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE PARIS

**Exploitant : Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI
68, rue Marjolin. 92300 Levallois-Perret
Tél : 01 45 19 10 00**