



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 février 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 21 janvier 2007 (JO du 3 octobre 2008)

CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 5 mg / 3,75 ml, sirop en récipient unidose
Boîte de 1 flacon, code CIP : 338 945-8

CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 10 mg / 7,5 ml, sirop en récipient unidose
Boîte de 1 flacon, code CIP : 338 943-5

CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 20 mg / 15 ml, sirop en récipient unidose
Boîte de 1 flacon, code CIP : 338 944-1

CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 40 mg / 15 ml, sirop en récipient unidose
Boîte de 1 flacon, code CIP : 340 041-5

CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 60 mg / 15 ml, sirop en récipient unidose
Boîte de 1 flacon, code CIP : 340 042-1

Laboratoires Bouchara - Recordati

méthadone (chlorhydrate de)

Code ATC : N07BC02 (médicaments utilisés dans la dépendance opioïde)

1) Stupéfiant : Prescription sur ordonnance sécurisée. Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement.

La délivrance est effectuée par une pharmacie de ville ou par un centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Le nom du pharmacien choisi par le patient doit être mentionné sur l'ordonnance.

2) Médicament soumis à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant CSAPA 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.

Date de l'AMM : 20 septembre 2007 (procédure nationale)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Renouvellement conjoint :

METHADONE AP-HP 1 mg, gélule
Boîte de 7, code CIP : 379 146-2

METHADONE AP-HP 5 mg, gélule
Boîte de 7, code CIP : 379 147-9

METHADONE AP-HP 10 mg, gélule
Boîte de 7, code CIP : 379 148-5

METHADONE AP-HP 20 mg, gélule
Boîte de 7, code CIP : 379 149-1

METHADONE AP-HP 40 mg, gélule
Boîte de 7, code CIP : 380 508-1

Indications thérapeutiques :

○ METHADONE, sirop
« Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

○ METHADONE, gélule
« 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 : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile annuel novembre 2011), METHADONE a fait l'objet de 445 000 prescriptions (258 000 prescriptions sous la formes sirop et 187 000 en gélules). METHADONE AP-HP est majoritairement prescrit (>90%) dans la prise en charge des pharmacodépendances.

Analyse des données cliniques :

Le laboratoire a fourni le rapport final de l'étude de phase IV réalisée dans le cadre du PGR qui a conclu à l'équivalence des formes sirop et gélule.

o METHADONE, sirop

Au cours du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) concernant **METHADONE sirop** couvrant la période du 01 juin 2006 au 31 mai 2009, 183 cas dont 100 graves ont été rapportés.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- des intoxications avec ou sans surdosage dont 6 cas d'ingestion accidentelle rapportée chez de jeunes enfants (1 cas d'évolution fatale),
- des syndromes de manque chez des adultes (en général dus à des interactions), ou des nouveau-nés,
- des cas de mésusages (4) d'évolution favorable.

L'analyse de la base de données de pharmacovigilance entre le 18 mai 2009 et le 31 mai 2011, a permis d'identifier 64 cas dont 29 graves.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- des intoxications d'évolution favorable ou fatale (4),
- des cas de mésusages,
- des cas d'interactions médicamenteuses.

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR), concernant **METHADONE gélule**, couvrant la période entre le 20 septembre 2007 et le 18 septembre 2011, permet d'estimer le nombre de patients exposés à 48 128 patients/mois. Au cours de cette période 187 cas dont 37 graves (dont 26 inattendus) ont été rapportés.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- des syndromes de manque et de sevrage (7),
- des grossesses exposées avec syndrome de sevrage du nouveau né ou retard de croissance intra-utérin (5),
- des comas (4).

Au cours de cette période, 6 décès par suicides ou embolies pulmonaires ont également été observés .

Dans le cadre de l'actualisation du PGR, une demande de modification du RCP, de la notice et de l'étui a été soumise à l'Afssaps et est en cours. Cette modification concerne notamment l'ajout :

- d'une mention attirant l'attention des patients sur les risques d'intoxications accidentelles chez l'enfant et les patients naïfs aux opiacés,
- d'une contre-indication avec la naltrexone.

Des mesures de minimisation des risques identifiés pendant cette période ont été proposées par le laboratoire : communication auprès des prescripteurs et des patients sur les risques d'intoxication.

Des modifications du RCP des formes gélules et sirop¹ (rectificatif du 17 aout 2011) ont été intégrées aux paragraphes 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 et 6.6 (voir en annexe).

¹ Les formes sirop sont inscrites uniquement aux collectivités ; elles ne sont donc pas concernées par la demande de renouvellement d'inscription objet de cet avis.

Les données acquises de la science sur le diagnostic et la prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés² ont été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la transparence du 13 décembre 2006 et du 17 janvier 2007.

Réévaluation du service médical rendu :

La pharmacodépendance aux opiacés est une situation grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital, soit par les risques d'overdose, soit par les risques liés aux modes de prise des opiacés (infections HIV et hépatite C pour les toxicomanes utilisant la voie intraveineuse).

Le rapport efficacité / effets indésirables de METHADONE AP-HP gélule et sirop est important. Ces spécialités doivent s'intégrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Le service médical rendu par METHADONE AP-HP gélule et sirop **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescriptions.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

² Stratégie thérapeutique pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de consensus, ANAES, juin 2004

1
2
3
4

**CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 5 mg/3,75 ml, sirop en récipient unidose
(les modifications sont identiques pour toute la gamme sirop)**

	RCP daté de Mai 2007	RCP daté d'Aout 2011
	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Le traitement est administré en une prise unique quotidienne (cf. Conditions de prescription et de dispensation).</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>- Ne pas conserver de flacon unidose ouvert ou à demi consommé.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Le traitement est administré en une prise unique quotidienne (voir rubrique Conditions de prescription et de dispensation).</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. En raison du risque mortel, en cas d'ingestion accidentelle, notamment par un enfant ou une personne naïve ou peu dépendante, les patients doivent être avertis de mettre les flacons en sûreté, de ne jamais ouvrir les flacons à l'avance, de les tenir hors de portée des enfants et de ne pas prendre ce médicament devant des enfants. <u>Un service d'urgence doit être contacté immédiatement en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion</u> (voir rubriques 4.4 et 4.8). <p>- Ne pas conserver de flacon unidose ouvert ou à demi consommé.</p>

Conditions de prescription et de délivrance de la méthadone	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DE LA METHADONE
<p>Le traitement est réservé aux adultes et adolescents volontaires. Les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone sont les suivantes :</p> <p>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 centre spécialisé 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.</p> <p>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.</p> <p><i>Mise en place du traitement :</i> Les patients sont volontaires et doivent accepter les contraintes de la prise en charge : - venir régulièrement dans l'établissement de santé ou au centre de traitement, - se soumettre à des analyses urinaires périodiques de contrôle.</p>	<p>Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour accepter les règles du traitement. Les conditions de prescription et de délivrance du sirop de méthadone sont les suivantes :</p> <p>1) Stupéfiant : prescription sur ordonnance sécurisée. Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement.</p> <p>Dans le cadre d'une prise en charge en ambulatoire, la délivrance est effectuée par une pharmacie de ville ou par un CSAPA. Le nom du pharmacien choisi par le patient doit être mentionné sur l'ordonnance. Dans le cadre d'une prise en charge en établissement de santé, pour les patients hospitalisés, ou dans le cadre d'une prise en charge en établissement pénitentiaire, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.</p> <p>2) Médicament soumis à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p><i>Instauration du traitement :</i> Les patients sont volontaires et doivent accepter les règles de la prise en charge : - Etre suivi régulièrement au sein de l'établissement de santé ou au sein du CSAPA, - Se soumettre à une analyse urinaire à l'instauration du traitement. Celle-ci vérifiera la réalité d'une consommation récente d'opiacés et</p>

<p>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.</p> <p><i>Suivi du traitement :</i> 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Au moment du relais, l'ordonnance du prescripteur initial devra mentionner le nom du médecin de ville choisi.</p> <p>La décision d'une telle orientation s'appuiera sur les recommandations de la Commission des traitements de substitution, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la capacité du malade à gérer de façon autonome son traitement, - une posologie de méthadone stabilisée, - des dosages urinaires négatifs aux opiacés. <p>La nécessité des contrôles urinaires ultérieurs devra être déterminée par le médecin de ville.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p><i>Suivi du traitement :</i> Des analyses urinaires ultérieures peuvent être effectuées au cas par cas pour vérifier le respect du protocole par le sujet et mesurer l'efficacité du traitement sur la prise d'opiacés illicites ou d'autres stupéfiants. Les analyses portent sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis, le LSD, ainsi que sur l'alcool. La recherche et le dosage des produits listés ne sont pas systématiques mais sont effectués sur demande du prescripteur.</p> <p><i>Relais</i> Lors d'une prise en charge en CSAPA, le médecin de centre déterminera, en collaboration avec l'équipe de soins, l'opportunité de l'orientation du patient vers un médecin traitant pour la poursuite du traitement.</p> <p>Lors d'une prise en charge initiale en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le relais à instaurer à l'issue de l'hospitalisation ou de la détention, soit vers un médecin traitant, soit vers un CSAPA doit être envisagé avec le patient dès le début du traitement.</p> <p>Ce médecin traitant sera choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial.</p> <p>Au moment du relais, l'ordonnance du prescripteur initial devra mentionner le nom du médecin traitant choisi.</p> <p>La décision d'une telle orientation s'appuiera sur les critères de stabilisation du traitement en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la capacité du patient à gérer de façon autonome son traitement, - une posologie de méthadone stabilisée, - des dosages urinaires négatifs aux opiacés. <p>Des analyses urinaires ultérieures peuvent être proposées par le médecin traitant.</p>
---	---

<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). 	<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age inférieur à 15 ans. - Insuffisance respiratoire grave. - Hypersensibilité à la méthadone. - Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine), par un antagoniste morphinique (naltrexone) ou par le sultopride (voir rubrique 4.5).
<p>4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le chlorhydrate de méthadone est un dérivé morphinique, dont l'usage est exclusivement réservé au traitement des pharmacodépendances opiacées. <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis), - d'antécédents familiaux de mort subite, 	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <p>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. En cas de reprise du traitement, les mêmes précautions que lors de la mise en place du traitement doivent être prises.</p> <p>La dose létale de la méthadone est de l'ordre de 1 mg/kg pour les enfants et les personnes naïves ou peu dépendantes aux opiacés. Afin d'éviter tout risque d'ingestion accidentelle, les patients doivent être avertis de mettre les flacons en sûreté, de ne jamais ouvrir les flacons à l'avance, de les tenir hors de portée des enfants et de ne pas prendre ce médicament devant des enfants. Un service d'urgence doit être contacté immédiatement en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion (voir rubrique 4.8).</p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis), - d'antécédents familiaux de mort subite,

<p>- 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 luméfantine, 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. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).</p> <p>La prise concomitante de méthadone avec de la naltrexone, des boissons alcoolisées ou d'autres médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).</p> <p>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.</p> <p>Précautions particulières d'emploi Ce médicament contient environ 2 g de saccharose par récipient unidose de 5 mg/3,75 ml. En tenir compte, si nécessaire dans la ration journalière.</p> <p>Ce médicament contient 14 mg d'alcool par ml de sirop.</p> <p>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.</p>	<p>- 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, certaines macrolides, le bépridil, le cisapride, le diphémanil, la mizolastine, la moxifloxacine, 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 (voir rubrique 4.5).</p> <p>La prise concomitante de méthadone avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).</p> <p>Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p> <p>Ce médicament contient du glycérol et peut provoquer des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée).</p> <p>Précautions d'emploi Ce médicament contient environ 2 g de saccharose par récipient unidose de 5 mg/3,75 ml. En tenir compte dans la ration journalière, en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.</p> <p>Ce médicament contient 14 mg d'éthanol (alcool) par ml de sirop.</p> <p>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.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes</p>

<p>d'interactions <u>Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe</u> 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.</p> <p><u>Associations contre-indiquées (cf. 4.3 Contre-indications)</u> + 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.</p> <p>+ Sultopride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.</p>	<p>d'interactions <u>Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe</u> 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.</p> <p><u>Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)</u> + 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.</p> <p>+ Naltrexone Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> <p>+ Sultopride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.</p>
---	--

<p><u>Associations déconseillées (cf. 4.4 Mises en garde)</u></p> <p>+ 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 :</p> <p>Risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.</p> <p>+ Consommation d'alcool</p> <p>Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.</p> <p>L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.</p> <p>Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p> <p>+ Naltrexone</p> <p>Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p>	<p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p>+ 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 § Associations contre-indiquées), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine), certains macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, érythromycine IV, spiramycine IV), bépridil, cisapride, diphémanil, mizolastine, moxifloxacine, vincamine IV</p> <p>Risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.</p> <p>+ Consommation d'alcool</p> <p>Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.</p> <p>L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.</p> <p>Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p>
---	---

<p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p>	<p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p>
---	--

<p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p>	<p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p>
--	--

<p><u>Associations à prendre en compte</u> + 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.</p> <p>+ Autres médicaments sédatifs Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépressifs 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 dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p>	<p><u>Associations à prendre en compte</u> + 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.</p> <p>+ Autres médicaments sédatifs Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépressifs 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.</p>
--	---

<p>4.8 Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone</u>, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes. - <u>Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien</u>, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation. - <u>Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés</u>, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques. <p>Les effets indésirables les plus sévères sont : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.</p> <p>Autres effets :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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).</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>e sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone</u>, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes.</p> <p><u>Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien</u>, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation.</p> <p><u>Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés</u>, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques. Depuis la commercialisation des gélules de METHADONE AP-HP, des cas d'ingestion accidentelle pédiatriques dus notamment au déconditionnement à l'avance des gélules par le patient ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Des cas fatals d'ingestion accidentelle, en particulier chez des enfants, ont été rapportés avec la forme sirop de méthadone.</p> <p><u>Effets indésirables les plus sévères</u> : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.</p> <p><u>Autres effets</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
--	---

	<p>4.9 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).</p>	<p>4.9 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). Des cas fatals d'ingestion accidentelle, en particulier chez des enfants ont été rapportés (voir rubrique 4.4).</p>
	<p>6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation Sans objet.</p>	<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Le flacon ne doit jamais être ouvert à l'avance. Le sirop doit être bu immédiatement après l'ouverture du flacon. Ne pas conserver de flacon ouvert ou à demi consommé.</p>

<p>8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Dans le cadre de la prescription en établissement de santé pour un patient suivi en externe, la délivrance aura lieu en pharmacie de ville.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p>	<p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</p> <p>1) Stupéfiant : prescription sur ordonnance sécurisée. Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement.</p> <p>Dans le cadre d'une prise en charge en ambulatoire, la délivrance est effectuée par une pharmacie de ville ou par un CSAPA. Le nom du pharmacien choisi par le patient doit être mentionné sur l'ordonnance.</p> <p>Dans le cadre d'une prise en charge en établissement de santé, pour les patients hospitalisés, ou dans le cadre d'une prise en charge en établissement pénitentiaire, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.</p> <p>2) Médicament soumis à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p>
---	---

1
2
3

METHADONE AP-HP 1 mg, gélule
(les modifications sont identiques pour toute la gamme gélule)

	RCP daté de Septembre 2007	RCP daté d'Aout 2011
	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>La forme gélule n'est pas destinée à la mise en place d'un traitement par la méthadone (voir rubriques 4.1 Indications thérapeutiques et Conditions de prescription et de délivrance).</p> <p><u>Passage de la forme sirop à la forme gélule</u></p> <p>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.</p> <p>Le traitement sera administré en une prise unique quotidienne (voir rubrique Conditions de prescription et de délivrance).</p> <p><u>Conditions d'arrêt du traitement</u> Si une tentative d'interruption du traitement de substitution est décidée,</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>La forme gélule n'est pas destinée à la mise en place d'un traitement par la méthadone (voir rubriques 4.1 Indications thérapeutiques et Conditions de prescription et de délivrance).</p> <p><u>Passage de la forme sirop à la forme gélule</u></p> <p>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.</p> <p><u>Mode d'administration</u> Le traitement sera administré en une prise unique quotidienne (voir rubrique Conditions de prescription et de délivrance).</p> <p>La plaquette thermoformée est sécurisée. En raison du risque mortel en cas d'ingestion accidentelle, notamment par un enfant ou une personne naïve ou peu dépendante, les patients doivent être avertis de mettre les plaquettes thermoformées en sûreté, de ne jamais sortir les gélules à l'avance de la plaquette thermoformée, de tenir les plaquettes thermoformées hors de portée des enfants et de ne pas prendre ce médicament devant des enfants. Un service d'urgence doit être contacté immédiatement en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion (voir rubriques 4.4 et 4.8).</p> <p><u>Conditions d'arrêt du traitement</u> Si une tentative d'interruption du traitement de substitution est décidée,</p>

<p>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 rubrique Conditions de prescription et de délivrance).</p>	<p>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 rubrique Conditions de prescription et de délivrance).</p>
--	--

<p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DE LA GELULE DE METHADONE</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires.</p> <p>Les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone sont les suivantes :</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DE LA GELULE DE METHADONE</p> <p>Le cadre de prescription et de délivrance de la gélule, tel que défini ci-dessous, a pour objet de limiter le risque d'abus, d'usage détourné ou d'intoxication accidentelle avec 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.</p> <p>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.</p> <p>Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires pour accepter les règles du traitement.</p> <p>Les conditions de prescription et de délivrance de la gélule de méthadone sont les suivantes :</p> <p>1) Stupéfiant : Prescription sur ordonnance sécurisée. Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement. La délivrance est effectuée par une pharmacie de ville ou par un CSAPA. Le nom du pharmacien choisi par le patient doit être mentionné sur l'ordonnance.</p> <p>2) Médicament soumis à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le</p>
--	---

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.~~

traitement.

Mise en place du traitement :

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

- **Consultation en CSAPA** ou en service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes,

- **Se soumettre à des analyses urinaires périodiques de contrôle.**

Une première analyse urinaire vérifiera la réalité de la prise de méthadone et l'absence de consommation récente d'opiacés. Les analyses portent sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis et le LSD ainsi que sur l'alcool. 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 doit être faite par un médecin exerçant en CSAPA 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 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. Le patient devra également présenter au pharmacien d'officine, l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur en cas de changement de pharmacie d'officine.

<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 rubrique 4.5). 	<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age inférieur à 15 ans. - Insuffisance respiratoire grave. - Hypersensibilité à la méthadone. - Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine), par un antagoniste morphinique (naltrexone) ou par le sultopride (voir rubrique 4.5).
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis), - d'antécédents familiaux de mort subite, 	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 dose létale de la méthadone est de l'ordre de 1 mg/kg pour les enfants et les personnes naïves ou peu dépendantes aux opiacés. Afin d'éviter tout risque d'ingestion accidentelle, les patients doivent être avertis de mettre les plaquettes thermoformées en sûreté, de ne jamais sortir à l'avance les gélules des plaquettes thermoformées, de tenir les plaquettes thermoformées hors de portée des enfants et de ne pas prendre ce médicament devant des enfants. Un service d'urgence doit être contacté immédiatement en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion (voir rubrique 4.8). <p>Des cas d'allongement de l'intervalle QT et des 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis), - d'antécédents familiaux de mort subite,

<p>- 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 rubrique 4.5).</p> <p>La prise concomitante de méthadone avec de la naltrexone, des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en lactase.</p> <p><u>Précautions particulières d'emploi</u> La méthadone est également à utiliser avec précaution chez les sujets âgés, les femmes enceintes ou encore les patients présentant une pathologie telle que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - asthme, - insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave, - insuffisance surrénalienne, - hypothyroïdie, - hypertrophie prostatique, - épilepsie, - diabète. 	<p>- 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, certains macrolides, le bépridil, le cisapride, le diphémanil, la mizolastine, la moxifloxacine, 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 rubrique 4.5).</p> <p>La prise concomitante de méthadone avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p><u>Précautions d'emploi</u> La méthadone est également à utiliser avec précaution chez les sujets âgés, les femmes enceintes ou encore les patients présentant une pathologie telle que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - asthme, - insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave, - insuffisance surrénalienne, - hypothyroïdie, - hypertrophie prostatique, - épilepsie, - diabète.
--	--

<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe</u> 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.</p> <p>Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.</p> <p>En ce qui concerne l'érythromycine, la spiramycine, la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cet effet.</p> <p>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.</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u> (voir rubrique 4.3) + 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.</p> <p>+ Sultopride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe</u> 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.</p> <p>Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.</p> <p>En ce qui concerne l'érythromycine, la spiramycine, la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cet effet.</p> <p>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.</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u> (voir rubrique 4.3) + 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.</p> <p>+ Naltrexone Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> <p>+ Sultopride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.</p>
--	---

<p>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4) + 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, 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.</p> <p>+ Consommation d'alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite des véhicules et l'utilisation des machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p> <p>+ Naltrexone Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p>	<p>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4) + 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 paragraphe Associations contre-indiquées), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine), certaines macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, érythromycine IV, spiramycine IV), bépridil, cisapride, diphémanil, mizolastine, moxifloxacine, 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.</p> <p>+ 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.</p>
---	---

<p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital,</p>	<p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p>
--	--

<p>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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p>	<p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p>
--	---

<p><u>Associations à prendre en compte</u> + 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.</p> <p>+ Autres médicaments sédatifs Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépressifs 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.</p>	<p><u>Associations à prendre en compte</u> + 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.</p> <p>+ Autres médicaments sédatifs Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépressifs 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.</p>
---	---

<p>4.8 Effets indésirables <u>Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone</u>, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes.</p> <p><u>Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien</u>, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation.</p> <p><u>Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés</u>, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques.</p> <p>Effets indésirables les plus sévères : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.</p> <p>Autres effets :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>4.8 Effets indésirables <u>Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone</u>, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes.</p> <p><u>Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien</u>, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation.</p> <p><u>Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés</u>, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques. <u>Depuis la commercialisation des gélules de METHADONE AP-HP, des cas d'ingestion accidentelle pédiatrique dus notamment au déconditionnement à l'avance des gélules par le patient ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Des cas fatals d'ingestion accidentelle, en particulier chez des enfants, ont été rapportés avec la forme sirop de méthadone.</u></p> <p><u>Effets indésirables les plus sévères</u> : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.</p> <p><u>Autres effets</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
--	--

<p>4.9 Surdosage <u>Signes</u> : myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, somnolence, coma avec hypotension artérielle, bradycardie, apnée.</p> <p>Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles.</p> <p>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).</p>	<p>4.9 Surdosage <u>Signes</u> : myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, somnolence, coma avec hypotension artérielle, bradycardie, apnée.</p> <p><u>Le traitement</u> symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles.</p> <p>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).</p> <p>Des cas fatals d'ingestion accidentelle, en particulier chez des enfants, ont été rapportés avec la forme sirop de méthadone.</p>
<p>6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation</p> <p>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.</p>	<p>6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation</p> <p>Les gélules ne doivent jamais être déconditionnées à l'avance de la plaquette thermoformée et doivent être avalées immédiatement après déconditionnement de la plaquette thermoformée (voir rubriques 4.4 et 4.8).</p> <p>Découper une unité de la plaquette thermoformée. 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.</p>

1

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
<p>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.</p> <p>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 ».</p> <p>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.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999.</p>	<p>1) Stupéfiant : Prescription sur ordonnance sécurisée. Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut néanmoins préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement. La délivrance est effectuée par une pharmacie de ville ou par un CSAPA. Le nom du pharmacien choisi par le patient doit être mentionné sur l'ordonnance.</p> <p>2) Médicament soumis à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes. Renouvellement non restreint.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p>

2

3