

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MEPHENON 10 mg/1 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de 1 ml contient 10 mg de chlorhydrate de méthadone.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (*Injection*).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MEPHENON est indiqué chez les adultes.

1. Effet antalgique : la méthadone est indiquée dans le traitement symptomatique des syndromes hyperalgiques (douleurs chroniques permanentes nécessitant l'administration d'un analgésique morphinique). Les douleurs aiguës intermittentes répondent à des doses plus fortes.
2. Détoxication : la méthadone peut être utilisée dans un programme global de détoxication pour supprimer le syndrome de sevrage après un traitement aux opiacés ou dans le cas d'une cure de sevrage chez le toxicomane. Le traitement sera appliqué uniquement dans un centre spécialisé afin de maintenir une surveillance constante du malade par un personnel qualifié.
3. Effet tussiplégique : dans de rares cas, la méthadone peut être utilisée dans le traitement symptomatique des toux rebelles dues à des affections incurables.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

	Equivalence (+)	Début de l'action antalgique	Max. de l'action antalgique	Durée de l'action antalgique
Méthadone orale	20 mg	30-60 min	90-120 min	4-6 h
Intramusculaire	10 mg	10-20 min	60-120 min	4-5 h
Intraveineuse	10 mg	0,01 min	15-30 min	3-4 h

(+) dose équivalente à 10 mg de morphine en I.M.

Adultes

1. Effet antalgique : la durée du traitement devra être aussi brève que possible.
Administration IV ou IM : 5 à 10 mg toutes les 6 à 8 heures.

En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, il convient d'envisager la possibilité d'une hyperalgésie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente (voir rubrique 4.4).

2. Traitement du syndrome de sevrage

Il n'y a pas de dose optimale commune à tous les patients. On a décrit un bénéfice pour des doses faibles (10 à 20 mg par jour), alors que d'autres patients ont besoin de doses supérieures à 100 mg par jour pour être équilibrés. Quoique des doses de 40 à 60 mg par jour soient le plus souvent suffisantes pour bloquer les symptômes de manque et de craving (envie de consommer) pour les opiacés, des doses de 60 à 80 mg par jour sont le plus souvent nécessaires pour assurer une maintenance (substitution) adéquate. En général, des doses supérieures à 60 mg par jour sont associées à une meilleure rétention dans le programme de traitement et à une évolution plus favorable. Si des doses élevées sont utilisées, le monitoring des concentrations plasmatiques peut être utile, en essayant de maintenir les concentrations minimales entre 150 et 200 ng/ml.

Remarque : On conseille de faire prendre la méthadone aux toxicomanes par voie orale pour les déshabituer des piqûres.

3. Effet tussiplégique

En cas de toux rebelles dues à des affections incurables : 2,5 à 10 mg toutes les 5 à 6 heures. On veillera à ne jamais dépasser 120 mg de méthadone par jour.

Remarques

1. Une réduction posologique peut s'avérer nécessaire dans les circonstances suivantes :
 - Chez le patient ayant déjà reçu une médication qui peut provoquer une dépression respiratoire.
 - En cas de diminution de la fonction respiratoire.
 - En cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
 - Chez les patients âgés.
2. L'adaptation de la posologie dépendra des facteurs suivants :
 - Degré d'analgésie obtenu.
 - Incidence des réactions indésirables.
 - Médication générale reçue par le patient.

Population pédiatrique

L'administration de ce médicament en tant qu'analgésique n'est pas recommandée chez l'enfant car les études cliniques sont insuffisantes pour en préciser la posologie. De plus, il faut tenir compte de l'effet cumulatif provoqué par la méthadone et du fait que l'enfant est plus sensible à son action dépressive respiratoire.

Mode d'administration

Solution injectable pour administration par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Objectifs thérapeutiques et arrêt du traitement

Avant d'instaurer le traitement par MEPHENON, une stratégie thérapeutique, incluant la durée et les objectifs du traitement, doit être convenue avec le patient, conformément aux recommandations de prise en charge de la douleur. Durant le traitement, le médecin doit contacter le patient fréquemment afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement et d'envisager l'arrêt du traitement ou un ajustement posologique s'il y a lieu. Si le traitement par méthadone n'est plus nécessaire, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin de prévenir les symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4). Si la douleur n'est pas suffisamment contrôlée, la possibilité d'une accoutumance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux opiacés.
- Dépression respiratoire.
- Traumatisme crânien où la pression intracrânienne est élevée.
- Usage des IMAO.
- Traitement concomitant par la naltrexone ou le nalméfène. Voir rubriques 4.4 et 4.5.
- Chez les enfants de moins de deux ans.
- Syndrome abdominal aigu dont l'étiologie n'est pas connue.
- Intoxication alcoolique aiguë.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le thérapeute se souviendra du danger de provoquer une assuétude au moment de sa décision.

Affections hépatobiliaires

La méthadone peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique, ce qui augmente le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, la méthadone doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.

Les patients doivent être avertis du danger de l'utilisation concomitante de la méthadone avec la naltrexone ou le nalméfène. Voir rubriques 4.3 et 4.5.

Le traitement par la naltrexone doit être instauré uniquement après au moins 10 jours d'arrêt d'utilisation de la méthadone.

L'administration de nalméfène devra être interrompue pendant la semaine précédant une administration prévue de méthadone.

La prudence est de rigueur dans les cas suivants :

- Hyperthyroïdie.
- Insuffisance corticosurrénale.
- Hypertrophie prostatique.
- Situations déprimant le SNC.
- Lors du passage d'un analgésique à un autre, il faut être attentif aux manifestations du sevrage.
- Association avec un laxatif doux laissé au choix du praticien est souhaitée afin d'éviter une constipation.
- Chez les personnes âgées, l'administration du médicament se fera avec prudence et la dose initiale sera réduite car ces sujets sont plus sensibles à l'action dépressive respiratoire de la méthadone.
- Chez les insuffisants rénaux ou hépatiques graves. La dose initiale sera réduite dans ces cas.
- Lors de l'administration chez des sujets ayant des antécédents de dépendance aux psychotropes (à plus forte raison aux morphiniques).
- En cas d'administration parentérale d'un analgésique morphinique, un antagoniste doit être tenu à disposition.

La prudence s'impose dans les cas suivants :

- Asthme bronchique.
- Affections obstructives chroniques des voies respiratoires.
- Obstruction intestinale.
- Chirurgie gastro-intestinale.
- Troubles cardiaques.
- Hypothyroïdisme.

- Choc.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ont été rapportés chez des patients traités par de la méthadone, plus particulièrement à des doses élevées (>100 mg/j). La méthadone devrait être administrée avec prudence aux patients à risque de développer un allongement de l'intervalle QT, par exemple dans les cas suivants :

- Antécédents d'allongement de l'intervalle QT.
- Maladie cardiaque avancée.
- Cardiopathies ischémiques et affections hépatiques.
- Traitement concomitant avec un ou des médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT.

Trouble de l'usage d'opioïde (abus et dépendance)

La méthadone est un antalgique opioïde et est intrinsèquement très addictive. Elle présente une longue demi-vie, et peut donc s'accumuler. Une dose unique permettant de soulager les symptômes peut, en cas de prise quotidienne, entraîner une accumulation et, potentiellement, le décès.

Comme avec les autres opioïdes, une accoutumance ainsi qu'une dépendance physique et/ou psychologique peuvent s'installer en cas d'administration répétée de méthadone.

Lorsqu'il est utilisé comme antalgique, MEPHENON peut entraîner un trouble de l'usage d'opioïde (TUO) en cas d'administration répétée. Le risque de TUO augmente avec la dose et la durée du traitement.

Avant d'instaurer un traitement par MEPHENON puis au cours du traitement, les objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques de TUO et des signes associés. Il doit être conseillé au patient de contacter son médecin en cas de survenue de ces signes.

L'abus ou le mésusage intentionnel de MEPHENON peut entraîner un surdosage et/ou le décès.

Le risque d'apparition d'un trouble de l'usage d'opioïde est plus élevé chez les patients présentant des antécédents personnels et/ou familiaux (parent ou frère/soeur) de troubles liés à la consommation de substances (notamment d'un trouble de l'usage d'alcool), chez les fumeurs et chez les patients présentant des antécédents personnels d'autres troubles mentaux (p. ex., trouble dépressif majeur, anxiété et troubles de la personnalité).

L'apparition de signes de conduite toxicophile (p. ex., demande précoce de renouvellement d'ordonnance) doit être surveillée. Cela inclut un examen de la consommation concomitante d'opioïdes et de médicaments psychoactifs (p. ex., benzodiazépines). Chez les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation avec un addictologue doit être envisagée.

Troubles respiratoires du sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires du sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie du sommeil. L'utilisation d'opioïdes est associée à un risque dose-dépendant d'ACS. Il convient d'envisager de réduire la dose totale d'opioïdes chez les patients présentant une ACS.

Risques liés à l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de MEPHENON et de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, peut entraîner la sédation, la dépression respiratoire, le coma et le décès. Ces risques imposent de réserver la prescription concomitante de MEPHENON avec ces sédatifs aux patients pour lesquels il n'existe aucune autre option thérapeutique. S'il est décidé de prescrire

MEPHENON de façon concomitante avec des sédatifs, il convient de limiter la dose efficace et la durée du traitement au minimum nécessaire.

Les patients doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux afin de déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Insuffisance surrénalienne

Les analgésiques opioïdes peuvent provoquer une insuffisance surrénalienne réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution par glucocorticoïdes. Les symptômes de l'insuffisance surrénalienne peuvent inclure des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, de la fatigue, une faiblesse, des vertiges ou une hypotension artérielle.

Diminution des hormones sexuelles et augmentation de la prolactine

L'utilisation à long terme d'analgésiques opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à une augmentation de la prolactine. Les symptômes peuvent inclure une diminution de la libido, une impuissance ou une aménorrhée.

Hypoglycémie

Une hypoglycémie a été observée dans un contexte de surdosage en méthadone ou d'une augmentation de la dose. Une surveillance régulière de la glycémie est recommandée lors de l'augmentation de la dose (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Hyperalgésie

Comme pour les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur malgré une augmentation de la dose de méthadone, la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose ou une révision du traitement peut être indiquée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ne pas utiliser la solution si elle n'est pas limpide ou si elle contient des particules ou un précipité.

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

Une diminution du pH urinaire peut accroître la clairance de la méthadone.

Souhaitées

- *Laxatifs* : ils atténuent la constipation provoquée par la méthadone.
- *Antispasmodiques* : ils réduisent l'apparition des spasmes du tractus biliaire.

Indésirables

La méthadone est métabolisée par le cytochrome CYP3A4.

Des inducteurs du CYP3A4, tels que l'efavirenz, la névirapine, le ritonavir, la phénytoïne, la carbamazépine et la rifampicine, peuvent favoriser la survenue d'un syndrome de sevrage s'ils sont pris concomitamment.

Des inhibiteurs du CYP3A4, tels que la fluvoxamine, les macrolides, la cimétidine et les antifongiques azolés, peuvent favoriser un accroissement des concentrations plasmatiques de méthadone en cas de prise concomitante.

- *Antiviraux* : l'abacavir peut augmenter la clairance de la méthadone pouvant nécessiter un ajustement de la dose de méthadone chez certains patients.
- *Agents curarisants* : ils peuvent ajouter leur effet déprimant sur la respiration à celui de la

méthadone. C'est pourquoi une attention toute particulière sera accordée aux patients ayant reçu de la méthadone en même temps qu'un curarisant lors d'une opération chirurgicale et en postopératoire.

- *Anticholinergiques* : leur administration concomitante peut entraîner une augmentation du risque de constipation sévère et/ou rétention urinaire.
- *Alcool, anesthésiques généraux, dépresseurs du SNC, phénothiazines et antidépresseurs tricycliques* : leur emploi en même temps que la méthadone peut entraîner une augmentation de l'effet déprimant sur les fonctions respiratoire et nerveuse centrales. Il faudra donc réduire le dosage de l'un ou des deux médicaments.
Les phénothiazines augmentent ou diminuent l'analgésie due aux opiacés.
- *Sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés* : l'utilisation concomitante d'opioïdes et de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, augmente les risques de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison des effets dépresseurs additifs sur le SNC. Il convient de limiter les doses et la durée de l'utilisation concomitante (voir rubrique 4.4).
- *IMAO* : des doses thérapeutiques de péthidine ont entraîné des réactions sévères chez les patients recevant simultanément (ou ayant reçu dans les 14 jours qui précèdent) des IMAO et de la péthidine. Des réactions similaires n'ont pas été observées avec la méthadone. Mais, si des IMAO doivent être utilisés chez des patients traités à la méthadone, des tests de sensibilité seront effectués en administrant de petites doses au départ, puis croissantes, sous surveillance médicale.
- *Antidépresseurs tricycliques* : la méthadone peut accroître les taux plasmatiques de désipramine.
- *Hydroxyzine* : ce médicament peut augmenter l'analgésie et la sédation due à la méthadone.
- *Naloxone Levallorphan* : ce sont des antagonistes des opiacés, ils peuvent précipiter les symptômes du sevrage. En cas de surdosage aux opiacés, ils devront être très bien dosés.
- *Naltrexone et nalméfène* : ce sont des antagonistes des opiacés qui peuvent précipiter les symptômes de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.
Chez les patients traités par la naltrexone ou le nalméfène, les effets thérapeutiques souhaités de l'administration de méthadone peuvent être bloqués par ces médicaments.
L'utilisation de fortes doses de méthadone, concomitamment à un traitement par la naltrexone ou le nalméfène, peut entraîner une intoxication à la méthadone. Voir rubriques 4.3 et 4.4.
- *Autres analgésiques opiacés* : ils augmentent l'effet déprimant sur la respiration, la circulation et le SNC. Mais la pentazocine, la nalbuphine et le butorphanol peuvent antagoniser partiellement les effets analgésiques de la méthadone.
- *Médicaments affectant la conduction cardiaque et des médicaments pouvant provoquer des anomalies des électrolytes* : en cas de traitement concomitant avec la méthadone, ils présentent des risques d'effets cardiaques.
- *Médicaments sérotoninergiques* : le syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'administration concomitante de méthadone avec de la péthidine, des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et des agents sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la

norépinéphrine (IRSN) et les antidépresseurs tricycliques (ATC). Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des changements de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

- *Gabapentinoïdes* : L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.
- *Cannabidiol* : L'administration concomitante de cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone.

Effets sur les tests de diagnostic

Tests de grossesse :

- La méthadone peut interférer avec le résultat de ces tests.

Tests physiologiques :

- Pression du liquide céphalo-rachidien : peut augmenter.
- Taux d'amylases plasmatiques.
- Taux de lipases plasmatiques : peuvent augmenter.
- Taux sériques en alanine aminotransférase.
- Taux sériques en phosphatases alcalins.
- Taux sériques en aspartate aminotransférase.
- Taux sériques en bilirubine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'évaluation bénéfices/risques doit être prise en considération avec soin étant donné que la méthadone traverse la barrière placentaire. Une utilisation régulière durant la grossesse peut induire des symptômes de sevrage chez le nouveau-né (pleurs excessifs, irascibilité, fièvre, vomissements, diarrhée ...). L'utilisation de la méthadone chez une femme enceinte en cours de détoxication ou de maintenance a été associée à de la détresse fœtale et à une diminution du poids de naissance.

Certaines études observationnelles ont rapporté que l'exposition in utero à la méthadone dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés pourrait être liée à un risque accru de malformations congénitales et de troubles du neurodéveloppement par rapport aux femmes non exposées à la méthadone ou aux femmes traitées par de la buprénorphine au cours de la grossesse. Cependant, en raison des limites de ces études et de la présence de facteurs de confusion maternels, familiaux et socio-environnementaux associés aux troubles de l'usage d'opioïdes, aucune conclusion ne peut être établie quant à la contribution spécifique de la méthadone.

Utilisation durant l'accouchement

La méthadone peut entraîner une perte du réflexe respiratoire chez le nouveau-né ou une dépression respiratoire. L'utilisation durant l'accouchement doit donc être évitée.

Allaitement

De petites quantités de méthadone sont excrétées dans le lait maternel. La décision de recommander l'allaitement doit tenir compte de l'avis d'un spécialiste. Il convient de prendre en considération si la femme reçoit une dose d'entretien stable de méthadone et si elle continue de consommer des substances illicites. Si l'allaitement est envisagé, la dose de méthadone doit être aussi faible que possible. Les prescripteurs doivent conseiller aux femmes qui allaitent de surveiller le nourrisson afin de déceler tout signe de sédation et de dépression respiratoire et de contacter immédiatement un

service d'aide médicale urgente si cela se produit. Bien que la quantité de méthadone excrétée dans le lait maternel ne soit pas suffisante pour éviter complètement les symptômes de sevrage chez les nourrissons allaités, cela peut atténuer la gravité du syndrome de sevrage néonatal. S'il est nécessaire d'interrompre l'allaitement, cela doit être fait progressivement car un sevrage brutal pourrait augmenter les symptômes de sevrage chez le nourrisson.

La méthadone peut induire une dépendance chez l'enfant dont la mère est maintenue sous méthadone.

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

L'utilisation de MEPHENON pouvant induire une certaine somnolence, il est fortement déconseillé de conduire un véhicule ou de manipuler une machine.

Un temps de latence de 4 à 6 h sera respecté.

4.8 Effets indésirables

La méthadone produit une dépendance psychique et physique et, de ce fait, induit un abus de médicament. Le risque de dépendance s'accroît avec la dose et la durée d'administration. De plus, lors d'une administration répétée, on voit apparaître une tolérance. C'est pourquoi le praticien veillera à utiliser ce médicament uniquement en dernière ressource avec les mêmes précautions que pour l'emploi de la morphine. La durée du traitement sera la plus courte possible et celui-ci ne sera pas arrêté brutalement, mais progressivement (diminution du nombre de prises jusqu'à arrêt total), afin d'éviter un syndrome de sevrage qui se manifeste principalement par une dépression suicidaire et un état psychotique aigu.

Les effets indésirables de la méthadone décrits dans la littérature sont présentés ci-dessous et sont classés par système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	Indéterminée
Affections psychiatriques	Confusion mentale (dépersonnalisation), hallucination (en cas d'emploi de fortes doses seulement).	Rare
	Dépendance	Indéterminée
Affections du système nerveux	Nervosité inhabituelle, maux de tête, troubles du sommeil.	Peu fréquent
	Fatigue inhabituelle.	Rare
Affections oculaires	Myosis, troubles de la vue (surdosage).	Indéterminée
Affections cardiaques ^a	Allongement de l'espace QT et de torsades de pointe.	Rare
	Bradycardie et palpitations.	Indéterminée
Affections vasculaires	Risque d'hypertension crânienne.	Indéterminée
Affections respiratoires ^b , thoraciques et médiastinales	Respiration raccourcie, irrégulière, haletante ou ralentie. Syndrome d'apnée centrale du sommeil	Indéterminée
Affections gastro-intestinales ^c	Constipation.	Très fréquent
	Nausées, vomissements.	Fréquent
	Sécheresse de la bouche, perte d'appétit,	Peu fréquent

	crampes d'estomac, douleurs au niveau du foie.	
	Pancréatite subaiguë	Indéterminée
Affections hépatobiliaires	Dysfonctionnement du sphincter de l'ampoule hépatopancréatique	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rougeur de la face, transpiration excessive (libération d'histamine).	Fréquent
	Rash cutané, rougeurs, démangeaisons (hypersensibilité ou dues à la libération d'histamine).	Rare
Affections du rein et des voies urinaires ^d	Diminution du volume urinaire, mais besoin accru d'uriner.	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Diminution de la libido et impuissance.	Indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur à l'endroit de l'injection.	Rare

^a *Affections cardio-vasculaires* : ne se manifestent qu'à fortes doses (dépression des centres vasomoteurs : chute de tension).

^b *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : les opiacés ont une action dépressive sur les centres respiratoires : par diminution de la sensibilité bulbaire au CO₂, ils perturbent la commande des mouvements respiratoires.

^c *Affections gastro-intestinales* :

Les opiacés exercent une action inhibitrice sur le péristaltisme intestinal.

La méthadone peut provoquer dans certains cas des crampes stomacales, une irritation gastro-intestinale ou un spasme biliaire.

Dans le cas d'inflammation intestinale sévère, le risque d'apparition d'un mégacolon toxique est augmenté, particulièrement après des doses répétées ; des spasmes au niveau du sphincter d'Oddi peuvent entraîner des douleurs au niveau du foie (augmentation de la pression vésiculaire).

^d *Affections du rein et des voies urinaires* : au niveau du rein, il peut y avoir hypertonie par blocage du sphincter vésical; de plus, la méthadone augmente la sécrétion d'ACTH et d'hormones antidiurétiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

- Coma plus ou moins profond.
- Dépression respiratoire (jusqu'à 2 à 4 respirations par minute).

- Cyanose.
- Si la dépression respiratoire est importante, la pression sanguine qui, d'abord, reste normale, chute peu à peu.
- Myosis (ce symptôme ne disparaît jamais, même chez les patients utilisant les opiacés depuis longtemps).
- Diminution du volume urinaire due à l'effet antidiurétique, à la chute de pression sanguine et à la rétention urinaire.
- Hypothermie (peau blanche, froide et moite).
- Muscles relâchés, mâchoire tombante, la langue peut se retourner et obstruer les voies respiratoires.
- Œdème pulmonaire.
- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés.
- Des cas de leucoencéphalopathie toxique ont été observés dans le contexte d'un surdosage de méthadone.

Traitement

- Lavage de l'estomac (si la méthadone est absorbée par voie orale seulement).
- Etablir une respiration artificielle.
- Administrer un antagoniste des effets de la méthadone.
Antagoniste de premier choix : naloxone par voie intraveineuse (0,4 à 0,8 mg, puis mettre le patient sous monitoring).

Remarques :

1. La durée d'action des antagonistes des narcotiques est beaucoup plus courte que celle des opiacés. C'est pourquoi il faut surveiller le patient afin qu'il ne glisse pas de nouveau vers un état comateux, et réadministrer fréquemment de la naloxone sous monitoring.
 2. L'utilisation d'antagonistes opiacés chez le toxicomane doit se faire avec beaucoup de prudence, car ils précipitent les symptômes de sevrage qui peuvent devenir plus dangereux pour le patient que la dépression respiratoire elle-même.
- Des vasopresseurs, des analeptiques respiratoires pourront aussi être utilisés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésique opioïde - médicaments utilisés en cas de dépendance aux opiacés.

Code ATC : N07BC02

Le chlorhydrate de méthadone est une substance morphinique de synthèse dont la structure chimique ne rappelle pas au premier abord celle de la morphine. Cependant, dans l'espace, la position des groupements fonctionnels est largement semblable. Il s'agit d'un agoniste pur. Seul le dérivé lévogyre est pharmacologiquement actif.

La méthadone, ainsi que les morphiniques, agit comme agoniste des sites de liaisons (ou récepteurs) stéréospécifiques et saturables situés dans le système nerveux central (SNC) et particulièrement dans le système limbique. Ces sites ont été classés en récepteurs de type "μ".

Action analgésique

La méthadone exerce une action atténuante ou suppressive de la perception douloureuse sans altérer les autres sensations telles que le tact, la vision, l'audition, la gustation ni entraîner de perte de conscience.

Cet effet s'explique, en partie, par une altération de la libération centrale de neurotransmetteurs. La méthadone est un analgésique du même ordre que la morphine. Cependant, son action est plus brève.

Action psychodysléptique

La méthadone est psychotrope : son effet analgésique est le résultat d'une modification du caractère de la sensation douloureuse, qui reste néanmoins perçue, mais n'est plus ressentie comme telle. Elle exalte l'imagination, favorise l'activité onirique et peut entraîner de l'agitation psychomotrice avec hallucinations.

Action sédatrice

Cette action ne se manifeste qu'à des doses supérieures à celles qui ont un effet antalgique.

Action sur la respiration

La méthadone déprime la respiration par diminution de la sensibilité du centre respiratoire bulbaire au CO₂.

La méthadone est responsable de la mort en cas d'intoxication aiguë.

La méthadone inhibe les centres de la toux.

Action sur le centre du vomissement

La méthadone exerce un effet stimulant sur la zone chimiosensible du centre du vomissement (chemoreceptive trigger zone), au niveau de l'area postrema (plancher du 4^e ventricule). Cette action est antagonisée par le métoclopramide et le sulpiride.

A plus forte dose, la méthadone déprime le centre du vomissement : l'homme en début de traitement et en cure ambulatoire, manifeste des nausées qui disparaissent après un certain temps, car on atteint le seuil de dépression du centre du vomissement.

Action sur l'iris

La méthadone entraîne un myosis. Cet effet est d'origine centrale, s'effectuant à partir du noyau d'Edinger-Westphall par voie parasympathique. Le myosis peut être partiellement inhibé par l'atropine et les vagolytiques. Cette action ne disparaît pas en cours de traitement.

Action sur l'hypophyse

La méthadone entraîne une chute transitoire et réversible de la diurèse, liée à une stimulation de la libération d'hormone antidiurétique post-hypophysaire.

Un autre témoin d'une interférence hypothalamo-hypophysaire est la modification de la libération d'ACTH (stimulation, puis inhibition).

Action sur la musculature lisse

La méthadone exerce une **action inhibitrice** sur le **péristaltisme intestinal**.

Elle a donc un effet constipant.

Cette molécule provoque des modifications de la motricité avec hypermotilité gastroduodénale et élévation de la pression intraluminale (hypertonie).

La pression dans la vésicule biliaire et les voies excrétrices hépatiques est augmentée suite à un spasme du sphincter d'Oddi.

Au niveau des voies excrétrices urinaires, la méthadone provoque une hypertonie (spasme du sphincter vésical).

Enfin, la méthadone peut entraîner un bronchospasme par libération d'histamine.

Action sur le système cardio-vasculaire

A des doses supratherapeutiques, la méthadone peut provoquer une dépression des centres vasomoteurs se manifestant par une chute tensionnelle et un effet inotrope négatif.

Actions diverses

La méthadone peut accroître la transpiration, le prurit et la piloérection.

Elle exerce un effet négatif sur les fonctions sexuelles : diminution du volume d'éjaculat, diminution du taux sérique de testostérone (43% inférieur à la normale).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La méthadone est rapidement résorbée par voie intramusculaire.

Par voie intramusculaire, le pic plasmatique survient après 60 à 120 minutes.

Distribution

La durée d'action d'une dose unique est de 3 à 4 heures et est uniquement le résultat de la redistribution de la drogue. Après administrations répétées, cette redistribution devient moins efficace sous l'influence de la clairance hépatique et de l'adsorption aux protéines plasmatiques. Dès lors, la durée d'action est plus prolongée, ce qui nécessite une adaptation de la posologie.

La méthadone est liée aux protéines plasmatiques de façon variable entre 60 et 90 %. La demi-vie d'élimination varie de 15 à 60 heures.

Biotransformation

La méthadone est principalement métabolisée par N-déméthylation et cyclisation au niveau du foie par l'intermédiaire d'iso-enzymes du cytochrome P450 (surtout CYP3A4).

Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et ne contribuent ni à l'intensité, ni à la durée d'action de la méthadone. Le délai d'action est de 15 minutes par voie sous-cutanée et 45 minutes per os.

Elimination

Les métabolites sont excrétés principalement par voie urinaire, secondairement par voie biliaire. De plus, une partie de la méthadone est excrétée inchangée. L'excrétion urinaire est liée au pH de l'urine : plus il est acide, plus grande est l'excrétion.

Outre la demi-vie d'élimination prolongée et l'accumulation en cas de doses répétées, on peut observer une grande variation interindividuelle dans les concentrations plasmatiques obtenues, ceci pouvant amener une modification de la posologie.

On a rapporté un temps de demi-vie plasmatique apparent d'environ 18 h, après une administration unique. La demi-vie d'élimination augmente avec la répétition des doses et une accumulation est possible.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non disponibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture de l'ampoule
5 ans.

Après ouverture de l'ampoule

Ce médicament ne contient pas de conservateur antimicrobien et doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante.

MEPHENON devra être rangé dans une armoire réservée aux stupéfiants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de 1 ml. Boîte de 10 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les ampoules sont à usage unique. Jetez l'ampoule et le contenu restant après utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires STEROP NV, Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles, Belgique.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE117327

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24/01/1962

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2026

Date d'approbation AFMPS : 06/2026