

Avril 2008

Plan de gestion de risques des spécialités pharmaceutiques Méthadone AP-HP® Gélule Bouchara-Recordati

Dénomination

METHADONE AP-HP 1 mg, gélule
METHADONE AP-HP 5 mg, gélule
METHADONE AP-HP 10 mg, gélule
METHADONE AP-HP 20 mg, gélule
METHADONE AP-HP 40 mg, gélule

Substance active

Chlorhydrate de méthadone

Statut d'enregistrement

Procédure nationale

AMM : 20 septembre 2007

Date de Commercialisation en France : 21 avril 2008

Indication, contre-indications et posologie

La gélule de méthadone est indiquée dans le 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 1 an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives. En aucun cas la forme gélule n'est destinée à l'instauration d'un traitement par méthadone. Son utilisation est exclusivement réservée aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires.

La méthadone est contre-indiquée chez les sujets présentant une hypersensibilité au produit, une insuffisance respiratoire grave, et chez les patients recevant un traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique ou par sultopride.

Administrée en une seule prise quotidienne, la forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop. Les modifications de posologies ultérieures seront fondées, comme pour la forme sirop, sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des traitements associés. La posologie se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour.

Profil de sécurité d'emploi

Dans les conditions normales d'utilisation (AMM)

L'extension de gamme est principalement basée sur les résultats d'un essai clinique de bioéquivalence et de biodisponibilité visant à comparer la forme gélule au sirop. Dans cet essai, aucun effet indésirable spécifique à la nouvelle forme pharmaceutique n'a été mis en évidence, à l'exception de quelques cas compatibles avec un syndrome de sevrage. Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traités en phase d'entretien par méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont hypersudation, nausées et constipation. Les effets les plus sévères comprennent dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc et arrêt cardiaque. En cas d'association à d'autres agonistes analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antitussifs morphine like ou morphiniques vrais, le risque de dépression respiratoire est majoré et peut conduire au décès. D'autres effets indésirables, tels des allongements de l'intervalle QT et des torsades de pointe, ont également été rapportés.

La méthadone traverse la barrière placentaire ; elle passe également dans le lait maternel. La décision de l'utiliser chez la femme enceinte ou allaitante doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant. En cas d'utilisation au cours de la grossesse, des mesures sont à prendre après l'accouchement pour prévenir chez le nouveau-né les effets d'un sevrage en méthadone.

Hors du cadre de l'AMM

Chez des sujets naïfs aux opiacés ou peu dépendants, la prise de méthadone est potentiellement létale à partir de 1mg/kg. En raison de cette forte toxicité, trois principaux risques sont à craindre : l'absorption accidentelle par un enfant, susceptible de conduire à son décès, la diffusion de la forme gélule sur le marché parallèle (trafic), pouvant

avoir comme conséquence un accroissement du risque de surdose, en particulier chez les sujets naïfs aux opiacés, et le mésusage, avec en particulier, l'injection de la gélule.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR national comprend les mesures de gestion des risques suivantes :

1. la sécurisation du produit et de l'accès au produit, pour lutter contre les risques précités, avec :
 - la mise en place d'un blister sécurisé « child proof »,
 - l'introduction, dans la composition de la gélule, d'un agent aux propriétés gélifiantes, afin de limiter le risque d'injection,
 - le dosage maximum retenu (40 mg),
 - l'établissement d'un cadre strict d'accès à la gélule : la forme gélule est soumise à prescription initiale semestrielle réservée aux médecins exerçant dans des lieux spécialisés dans la prise en charge des toxicomanes ; elle est délivrée sur une ordonnance dite « sécurisée ». La méthadone peut être prescrite pour une durée maximale de 14 jours, avec une dispensation fractionnée par période de 1 à 7 jours maximum,
 - l'application systématique du protocole L.324-1 du Code de la Sécurité Sociale entre le patient, le médecin traitant et le médecin conseil de l'Assurance maladie avec l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse primaire d'assurance maladie et le patient (en vertu de l'Article L.162-4-2 du Code de la Sécurité Sociale).
2. la mise en place par le laboratoire, d'une surveillance renforcée de pharmacovigilance et de pharmacodépendance, avec en particulier :
 - la transmission immédiate à l'Afssaps de tout effet indésirable grave ou abus grave, toute intoxication accidentelle et tout cas impliquant un enfant,
 - la transmission mensuelle à l'Afssaps d'un bilan incluant :
 - les cas notifiés de pharmacovigilance et de pharmacodépendance,
 - le nombre de patients traités, pour chaque forme (sirop et gélule) de méthadone,
 - des informations sur les pratiques de substitution et de mésusages (injection, prescription hors cadre, diffusion sur le marché parallèle) identifiées auprès d'intervenants en toxicomanie, et d'associations d'usagers et de patients.
3. la mise en place d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance par l'Afssaps, en partenariat avec l'InVS,
4. la mise en place par le laboratoire, d'une étude observationnelle de cohorte, afin de suivre plus précisément les premiers patients passant du sirop à la gélule.
5. la mise en place d'un plan de communication à destination des professionnels de santé et des patients concernés, avec en particulier :
 - l'envoi d'une lettre d'information à l'ensemble des professionnels de santé concernés, afin de les informer de la mise sur le marché du médicament, de son bon usage et des risques liés à son utilisation,
 - la remise aux patients, lors de la primo-prescription ou primo-délivrance, d'une lettre d'accompagnement les informant des risques encourus en cas de mésusage, pour eux-mêmes et pour leur entourage.
 - la diffusion de l'information sur le bon usage de la méthadone « forme gélule » dans des revues ciblées.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de méthadone doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique. De même, tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont ils dépendent (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) en ligne sur le site de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, rubrique : Répertoire des spécialités pharmaceutiques.

Ont participé à la rédaction de la fiche :
F. Cardona, J-P. Fagot, C. Messina-Gourlot, F. Pons, A. Tricotel (Afssaps)