

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

8 février 2017

*méthadone (chlorhydrate de)***CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 5 mg / 3,75 ml, sirop en récipient unidose**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 338 945 8 0)

**CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 10 mg / 7,5 ml, sirop en récipient unidose**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 338 943 5 1)

**CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 20 mg / 15 ml, sirop en récipient unidose**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 338 944 1 2)

**CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 40 mg / 15 ml, sirop en récipient unidose**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 340 041 5 5)

**CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 60 mg / 15 ml, sirop en récipient unidose**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 340 042 1 6)

**METHADONE AP-HP 1 mg, gélule**

Boîte de 7 (CIP : 34009 379 146 2 8)

**METHADONE AP-HP 5 mg, gélule**

Boîte de 7 (CIP : 34009 379 147 9 6)

**METHADONE AP-HP 10 mg, gélule**

Boîte de 7 (CIP : 34009 379 148 5 7)

**METHADONE AP-HP 20 mg, gélule**

Boîte de 7 (CIP : 34009 379 149 1 8)

**METHADONE AP-HP 40 mg, gélule**

Boîte de 7 (CIP : 34009 380 508 1 3)

Laboratoire BOUCHARA-RECORDATI

Code ATC

N07BC02 (médicaments utilisés dans la dépendance opioïde)

Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p><b>METHADONE, sirop</b>  <b>« Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».</b></p> <p><b>METHADONE, gélule</b>  <b>« 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. »</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure nationale) : CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/15 ml : 21 mars 1995 CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 40 mg/15 ml, 60 mg/15 ml : 18 décembre 1995 METHADONE AP-HP gélules de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg : 20 septembre 2007</p> <p>Rectificatifs du 27 janvier 2016 : rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 du RCP (en Annexe)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p><u>Stupéfiant</u> : Prescription sur ordonnance sécurisée. Durée maximale de prescription limitée à 28 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 centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Le nom du pharmacien choisi par le patient doit être mentionné sur l'ordonnance.</p> <p>Médicament soumis à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant dans les 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.</p>
Classification ATC	<p>2016 N                    Système nerveux N07                Autres médicaments du système nerveux N07B              Médicaments utilisés dans les conduites addictives N07BC            Médicaments utilisés dans la dépendance aux opiacés N07BC02        Méthadone</p>

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/01/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 29 février 2012, la Commission a considéré que le SMR de CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP et de METHADONE AP-HP était important dans les indications de l'AMM.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients, la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP, gélule est passée de 14 jours à 28 jours (arrêté modifiant les conditions de prescription de la méthadone gélule paru au JO du 17 octobre 2014). En effet, pour les patients stabilisés au plan médical et des conduites addictives, une consultation tous les 14 jours ne se justifie plus d'un point de vue clinique. La prescription reste sur ordonnance sécurisée et la délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum, sauf mention du prescripteur sur l'ordonnance "délivrance en une seule fois".

Cette modification des conditions de prescription des spécialités Méthadone, gélule ne s'applique pas aux spécialités Méthadone, sirop, pour lesquelles la durée maximale de prescription reste de 14 jours.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### ▀ CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP

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

#### ▀ METHADONE AP-HP

« 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. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance

▀ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 2 mai 2013 au 1<sup>er</sup> mai 2014).

▀ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9. (cf. Annexe)

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), ces spécialités ont fait l'objet de 650 249 renouvellements de prescriptions en ville : CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP (38%), METHADONE AP-HP (62%).

Ce médicament est essentiellement prescrit dans « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives » (64%) et « Rééducation des drogués et après abus de médicaments » (24%).

Ces données ne concernent que des prescriptions effectuées par des médecins ayant une activité libérale ; aucune prescription émanant des CSAPA<sup>1</sup> ou des services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes ne sont prises en compte.

---

<sup>1</sup> Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie.

D'après les données du GERS<sup>2</sup>, le nombre de patients traités par méthadone en 2015 est estimé à environ 54 000 (+55 % par rapport à 2008) ; la part de la forme gélule est majoritaire (59%). Des disparités régionales sont observées.

La commercialisation de la gélule, en avril 2008, a été accompagnée de la mise en place d'un suivi national d'addictovigilance et de toxicovigilance des deux formes de méthadone. Ce suivi national donne lieu à des bilans périodiques présentés notamment à la Commission des stupéfiants et psychotropes<sup>3</sup> et au Comité technique des CEIP<sup>4</sup>. Ce suivi vise à évaluer la sécurité d'usage de la molécule, compte tenu de son profil pharmacologique particulier (agoniste puissant et complet des récepteurs opiacés de type mu). Les données du réseau des CEIP, des outils pharmaco-épidémiologiques spécifiques (OSIAP, OPPIDUM, OPEMA, DRAMES), de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et les données de ventes transmises par les laboratoires sont utilisés.

D'après les données de l'enquête OPPIDUM 2015, dans les centres de soins spécialisés (principalement les CSAPA), 77% des consommateurs de médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés sont sous protocole de substitution (27% buprénorphine, 68% méthadone et 4% Suboxone).

Après 7 ans de suivi, 456 cas de suspicion ou cas avérés d'abus et d'usage détourné de méthadone ont été identifiés, dont 302 ont été enregistrés durant les trois dernières années. Il a été noté une augmentation de la part de l'obtention illégale des formes sirop et gélule (7%), de la consommation associée d'héroïne (10% pour la forme gélule, 20% pour la forme sirop) et une augmentation des cas d'injections. Une consommation occasionnelle chez des sujets naïfs persiste.

Selon les données issues de l'outil DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), parmi les 243 décès directement liés aux produits, 108 décès liés à la prise de méthadone ont été dénombrés en 2014.

On note l'existence de prescriptions de méthadone dans la douleur hors du cadre des Recommandation de Bonne Pratique de l'Afssaps de juin 2010 ; la méthadone peut être envisagée dans le cadre de douleurs rebelles, après une évaluation effectuée par une équipe spécialisée (soins palliatifs ou douleur). Elle ne doit être prescrite qu'en dernier recours après rotation des opioïdes et traitement adjuvant bien conduits.

En mars 2014, la Commission des stupéfiants et psychotropes a rendu un avis favorable à l'allongement de la durée de prescription de la méthadone gélule à 28 jours.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pharmacodépendances majeures aux opiacés et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.<sup>5,6</sup>

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29 février 2012, la place de CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP, sirop et de METHADONE AP-HP, gélule dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

En juillet 2016, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a octroyé une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour une solution de naloxone pour pulvérisation nasale destinée au traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence.

<sup>2</sup> Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques - estimation basée sur des données de ventes en unités et une posologie de 60 mg/jour.

<sup>3</sup> Commission des stupéfiants et psychotropes - séance n°14 du 4 février 2016.

<sup>4</sup> Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance : CT022016023 - séance du 17 mars 2016 et CT022016033 - séance du 26 mai 2016.

<sup>5</sup> Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013 - 2017

<sup>6</sup> Les dommages liés aux addictions et les stratégies validées pour réduire ces dommages. Rapport 2013 remis à madame Daniele Jourdain-Menninger, présidente de la MILDT par le Pr Michel Reynaud. <http://www.drogues.gouv.fr>

Des textes réglementaires sont en cours de préparation concernant la primo-prescription de la méthadone par des médecins agréés.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 29 février 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 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 CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP, sirop et de METHADONE AP-HP, gélule 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

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP, sirop et de METHADONE AP-HP, gélule reste important dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP, sirop METHADONE AP-HP, GELULE

RECTIFICATIFS du 27/01/2016

#### 4.3. Contre-indications

- 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 partiel (naltrexone, nalméfène), par le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone ou l'hydroxyzine (voir rubrique 4.5).

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mises en garde spéciales

Il est recommandé, lors de chaque consultation, de vérifier l'absence de pratique d'injection par le patient. Le chlorhydrate de méthadone est un dérivé morphinique, dont l'usage est exclusivement réservé au traitement des pharmaco-dépendances 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, 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 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 les enfants. Un service d'urgence doit être contacté immédiatement en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion (voir rubrique 4.8).

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:

- d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis),
- d'antécédents familiaux de mort subite,
- de posologie élevée, supérieure à 120 mg/j,
- de pathologie cardiaque évoluée,
- de traitements médicamenteux concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (antiarythmiques de classe Ia, antiarythmiques de classe III, certains neuroleptiques, certains antiparasitaires, les arsénieux, certains macrolides, le dolasétron IV, l'ondansétron IV et la moxifloxacine, la méquitazine, la mizolastine, le prucalopride, le torémifène, le vandétanib, 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).

La prise concomitante de méthadone avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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 métaboliques rares).

## Précautions d'emploi

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

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

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

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

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

D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

En ce qui concerne l'érythromycine, la spiramycine, la vincamine, le dolasétron et l'ondansétron seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale. Toutefois, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable font exception à cette règle en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine, artémimol, chloroquine, pipéraquline) et des neuroleptiques.

Cependant le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine ne suivent pas cet assouplissement et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

#### *Associations contre-indiquées*

(voir rubrique 4.3)

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

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

+ **Morphiniques antagonistes partiels : naltrexone, nalméfène**

Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ **Citalopram, escitalopram**

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

+ **Dompéridone**

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

+ **Hydroxyzine**

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

#### *Associations déconseillées*

(voir rubrique 4.4)

+ **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe : Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, dronedarone, sotalol), certains antiparasitaires\* (halofantrine, luméfantrine, pentamidine, artémimol, chloroquine et pipéraquline), les arsénieux, certains macrolides (érythromycine IV, spiramycine IV), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) dolasétron IV et ondansétron IV, moxifloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, torémifène, vandétanib, 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.

\* Pour les antiparasitaires : interrompre l'un des 2 traitements si cela est possible. Si l'association ne peut être évitée, un contrôle préalable du QT et une surveillance par ECG doit être mise en place.

+ **Consommation d'alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la méthadone.

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

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

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

### + **Alfuzosine, anagrélide, bédaquiline, fluoxétine, olanzapine**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique renforcée.

### + **Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine**

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

### + **Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque: bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol**

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

### + **Cimétidine**

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.

### + **Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque de surdosage et risque majoré d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

### + **Fluvoxamine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Surveillance clinique et électrocardiographique renforcée: s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par l'antidépresseur et après son arrêt.

### + **Médicaments bradycardisants : antiarythmiques de classe Ia, certains anti-arythmiques de classe III, antagonistes du calcium bradycardisants (diltiazem, vérapamil), anticholinestérasiques, bêta-bloquants, digitaliques, pilocarpine, etc...**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique.

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

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

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer la méthadone et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

### + **Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, oxcarbazépine, primidone, phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne), rifabutine, rifampicine, griséofulvine, efavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbamazépine, etc...**

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

Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).

### + **Amprénavir (et par extrapolation, fosamprénavir), Nelfinavir, Bocéprévir et inhibiteurs de protéases boostés par 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.

### + **Télaprévir**

Risque d'augmentation de l'intervalle QT.

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone. Aucune adaptation de la dose de méthadone n'est requise lorsqu'on initie une co-administration avec le télaprévir. Toutefois, une surveillance clinique est recommandée, car la dose de méthadone au cours du traitement d'entretien peut devoir être adaptée chez certains patients.

### + **Voriconazole**

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'overdose et risque majoré d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

## Associations à prendre en compte

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

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

+ **Autres médicaments sédatifs**

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs 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 H<sub>1</sub> sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

**Majoration de la dépression centrale** : L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ **Rilpivirine**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'initiation d'un traitement associant la méthadone et la rilpivirine. Cependant, une surveillance clinique est recommandée, car un traitement d'entretien par la méthadone peut nécessiter un ajustement posologique chez certains patients.

+ **Traitements de substitution nicotinique**

Risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif.

## 4.8. Effets indésirables

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

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

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

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.

Affections cardiaques : arrêt cardiaque<sup>1</sup>, bradycardie, palpitations, torsades de pointes ;

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose<sup>2,3</sup>, prurit, rash, urticaire ;

Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie ;

Affections du rein et des voies urinaires : dysurie<sup>2</sup>, rétention urinaire ;

Affections du système nerveux : somnolence<sup>2</sup>, sédation<sup>2</sup>, céphalée, vertige<sup>2</sup> ;

Affections gastro-intestinales : bouche sèche, nausée<sup>2,3</sup>, vomissement<sup>2</sup>, constipation<sup>2,3</sup> ;

Affections hépatobiliaires : douleur biliaire ;

Affections oculaires : défauts visuels ;

Affections psychiatriques : humeur euphorique<sup>2</sup>, insomnie, agitation, diminution de la libido ;

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire<sup>1</sup>, arrêt respiratoire<sup>1</sup> ;

Affections vasculaires : hypotension symptomatique<sup>1</sup>, choc<sup>1</sup>, bouffée congestive ;

Investigations : intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, poids augmenté ;

Troubles du métabolisme et de la nutrition : appétit diminué

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : oedème<sup>2</sup>

<sup>1</sup> : effets indésirables les plus sévères, <sup>2</sup> : sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone, <sup>3</sup> : sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien

## **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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### 4.9. Surdosage

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

Comme avec d'autres opioïdes, des cas d'encéphalopathies ont été rapportés.

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).