

# Modèle de protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)

Cadre de prescription compassionnelle – METHADONE AP-HP  
gélule, METHADONE AP-HP sirop en récipient unidose

## Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)

Le CPC	
<b>Spécialité(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- METHADONE AP-HP 1 mg, gélule</li><li>- METHADONE AP-HP 5 mg, gélule</li><li>- METHADONE AP-HP 10 mg, gélule</li><li>- METHADONE AP-HP 20 mg, gélule</li><li>- METHADONE AP-HP 40 mg, gélule</li><li>- METHADONE AP-HP 5 mg/3,75 ml, sirop en récipient unidose</li><li>- METHADONE AP-HP 10 mg/7,5 ml, sirop en récipient unidose</li><li>- METHADONE AP-HP 20 mg/ 15 ml, sirop en récipient unidose</li><li>- METHADONE AH-HP 40 mg/15 ml, sirop en récipient unidose</li><li>- METHADONE AP-HP 60 mg/15 ml, sirop en récipient unidose</li></ul>
<b>DCI</b>	CHLORHYDRATE DE METHADONE
<b>Indication du CPC</b>	Traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients adultes et adolescents à partir de 15 ans qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.
<b>Date de décision du CPC<sup>1</sup></b>	15 mai 2026
<b>Périodicité des rapports de synthèse</b>	Annuelle
Renseignements administratifs	
<b>Laboratoire</b>	Laboratoire titulaire ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS - AP-HP 55, boulevard Diderot

<sup>1</sup> NB : Le CPC entre en vigueur, le lendemain de sa publication sur le site internet de l'ANSM

	75012 Paris 12 France  Laboratoire exploitant LABORATOIRES BOUCHARA RECORDATI Tour Hekla 52 avenue du Général de Gaulle 92800 PUTEAUX France reglementaire.lbr-@recordati.com
<b>Contact à l'ANSM</b>	cpc@ansm.sante.fr
<b>CRPV en charge du suivi du cadre de prescription compassionnelle, le cas échéant</b>	CRPV de Marseille
<b>CEIP-A en charge du suivi du cadre de prescription compassionnelle, le cas échéant</b>	CEIP-A de Marseille

Dernière mise à jour : 15 mai 2026

## Sommaire

1. LE(S) MEDICAMENT(S) .....	5
2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES .....	22
3. ANNEXES .....	24
ANNEXE 1 : Argumentaire et Références bibliographiques .....	24
ANNEXE 2 : Note d' information destinée aux patients bénéficiant d' un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle.....	25
ANNEXE 3 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables.....	36
ANNEXE 4 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC.....	38
ANNEXE 5 : Outil de réduction des risques : Guide pour les professionnels de santé.....	39
ANNEXE 6 : Outil de réduction des risques : Guide pour les patients et leur entourage.....	50

## **ABREVIATIONS**

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BDPM : base de données publique des médicaments

CPC : cadre de prescription compassionnelle

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

ECG : électrocardiogramme

PUT-SP : protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RGPD : règlement général sur la protection des données

SNC : système nerveux central

TUO : troubles de l'usage des opioïdes

# LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'ANSM (cf. annexe 4 : Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC).

## 1. LE(S) MEDICAMENT(S)

### Spécialité(s) concernée(s)

- 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
- METHADONE AP-HP 5 mg/3,75 ml, sirop en récipient unidose
- METHADONE AP-HP 10 mg/7,5 ml, sirop en récipient unidose
- METHADONE AP-HP 20 mg/ 15 ml, sirop en récipient unidose
- METHADONE AH-HP 40 mg/15 ml, sirop en récipient unidose
- METHADONE AP-HP 60 mg/15 ml, sirop en récipient unidose

### Caractéristiques du médicament

La méthadone est un analgésique opioïde utilisé et recommandé depuis de nombreuses années dans la prise en charge de patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse, notamment dans le cadre de rotation d'opioïde. La méthadone est un opioïde fort de synthèse principalement agoniste des récepteurs opioïdes mu, mais aussi des récepteurs delta et kappa. Deux autres activités (antagonisme du N-méthyl-d-aspartate (NMDA) et inhibition de la recapture des monoamines) contribuent à ses effets analgésiques tout en limitant le phénomène de tolérance. La pharmacocinétique de la méthadone fait l'objet d'une grande variabilité intra- et interindividuelle. L'antalgie induite par la méthadone est similaire à celle de la morphine. La méthadone entre dans le cadre d'un traitement symptomatique et représente une option thérapeutique non invasive dans le traitement de fond des douleurs d'intensité modérée à sévère chez les patients non soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier III.

### Indication et conditions d'utilisation dans le CPC

Le présent CPC vise à sécuriser l'utilisation de METHADONE AP-HP, dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients adultes et adolescents à partir de 15 ans qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs. En effet, dans cette population non couverte par des spécialités disponibles disposant d'une AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, l'efficacité et la sécurité de METHADONE AP-HP sont établies compte tenu des autorisations de mise sur le marché (AMM) de ZORYON (méthadone) octroyées le 27 décembre 2018.

Outre le présent protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi, il est impératif que le médecin prescrivant METHADONE AP-HP dans le CPC prenne connaissance des résumés des caractéristiques du produit (RCP) annexés aux AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>), ainsi que du guide prescripteur remis par le laboratoire exploitant de l'AMM (annexe 5).

## Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et expérimentée dans l'utilisation de la méthadone.

### Posologie

La posologie de chaque patient doit être déterminée individuellement, en fonction de la situation clinique (traitement antalgique antérieur, facteurs de risques d'addiction) et de l'objectif thérapeutique.

Plusieurs protocoles de conversion d'un traitement opioïde vers la méthadone ont été étudiés et sont actuellement utilisés lors de l'instauration d'un traitement par méthadone dans les douleurs d'origine cancéreuses. Les deux protocoles utilisés dans l'étude clinique ayant évalué ZORYON (EQUIMETH2) n'ont pas démontré une supériorité d'efficacité l'un par rapport à l'autre.

Le choix du protocole à utiliser lors de l'instauration du traitement est laissé à l'appréciation de l'équipe hospitalière.

### Mode d'administration

Ce médicament est administré par voie orale.

Avant d'instaurer le traitement par METHADONE AP-HP, 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 METHADONE AP-HP n'est plus nécessaire, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin de prévenir les symptômes de sevrage. 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.

### Surveillance particulière

L'instauration et la titration du traitement nécessitent l'hospitalisation du patient.

Une surveillance ECG doit être réalisée chez tous les patients avec un examen avant l'instauration de la méthadone et poursuivie si nécessaire tout au long du traitement.

### Phase de titration

Le patient doit être hospitalisé lors de la phase de titration, du fait d'une surveillance attentive nécessaire afin de détecter tout signe de surdosage, en particulier afin de prévenir et prendre en charge tout risque de dépression respiratoire. Ce risque est maximal durant les premiers jours après l'introduction de METHADONE AP-HP.

Une fois que la posologie optimale a été obtenue, le traitement peut être poursuivi à domicile. Le patient et son entourage doivent être avertis des signes de surdosage qui doivent les amener à consulter un médecin en urgence.

L'intérêt de la poursuite du traitement doit être régulièrement réévalué au regard des besoins antalgiques et des effets indésirables.

### Ajustement de la posologie

La posologie doit être ajustée au cas par cas en fonction de l'utilisation moyenne quotidienne d'analgésiques jusqu'à ce qu'un équilibre entre efficacité analgésique et tolérance soit atteint. L'ajustement de la posologie peut être fait toutes les 24-48 heures. Toute augmentation de posologie présente un risque de surdosage qui doit être surveillé. En cas de mauvaise tolérance d'effets indésirables, la dose suivante peut être diminuée ou les intervalles modifiés (p.ex. toutes les 8 heures ou toutes les 12 heures).

### Conversion de la méthadone vers d'autres opioïdes

S'il s'avère nécessaire de remplacer METHADONE AP-HP par un autre opioïde, il convient de tenir compte de la durée et de la variabilité de la demi-vie de la méthadone.

#### Arrêt du traitement

Comme tout traitement analgésique opioïde, le traitement par METHADONE AP-HP doit être arrêté progressivement afin d'éviter les symptômes de sevrage.

#### Populations particulières

##### Enfants et adolescents de moins de 15 ans

METHADONE AP-HP est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans en raison de l'absence de données d'efficacité et de sécurité dans cette population.

##### Patients âgés

METHADONE AP-HP doit être administré avec précaution chez le sujet âgé compte tenu du risque accru d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'affections concomitantes et de la prise d'autres médicaments.

Ces patients doivent être suivis de façon encore plus attentive pendant la titration, en particulier pour déceler tout signe de dépression respiratoire ou du système nerveux central.

##### Insuffisance rénale ou hépatique

La pharmacocinétique de la méthadone n'ayant pas été évaluée de façon approfondie chez des patients avec une insuffisance rénale ou hépatique, la prudence s'impose chez ces patients, notamment au moment de la titration, afin de détecter d'éventuels signes de dépression respiratoire ou du système nerveux central.

## Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit de Méthadone AP-HP
- Enfants et adolescents de moins de 15 ans,
- Douleurs chroniques non cancéreuses,
- Situations à risque élevé de dépression respiratoire, en particulier :
  - Patients naïfs aux opioïdes, douleurs aiguë ou post-opératoire (pas de possibilité de titration lors d'une utilisation de courte durée), insuffisance respiratoire sévère décompensée (en l'absence de ventilation artificielle).
- Patients présentant un iléus paralytique constitué,
- En association avec un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine), avec un antagoniste partiel morphinique (naltrexone, nalméfène), avec le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine, le millepertuis, l'oxybate de sodium ou la pipéraquline.

## Mises en Garde/Précautions d'Emploi :

### **Mises en garde spéciales**

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

La méthadone est un antalgique opioïde narcotique 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'elle est utilisée comme antalgique, METHADONE AP-HP 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 METHADONE AP-HP puis au cours du traitement, les objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le patient. 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.

#### **Syndrome de sevrage**

L'arrêt brutal du traitement peut entraîner un syndrome de sevrage pouvant se manifester par les symptômes suivants : agitation, larmoiement, éternuement, rhinorrhée, bâillements, sudation, frisson, tremblements, mydriase, irritabilité, anxiété, douleurs des extrémités, douleur dorsale, arthralgie, myalgie, contracture musculaire, spasme musculaire, faiblesse, crampes abdominales, insomnie, nausées, anorexie, vomissements, diarrhée, hausse de la tension artérielle, de la fréquence respiratoire ou de la fréquence cardiaque, piloérection, et fièvre.

L'apparition de ce syndrome de sevrage sera évitée par une diminution progressive des doses.

#### **Abus et mésusage**

L'abus ou le mésusage intentionnel de METHADONE AP-HP, gélule 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/sœur) 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.

#### **Ingestion accidentelle**

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 opioïdes. Afin d'éviter tout risque d'ingestion accidentelle, les patients doivent être avertis de mettre les plaquettes thermoformées ou les flacons en sûreté, de ne jamais sortir les gélules à l'avance de la plaquette thermoformée, de tenir les plaquettes thermoformées et les flacons hors de portée et de la vue 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.

## **Mise à disposition de naloxone**

Lors de l'instauration, du renouvellement du traitement par méthadone, ou dans toute situation d'utilisation anormale (ingestion accidentelle, notamment par un enfant ou une personne naïve ou peu dépendante), il est recommandé de mettre systématiquement à la disposition des patients et de leur entourage un kit de naloxone prête à l'emploi disponible avec ou sans ordonnance. Ces personnes peuvent être exposées à un risque de surdosage d'opioïdes.

La co-prescription systématique de naloxone doit être associée à une éducation appropriée du patient et / ou de l'entourage en cas de surdosage : situations à risques, signes / symptômes, utilisation appropriée de naloxone pour la réanimation et instructions pour l'orientation vers les soins d'urgence.

## **Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointe**

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. La surveillance ECG doit être réalisée chez tous les patients avant l'instauration de la méthadone, avec un autre test ECG à la stabilisation de la posologie.

La surveillance de l'ECG doit être poursuivie tout au long du traitement, et en particulier après chaque augmentation de posologie ou chez les 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 susceptibles de donner des torsades de pointes: antiarythmiques de classe Ia (disopyramide, hydroquinidine, quinidine), antiarythmiques de classe III (amiodarone, dronedarone, sotalol), certains antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine), arsénieux, cocaïne, certains macrolides (érythromycine IV, spiramycine), certains neuroleptiques (amilsupride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol), crizotinib, delamanide, hydroxychloroquine, méquitazine, moxifloxacine, prucalopride, sulfaméthaxazole + triméthoprime, torémifène, vandétanib, vincamine IV.
- de traitements médicamenteux connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone.

## **Dépression du SNC**

La surveillance et l'évaluation des patients pendant la première semaine sont primordiales. En effet lors de l'administration de méthadone, l'état d'équilibre est obtenu tardivement, avec en particulier un risque d'augmentation de la concentration plasmatique entre le 4ème et le 6ème jour, d'où une vigilance clinique accrue pendant cette période.

Dans ce contexte, pendant la première semaine de traitement, une évaluation de la douleur et des effets indésirables (surtout somnolence et fréquence respiratoire) devra être réalisée plusieurs fois par jour, associée à une surveillance cardiovasculaire (pouls, tension artérielle, ECG).

Si les effets indésirables sont trop importants (somnolence en particulier), la dose doit être réduite de moitié.

La prise de méthadone avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central (tels que tranquillisants, sédatifs, hypnotiques) peut augmenter le risque de dépression du système nerveux central.

L'utilisation concomitante de méthadone et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Par conséquent, les patients recevant des dépresseurs du système nerveux central et de la méthadone doivent être encore plus étroitement surveillés pour détecter les signes de dépression respiratoire, sédation et hypotension.

En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs devrait être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques.

Dans le cas d'une décision de prescrire la méthadone en même temps que des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

### **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.

La prise concomitante de méthadone avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool est déconseillée.

### **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.

### **Excipients à effet notable**

Pour METHADONE AP-HP, gélule

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Les gélules de METHADONE AP-HP contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'elles sont essentiellement « sans sodium ». Cependant, chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium, il faut tenir compte du nombre total de gélules de METHADONE AP-HP prises par jour, qui pourrait apporter une quantité de sodium journalière supérieure à 23 mg.

Pour METHADONE AP-HP sirop

L'utilisation de ces médicaments est dangereuse chez les sujets alcoolo-dépendants et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Les quantités d'alcool par flacon sont les suivantes :

Dosage 5 mg/3,75 ml	Dosage 10 mg/7,5 ml	Dosage 20 mg/15 ml	Dosage 40 mg/15 ml	Dosage 60 mg/15 ml
1,6% de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 50 mg par flacon, ce qui équivaut à 1,25 ml de bière ou 0,5 ml de vin par flacon.	Ce médicament contient 1,6% de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 100 mg par flacon, ce qui équivaut à 2,5 ml de bière ou 1 ml de vin par flacon.	Ce médicament contient 1,6% de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 200 mg par flacon, ce qui équivaut à 5 ml de bière ou 2 ml de vin par flacon.		

Ces médicaments contiennent du saccharose. Leur 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.

Les quantités de saccharose par flacon sont les suivantes :

Dosage 5 mg/3,75 ml	Dosage 10 mg/7,5 ml	Dosage 20 mg/15 ml	Dosage 40 mg/15 ml	Dosage 60 mg/15 ml
2* g de saccharose par flacon	4* g de saccharose par flacon	9* g de saccharose par flacon	9* g de saccharose par flacon	9* g de saccharose par flacon

\*environ

Il faut tenir compte de cette quantité dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

### **Précautions d'emploi**

La constipation est un effet indésirable connu de la méthadone. Il est impératif de rechercher et de prendre en charge une constipation pendant le traitement.

Une perte de poids importante au cours du traitement doit conduire à une surveillance attentive pour déceler tout signe de surdosage qui pourrait être entraîné par un relargage soudain de la méthadone dans la circulation sanguine.

La méthadone est à utiliser avec précaution chez les sujets âgés, les femmes enceintes (voir rubrique Grossesse en Annexe 2 de ce document), les patients présentant une pathologie telle que : asthme, insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique sévères et diabète.

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires.

Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalorachidien et entraîner des convulsions : ils doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un traumatisme crânien, des lésions intracrâniennes, d'autres circonstances dans lesquelles la pression du liquide céphalo-rachidien peut être augmentée, ou en cas d'antécédents d'épilepsie.

Les opioïdes doivent être également utilisés avec précaution chez les patients souffrant d'hypotension, d'hypovolémie, d'hypertrophie prostatique ou de sténose urétrale.

Le myosis induit par les opioïdes, les changements de niveau de conscience, ou les changements dans la perception de la douleur comme symptôme d'une maladie peuvent interférer avec l'évaluation du patient ou modifier le diagnostic ou l'évolution d'une maladie concomitante.

Les opioïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de myxœdème, d'hypothyroïdie, ou d'insuffisance cortico-surrénalienne (par exemple, maladie d'Addison).

Les opioïdes pouvant augmenter la pression intra-cholédocienne, ils doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une dysfonction des voies biliaires.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### *Substances susceptibles de donner des torsades de pointe*

Ce trouble du rythme cardiaque grave, susceptible d'entraîner des arythmies de type fibrillation ventriculaire, peut aboutir à une mort subite ou un arrêt cardiaque. Il 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 à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques. D'autres substances n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour l'érythromycine et la vincamine, 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 la règle en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine), des arsénieux, du crizotinib, du cotrimoxazole et des neuroleptiques.

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

#### *Médicaments sédatifs*

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs avec la méthadone augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif sur le système nerveux central (SNC).

Parmi les médicaments sédatifs : les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), les antihistaminiques H1 sédatifs, les antihypertenseurs centraux, le baclofène et le thalidomide.

La posologie et la durée de traitement en cas d'utilisation concomitante doivent être restreintes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

#### *Médicaments sérotoninergiques*

Le syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'administration concomitante de méthadone avec de la péthidine, des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) 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.

### **Associations contre-indiquées**

(voir rubrique Contre-indications)

+ Morphiniques agonistes-antagonistes : nalbuphine, buprénorphine

Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs.

+ 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.

+ Millepertuis

Diminution des concentrations de méthadone par le millepertuis, avec risque de syndrome de sevrage.

+ Oxybate de sodium

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

+ Pipéraquline

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

### **Associations déconseillées**

(voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

+ Alcool (boisson ou excipient)

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

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.

+ Apalutamide

Risque de diminution très importante des concentrations de la méthadone et perte d'efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique par l'apalutamide.

+ Cocaïne

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe, pouvant provoquer une mort subite ou un arrêt cardiaque.

+ Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole + triméthoprime)

Risque de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointe.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

+ Substances susceptibles de donner des torsades de pointe : Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, dronédarone, sotalol), certains antiparasitaires\* (halofantrine, luméfántrine, pentamidine, chloroquine), arsénieux, certains

macrolides (érythromycine IV, spiramycine), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, tiapride, zuclopendixol), crizotinib\*\*, délamanid\*\*, hydroxychloroquine, moxifloxacine, méquitazine, prucalopride, torémifène, vandétanib, vincamine IV.

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

\* Si cela est possible, interrompre l'un des 2 traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

\*\* Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique réguliers.

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

#### **+ Anagrélide**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

#### **+ 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 pendant l'association.

+ Bradycardisants : antiarythmiques de classe Ia, certains antiarythmiques de classe III, antagonistes du calcium bradycardisants (diltiazem, vérapamil), anticholinestérasiques, bêta-bloquants, digoxine, pilocarpine, etc...

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

#### **+ 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**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

#### **+ Fluconazole**

Augmentation des concentrations sériques de méthadone en raison d'une diminution du métabolisme de la méthadone.

#### **+ 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.

+ Hypokaliémiants : amphotéricine B voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, réglisse, rhubarbe, ricin, 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, fosphénytoïne, rifabutine, rifampicine, éfavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbamazépine, lumacaftor, pitolisant

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).

+ 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 le ritonavir.

Surveillance clinique régulière et adaptation éventuelle de la posologie de la méthadone.

+ Ondansétron

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

+ Voriconazole

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 et adaptation éventuelle de la posologie de la méthadone.

### **Associations à prendre en compte**

+ Antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)

Risque majoré de dépression respiratoire et augmentation du risque de sédation, de coma et de décès en raison de la potentialisation de l'effet dépresseur du système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir section 4.4 du RCP).

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale : L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines).

+ Barbituriques

Risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

+ Benzodiazépines et apparentés

Risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

#### + Cannabidiol

L'administration concomitante de cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone.

#### + Gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline)

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.

#### + Traitements de substitution nicotinique

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

#### + Médicaments atropiniques

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

+ Autres médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique (amitriptyline, bleu de méthylène, bupropion, citalopram, clomipramine, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, iproniazide, linézolide, lithium, millepertuis, milnacipran, moclobémide, oxitriptan, paroxétine, péthidine, sertraline, tramadol, trimipramine, tryptophane, venlafaxine)

Risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association de ces médicaments.

#### + Quétiapine

Possible augmentation des concentrations de méthadone, avec signes de surdosage.

## Effets indésirables

**Les risques majeurs** de METHADONE AP-HP sont la dépression respiratoire et les troubles du système nerveux central (sommolence, confusion, etc.). Bien que ces risques puissent survenir avec tout opioïde, la probabilité de survenue est élevée et maximale quelques jours après l'initiation du traitement pour la méthadone. Ces risques peuvent également être augmentés par les traitements concomitants.

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

**Chez le sujet physiquement dépendant aux opioïdes**, les dépressions respiratoires et les troubles du système nerveux central sont très fréquents.

**Des cas fatals d'ingestion accidentelle**, en particulier chez des enfants, ont été rapportés avec différentes formes de méthadone.

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence. Les fréquences issues des essais cliniques sont classées en : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), indéterminé (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

### Utilisation de la méthadone dans les douleurs cancéreuses

Au cours d'un essai clinique évaluant la méthadone dans les douleurs cancéreuses (N= 144), les effets indésirables les plus fréquemment observés, rapportés chez plus de 10% des patients ont été : somnolence (47,2%), constipation (18,1%), vomissements (17,4%), état confusionnel (16,0%), hyperhidrose (13,2%), nausées (12,5%), myoclonies (11,1%) et surdosage (11,1%).

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés au cours de cet essai et considérés comme liés à la méthadone.

<b>Système Organe/Classe</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
Infections et infestations			Infection à candida Mycose orale
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Appétit diminué	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Etat confusionnel	Hallucination Anxiété Désorientation Ralentissement psychomoteur Agitation Hallucination visuelle Cauchemars Trouble du sommeil	Hallucination auditive
Affections du système nerveux	Somnolence Myoclonie	Tremblement Céphalée Trouble cognitif Clonus Sensation vertigineuse Sédation Perturbation de l'attention Trouble de l'équilibre Présyncope	Altération de l'état de conscience Apraxie Coma Titubation de la tête Hypersomnie Contractions musculaires involontaires Paresthésie Syncope
Affections oculaires		Myosis Trouble de l'accommodation	Sécheresse oculaire Augmentation de la sécrétion lacrymale Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige

Affections cardiaques		Fibrillation auriculaire	Arythmie Arrêt cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension	Bouffée congestive Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bradypnée Rhinorrhée	Insuffisance respiratoire aiguë Anoxie Obstruction bronchique Dyspnée Hypoxie Sécheresse nasale Arrêt respiratoire
Affections gastro-intestinales	Constipation Vomissements Nausées	Bouche sèche	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Sueurs nocturnes Prurit	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Contractures musculaires	Douleurs osseuses Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie	Incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Douleur	Fatigue Détérioration générale de l'état de santé Malaise
Investigations		Fréquence respiratoire diminuée Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme Poids abaissé	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chutes	

**Utilisation de la méthadone dans la substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes (fréquence indéterminée)**

Système Organe/Classe	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie <sup>1</sup>
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie <sup>2</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Humeur euphorique <sup>3</sup> Insomnie Agitation Diminution de la libido Etat confusionnel Dépendance Désorientation Hallucination
Affections du système nerveux	Somnolence <sup>3</sup> Sédation <sup>3</sup> Céphalée Sensation vertigineuse <sup>3</sup> Syncope Convulsion
Affections oculaires	Défauts visuels Myosis
Affections cardiaques	Arrêt cardiaque <sup>4</sup> Bradycardie Palpitations Torsade de pointes Tachycardie Arythmie
Affections vasculaires	Hypotension <sup>4,6</sup> Choc <sup>4</sup> Bouffée congestive

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dépression respiratoire <sup>4</sup> Arrêt respiratoire <sup>4</sup> Syndrome d'apnée centrale du sommeil
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche Nausées <sup>3,5</sup> Vomissement <sup>3</sup> Constipation <sup>3,5</sup> Douleur abdominale
Affections hépatobiliaires	Douleur biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose <sup>3,5</sup> Prurit Rash Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie <sup>3</sup> Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie Aménorrhée Dysménorrhée Dysérection Galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Oedème <sup>3</sup> Asthénie Fatigue Malaise Œdèmes périphériques
Investigations	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme Poids augmenté
<p>1 : Des cas réversibles de thrombopénie ont été rapportés chez des patients dépendants aux opioïdes avec hépatite chronique</p> <p>2 : Elévation de la prolactine lors de l'administration à long terme</p> <p>3 : Effets indésirables les plus fréquents chez les sujets pharmacodépendants aux opioïdes lors de la mise en place du traitement par la méthadone</p> <p>4 : Effets indésirables les plus sévères</p>	

5 : Effets indésirables les plus fréquents chez les sujets pharmacodépendants aux opioïdes traités par la méthadone en phase d'entretien

6 : Symptomatique

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés 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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

## **Surdosage**

Un surdosage aux opioïdes peut survenir en cas de prise de quantités plus importantes que prescrites, lors d'association avec d'autres médicaments (voir la rubrique Interactions avec d'autres médicaments), ou dans toute anomalie d'utilisation des opioïdes. Une ingestion accidentelle ou volontaire par une personne naïve (entourage) peut également conduire à un surdosage.

### **Symptômes**

Myosis, bradypnée sévère, dépression respiratoire, somnolence sévère pouvant évoluer en stupeur voire coma, hypotension artérielle, bradycardie.

En cas d'intoxication sévère, apnée, collapsus circulatoire, arrêt cardiaque et décès peuvent survenir. Dans quelques cas, le coma peut être associé à une hypothermie.

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

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés.

Des cas de leucoencéphalopathie toxique ont été observés dans le contexte d'un surdosage de méthadone.

### **Traitement**

Après avoir contacté les services d'urgence, un surdosage aux opioïdes est traité par l'administration en urgence d'un antagoniste des récepteurs opioïdes, tel que la naloxone. La longue durée d'action de la méthadone (jusqu'à 48 heures) peut nécessiter une administration répétée d'antagoniste.

Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles.

Des cas fatals d'ingestion accidentelle, en particulier chez des enfants, ont été rapportés.

## **Conditions de prescription et de délivrance du CPC**

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Stupéfiant. Prescription sur ordonnances sécurisées. Prescription limitée à 28 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.

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se rapporter au chapitre « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

## 2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES

### Patients traités sans collecte de données



## Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC

### Rôle du prescripteur

**Les patients qui auraient débuté le traitement par METHADONE AP-HP pour l'indication visée par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis au titre du CPC.**

Le CPC implique le strict respect des mentions définies figurant dans le présent PUT-SP, notamment les critères de prescription, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information des patients traités.

#### Initiation

Le prescripteur :

- prend connaissance du présent CPC et vérifie les critères de prescription de METHADONE AP-HP, sirop ou gélule dans ce cadre,
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer aux RCP),
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par ce médicament, et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (annexe 2), ainsi que le guide patient (annexe 6),
- informe le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient et inscrit la procédure suivie dans le dossier médical.

#### Suivi

En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV), ou au Centre d'Evaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) pour les cas d'abus et de dépendance, dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 3) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

### Rôle du pharmacien

Le pharmacien prend connaissance du CPC et assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin.

En cas de survenue d'un effet indésirable, le pharmacien le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance, ou au Centre d'Evaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) pour les cas d'abus et de dépendance, dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 3) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

### Modalités de collecte et exploitation des données

Du fait de son utilisation bien établie depuis 1995 pour METHADONE AP-HP, sirop et 2007 pour METHADONE AP-HP, gélule dans le cadre de ses AMM, le profil de sécurité de la méthadone est bien connu. En conséquence, il n'est pas mis en place de collecte de données cliniques des patients traités.

Les données de pharmacovigilance feront l'objet de rapports périodiques annuels et de leurs résumés rédigés par le laboratoire et transmis à l'ANSM ainsi qu'au CRPV de Marseille et au CEIP-A de Marseille. Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM sont publiés sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

### 3. ANNEXES

#### ANNEXE 1 : Argumentaire et Références bibliographiques

La sécurité et l'efficacité de METHADONE AP-HP dans la situation du CPC sont établies compte tenu des AMM nationales délivrées pour les spécialités Zoryon (méthadone) en décembre 2018 dans l'indication du traitement fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs. A noter que la commercialisation de Zoryon a été arrêtée depuis novembre 2024. De plus, du fait de son utilisation bien établie depuis 1995 pour METHADONE AP-HP, sirop et 2007 pour METHADONE AP-HP, gélule dans le cadre de ses AMM, le profil de sécurité de la méthadone est bien connu.

## ANNEXE 2 : Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle

### **A remettre au patient avant toute prescription de METHADONE AP-HP**

#### **Faisant l'objet d'un CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE**

*Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.*

Votre médecin vous a proposé un traitement par METHADONE AP-HP qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur les CPC,
- des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables,
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

### **Informations générales sur les CPC**

Le CPC (procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique) permet de sécuriser la prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il répond à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, METHADONE AP-HP est disponible pour le traitement des adultes et des adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

L'utilisation de METHADONE AP-HP et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients validé par l'ANSM. <http://www.ansm.sante.fr/>

Les données de pharmacovigilance feront l'objet de rapports envoyés à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de METHADONE AP-HP en collaboration avec le CRPV de Marseille et le CEIP-A de Marseille en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

L'ordonnance de METHADONE AP-HP dans ce cadre d'utilisation porte la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,

## Informations sur METHADONE AP-HP

METHADONE AP-HP dispose d'une AMM pour le traitement de **substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes** dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans.

Il est important de noter que, la sécurité et l'efficacité de METHADONE AP-HP dans la situation du CPC, sont établies compte tenu des AMM nationales délivrées pour les spécialités Zoryon (méthadone) en décembre 2018, dont la commercialisation a été arrêtée à partir de novembre 2024. Le but de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de ce traitement.

### 1. Quelles informations sont à connaître avant de prendre METHADONE AP-HP

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

#### **Ne prenez jamais METHADONE AP-HP :**

- Si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 de la notice du médicament,
- Si vous avez moins de 15 ans,
- Si vous êtes atteint d'une insuffisance respiratoire (dépression respiratoire) grave,
- Si vous présentez des dysfonctionnements intestinaux avec occlusion intestinale (iléus paralytique),
- Si vous présentez des douleurs non cancéreuses.
- Si vous prenez un traitement par la buprénorphine, le citalopram, la dompéridone, l'escitalopram, l'hydroxyzine, le millepertuis, la nalbuphine, le nalméfène, la naltrexone, l'oxybate de sodium ou la pipéraquline (voir Autres médicaments et METHADONE AP-HP).

#### **Avertissements et précautions**

##### **Avertissements**

**Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre METHADONE AP-HP.**

**En cas d'ingestion accidentelle, il existe un risque mortel pour les enfants et les personnes non ou peu dépendantes aux opioïdes.**

**Ne sortez jamais les gélules à l'avance de la plaquette thermoformée, tenez les plaquettes thermoformées hors de portée des enfants et ne prenez pas ce médicament devant des enfants.**

**N'ouvrez jamais les flacons à l'avance, tenez les flacons hors de portée des enfants.**

**En cas d'ingestion accidentelle de méthadone ou en cas de doute de surdosage, l'utilisation rapide de naloxone « prête-à-l'emploi » doit être initiée et peut être répétée en l'absence de réponse dans les 2 à 3 minutes. Des doses supplémentaires peuvent être administrées en cas de besoin, en respectant les recommandations du médicament utilisé. Un service d'urgence doit être immédiatement contacté pour que la personne ayant absorbé de la méthadone soit conduite immédiatement au service des urgences le plus proche.**

Chez certains patients, METHADONE AP-HP peut être à l'origine de problèmes du rythme cardiaque, qui peuvent, dans de rares cas, mettre en jeu le pronostic vital. Les symptômes comprennent des malaises, des palpitations (sentir un rythme cardiaque rapide, plus fort ou

irrégulier) ou un évanouissement. Votre médecin pourra être amené à vous prescrire un électrocardiogramme.

Comme d'autres opioïdes, METHADONE AP-HP peut affecter la production normale d'hormones dans le corps, comme le cortisol ou les hormones sexuelles, en particulier si vous prenez des doses élevées pendant de longues périodes.

La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec les boissons alcoolisées ou les médicaments contenant de l'alcool, avec la cocaïne, avec des médicaments pouvant provoquer des troubles du rythme cardiaque, avec des médicaments dérivés de l'arsenic, avec certains médicaments agissant sur le système nerveux central, avec certains antiparasitaires, avec certains anti-infectieux, avec crizotinib, méquitazine, prucalopride, torémifène, vandétanib, vincamine par voie intraveineuse (voir Autres médicaments et la méthadone AP-HP).

L'utilisation concomitante de METHADONE AP-HP et de médicaments sédatifs (médicaments agissant sur le système nerveux central) tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut augmenter le risque de somnolence, de difficultés à respirer (dépression respiratoire), de coma et peut entraîner la mise en jeu du pronostic vital. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs devrait être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques.

Si votre médecin décide de prescrire METHADONE AP-HP en même temps que des médicaments sédatifs, la dose et la durée du traitement concomitant devront être limitées.

Merci d'informer votre médecin en cas de prise de médicaments sédatifs, et de suivre les recommandations de votre médecin concernant la dose. Il serait utile, d'informer vos proches, vos amis et votre entourage pour qu'ils soient au courant de ces symptômes mentionnés ci-dessus.

### **Insuffisance surrénalienne**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez l'un des symptômes suivants pendant que vous prenez de la méthadone :

Faiblesse, fatigue, manque d'appétit, nausées, vomissements ou pression artérielle basse.

Ces symptômes peuvent indiquer une production insuffisante de l'hormone cortisol par les surrénales, et vous pourriez avoir besoin de prendre une supplémentation hormonale.

### **Diminution des hormones sexuelles et augmentation de la prolactine**

Une utilisation à long terme peut entraîner une diminution des niveaux d'hormones sexuelles et une augmentation des niveaux de l'hormone prolactine. Contactez votre médecin si vous présentez des symptômes tels qu'une baisse de la libido, une impuissance ou une absence de menstruation (aménorrhée).

### **Accoutumance, dépendance et addiction**

Ce médicament contient une substance opioïde appelée méthadone. L'utilisation répétée d'opioïdes peut entraîner une perte d'efficacité du médicament (risque d'accoutumance, c.-à-d que votre organisme s'habitue au médicament). L'utilisation répétée de METHADONE AP-HP peut également conduire à une dépendance, à un usage abusif et à une addiction, qui peuvent provoquer un surdosage pouvant menacer le pronostic vital. Le risque de survenue de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée d'utilisation.

La dépendance ou l'addiction peut entraîner une perte de contrôle de la quantité de médicament utilisée ou de la fréquence des prises. Si vous utilisez ce médicament comme antalgique, vous pourriez ressentir le besoin de poursuivre le traitement même s'il ne soulage pas vos douleurs.

Le risque de dépendance ou d'addiction varie d'une personne à l'autre. Le risque de développer une dépendance ou une addiction à METHADONE AP-HP peut être plus élevé si :

- Vous ou un membre de votre famille présentez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments sur ordonnance ou de drogues illicites ou des antécédents de dépendance à ces produits (« addiction »).
- Vous fumez.
- Vous présentez des antécédents de troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été suivi(e) par un psychiatre pour toute autre maladie mentale.

Si vous remarquez l'apparition des signes suivants pendant le traitement avec METHADONE AP-HP, cela pourrait être un signe que vous présentez une dépendance ou une addiction.

- Vous ressentez le besoin de dépasser la durée de traitement recommandée par votre médecin.
- Vous ressentez le besoin de dépasser la dose recommandée.
- Vous utilisez ce médicament à d'autres fins que celles pour lesquelles il vous a été prescrit (p. ex., pour rester calme ou vous aider à dormir).
- Vous avez essayé plusieurs fois d'arrêter de prendre ce médicament ou de contrôler votre consommation, sans succès.
- Vous vous sentez mal lorsque vous vous arrêtez de prendre ce médicament, et vous vous sentez mieux lorsque vous recommencez à le prendre (symptômes de sevrage).

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin pour déterminer les modalités de traitement les mieux adaptées à votre cas, notamment pour savoir quand arrêter votre traitement et comment l'arrêter sans risque (voir rubrique 3 de la notice « Si vous arrêtez de prendre METHADONE AP-HP »).

### **Symptômes de sevrage**

L'utilisation chronique de METHADONE AP-HP peut entraîner une dépendance psychologique et physique et des symptômes de sevrage peuvent apparaître si l'arrêt du traitement est soudain. Lorsqu'il n'y a plus besoin de traitement par METHADONE AP-HP, il est conseillé de réduire progressivement la posologie afin d'éviter les symptômes de sevrage.

### **Troubles respiratoires liés au sommeil**

METHADONE AP-HP peut entraîner des troubles respiratoires du sommeil tels qu'une apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et une hypoxémie du sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Cela peut se traduire par des pauses respiratoires pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à un souffle court, des difficultés à rester endormi ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous, ou une autre personne, observez ces symptômes, contactez votre médecin. Il pourra envisager de réduire la dose.

### **Excipients**

Pour METHADONE AP-HP, gélule

Ce médicament contient du lactose. Si votre médecin vous a informé (e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Tenir compte de la quantité totale de gélules prise par jour.

Pour METHADONE AP-HP, sirop

Si votre médecin vous a informé(e) que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament. Ce médicament peut être nocif pour les dents.

Ce médicament contient du saccharose (sucre) dont il faut tenir compte, si besoin, dans la ration journalière en cas de diabète ou de régime pauvre en sucre :

Sirop	5 mg/3,75 ml	10 mg/7,5 ml	20 mg/15 ml	40 mg/15 ml	60 mg/15 ml
Quantité de saccharose par flacon	2 g	4 g	9 g	9 g	9 g

Ce médicament contient 1,6% de volume d'éthanol (alcool), c'est à dire jusqu'à :

Sirop	5 mg/3,75 ml	10 mg/7,5 ml	20 mg/15 ml	40 mg/15 ml	60 mg/15 ml
Quantité d'alcool par flacon	50 mg	100 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Equivalence par flacon	1,25 ml de bière ou 0,5 ml de vin	2,5 ml de bière ou 1 ml de vin	5 ml de bière ou 2 ml de vin	5 ml de bière ou 2 ml de vin	5 ml de bière ou 2 ml de vin

L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcoolo-dépendants et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

### Précautions

Prévenez votre médecin avant de prendre METHADONE AP-HP :

- si vous avez des troubles du rythme cardiaque, un ralentissement des battements du cœur, des antécédents de syncope ou des antécédents familiaux de mort subite,
- si vous êtes atteint d'asthme,
- si vous êtes atteint d'insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave,
- si vous êtes atteint d'insuffisance des glandes surrénales (maladie d'Addison),
- si vous êtes atteint de myxœdème ou hypothyroïdie (maladies de la glande thyroïde),
- si vous êtes atteint d'hypertrophie prostatique (augmentation du volume de la prostate),
- si vous êtes atteint d'épilepsie ou de tendance aux crises épileptiques,
- si vous êtes atteint de diabète,
- si vous êtes enceinte.

La constipation est un effet indésirable connu de la méthadone. En cas de constipation pendant l'utilisation de METHADONE AP-HP, prévenez votre médecin, qui pourra vous proposer un traitement.

### Enfants et adolescents

La méthadone est contre-indiquée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans. Depuis la commercialisation des gélules de METHADONE AP-HP, des cas fatals d'ingestion accidentelle, en particulier chez des enfants, ont été rapportés.

### Autres médicaments et METHADONE AP-HP

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE avec de la buprénorphine, du citalopram, de la

dompéridone, de l'escitalopram, de l'hydroxyzine, du millepertuis, de la nalbuphine, du nalméfène, de la naltrexone, de l'oxybate de sodium ou de la pipéraquline (voir Ne prenez jamais METHADONE AP-HP).

Les associations aux substances/médicaments suivants SONT A EVITER :

- alcool et médicaments contenant de l'alcool,
- médicaments pouvant provoquer des troubles du rythme cardiaque (amiodarone, disopyramide, dronédarone, hydroquinidine, quinidine, sotalol),
- médicaments dérivés de l'arsenic,
- certains médicaments agissant sur le système nerveux central (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol),
- certains antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine, hydroxychloroquine),
- certains anti-infectieux (cotrimoxazole, delamanide, érythromycine par voie intraveineuse, moxifloxacine, spiramycine),
- crizotinib, méquitazine, prucalopride, torémifène, vandétanib, vincamine par voie intraveineuse (voir Avertissements et précautions),
- cannabidiol (médicament utilisé pour traiter les convulsions),
- la gabapentine et la prégabaline (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, les douleurs d'origine nerveuse ou l'anxiété) peuvent augmenter le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire (difficultés à respirer) et menacer le pronostic vital.

Le risque d'effets indésirables augmente si vous utilisez la méthadone en même temps que des antidépresseurs (tels que citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, venlafaxine, amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline).

Contactez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- des changements d'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma),
- des battements rapides du cœur, une tension artérielle instable, de la fièvre,
- une exagération des réflexes, des troubles de la coordination, une raideur musculaire,
- des symptômes gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhées).

### **METHADONE AP-HP avec de l'alcool**

La prise concomitante de boissons alcoolisées est déconseillée avec ce médicament (voir Avertissements et précautions).

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### Grossesse

L'utilisation de la méthadone, si elle est nécessaire et après avis de votre médecin, est possible pendant la grossesse.

En raison du passage de ce médicament dans la circulation sanguine du fœtus, son utilisation en cours de grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage et une détresse respiratoire chez le nouveau-né. Une surveillance particulière de l'enfant est nécessaire.

### Allaitement

Consultez votre médecin si vous allaitez ou envisagez d'allaiter pendant que vous prenez de la méthadone car cela pourrait affecter votre enfant.

Surveillez votre enfant afin de détecter des signes et des symptômes anormaux tels qu'une somnolence accrue (plus importante que d'habitude), des difficultés respiratoires ou une diminution du tonus musculaire. Consultez immédiatement votre médecin si vous constatez l'un de ces symptômes.

### Fertilité

L'utilisation à long terme des médicaments opioïdes peut entraîner une réduction de la fertilité chez les patients en âge de procréer.

Concernant la fertilité masculine, la méthadone peut diminuer la testostérone dans le sang et abaisser le volume de l'éjaculat et la motilité des spermatozoïdes.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

La vigilance et la réactivité peuvent être altérées de telle manière que l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en serait affectée voire complètement défaillante.

Pour consulter les effets secondaires éventuels affectant les compétences motrices et la concentration, voir la rubrique 4 de la notice du médicament.

Lorsque la posologie est stable, une interdiction totale de conduire des véhicules n'est pas nécessaire. Le médecin traitant doit évaluer la situation individuelle.

Veillez voir avec votre médecin si, ou dans quelles conditions, vous pouvez conduire un véhicule.

**METHADONE AP-HP, gélule contient du lactose. METHADONE AP-HP, sirop en récipient unidose contient du saccharose et de l'alcool.**

L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcoolo-dépendants et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

## **2. Comment prendre METHADONE AP-HP**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Les doses sont individuelles.

Le médicament est administré par voie orale.

Avant de commencer votre traitement puis régulièrement pendant le traitement, votre médecin discutera avec vous de ce que vous attendez de l'utilisation de METHADONE AP-HP, du moment des prises et de la durée du traitement, des situations dans lesquelles vous devez le contacter, du moment où vous devrez arrêter le traitement.

### **Pour les gélules :**

**NE SORTEZ JAMAIS LES GELULES A L'AVANCE DE LEUR PLAQUETTE THERMOFORMEE.**

**TENEZ LA PLAQUETTE THERMOFORMEE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS.**

**NE PRENEZ PAS CE MEDICAMENT DEVANT DES ENFANTS.**

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.

Les gélules doivent être avalées immédiatement après la sortie la plaquette thermoformée.

Si vous avez l'impression que l'effet de METHADONE AP-HP, gélule est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Si vous avez pris plus de METHADONE AP-HP, gélule que vous n'auriez dû :**

Un surdosage en produits morphiniques constitue un DANGER VITAL, nécessitant un traitement immédiat par naloxone « prête à l'emploi » qui peut être répété en l'absence de réponse dans les 2 à 3 minutes. **APPELEZ IMMEDIATEMENT LES SECOURS** pour une prise en charge en urgence sous surveillance médicale.

Cela peut entraîner une hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang), un trouble cérébral (connu sous le nom de leucoencéphalopathie toxique).

Consultez immédiatement votre médecin ou un centre antipoison.

**Si vous oubliez de prendre METHADONE AP-HP, gélule**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Si vous arrêtez de prendre METHADONE AP-HP, gélule**

N'arrêtez pas votre traitement sans en informer votre médecin.

Lorsqu'il n'y a plus besoin du traitement par METHADONE AP-HP, gélule, il est conseillé de réduire progressivement la posologie afin d'éviter les symptômes de sevrage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

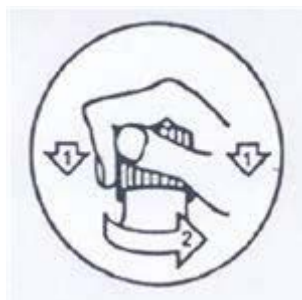
**Pour les flacons unidoses :**

**N'OUVREZ JAMAIS LE FLACON A L'AVANCE.**

**TENEZ LE FLACON HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS.**

**NE PRENEZ PAS CE MEDICAMENT DEVANT DES ENFANTS.**

Pour ouvrir le flacon : posez-le sur un plan dur, puis appuyez sur le bouchon en le dévissant dans le sens indiqué par la flèche. Le sirop doit être entièrement bu immédiatement après ouverture du flacon.



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

Si vous avez l'impression que l'effet de METHADONE AP-HP, sirop en récipient unidosé est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Si vous avez pris plus de METHADONE AP-HP, sirop en récipient unidosé que vous n'auriez dû :**

:

Un surdosage en produits morphiniques constitue un DANGER VITAL, nécessitant un traitement immédiat par naloxone « prête à l'emploi » qui peut être répété en l'absence de réponse dans les 2 à 3 minutes. **APPELEZ IMMEDIATEMENT LES SECOURS** pour une prise en charge en urgence sous surveillance médicale.

Cela peut entraîner une hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang), un trouble cérébral (connu sous le nom de leucoencéphalopathie toxique).

Consultez immédiatement votre médecin ou un centre antipoison.

**Si vous oubliez de prendre METHADONE AP-HP, sirop en récipient unidose**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Si vous arrêtez de prendre METHADONE AP-HP, sirop en récipient unidose**

N'arrêtez pas votre traitement sans en informer votre médecin.

Lorsqu'il n'y a plus besoin du traitement par METHADONE AP-HP, sirop en récipient unidose, il est conseillé de réduire progressivement la posologie afin d'éviter les symptômes de sevrage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### 3. Quels sont les effets indésirables éventuels de METHADONE AP-HP

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les manifestations les plus graves sont : dépression ou arrêt respiratoire, hypotension sévère, troubles du rythme voire arrêt cardiaque.

Des cas fatals d'ingestion accidentelle, en particulier chez des enfants ont été rapportés.

**Effets indésirables très fréquents**

Ces effets peuvent concerner plus de 1 personne sur 10 traitée par METHADONE AP-HP.

Confusion, somnolence, contractions musculaires, constipation, vomissements, nausées, transpiration excessive.

**Effets indésirables fréquents**

Ces effets peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100 traitée par METHADONE AP-HP.

Appétit diminué, hallucination, anxiété, désorientation, ralentissement psychomoteur, agitation, cauchemars, trouble du sommeil, tremblement, céphalées, troubles de mémoire, sédation, perturbation de l'attention, troubles de l'équilibre, sensations d'étourdissement et de vertiges, rétrécissement pupillaire, troubles de l'accommodation, troubles du rythme cardiaque avec possibles anomalies à l'électrocardiogramme, hypotension, respiration lente, écoulement nasal, bouche sèche, sueurs nocturnes, démangeaisons, difficulté à la miction, fatigue, douleur, fréquence respiratoire diminuée, poids abaissé, chute.

**Effets indésirables peu fréquents**

Ces effets peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1000 traitée par la méthadone AP-HP.

Infections par des champignons, diminution du taux de potassium dans le sang, hallucination auditive, altération de l'état de conscience pouvant aller jusqu'à une perte de conscience brutale et brève et un coma, difficulté à effectuer un mouvement, titubation de la tête, hypersomnie, fourmillement, sécheresse oculaire et nasale, augmentation de la sécrétion lacrymale, vision trouble, vertige, troubles du rythme cardiaque pouvant aller jusqu'à un arrêt cardiaque, rougeur de peau avec sensation de chaleur,

diminution de la pression artérielle lors du passage de la position couchée à la position debout, difficulté à respirer pouvant aller jusqu'à une insuffisance respiratoire aiguë et un arrêt respiratoire, diarrhée, éruption cutanée, incontinence urinaire, détérioration générale de l'état de santé, malaise.

#### **Fréquence indéterminée :**

Vous pourriez développer une dépendance à la méthadone AP-HP (pour plus d'informations, voir « Avertissements et précautions » à la rubrique 2 de la notice du médicament).

Hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang).

Apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil).

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **4. Comment conserver METHADONE AP-HP**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez ce médicament dans un endroit sûr et sécurisé auquel personne d'autre que vous n'a accès. La prise de ce médicament par des personnes auxquelles il n'a pas été prescrit peut entraîner un risque grave pour leur santé et leur décès.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée pour les gélules sur la boîte et les plaquettes et pour les sirops en récipients unidose, sur la boîte et le flacon, après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

METHADONE AP-HP, gélule : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

METHADONE AP-HP, sirop : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient laquelle ne mentionne pas l'indication du présent CPC mais vous informe notamment des contre-indications, mises en garde et effets indésirables. Elle est également consultable sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.**

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

#### **Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié au médicament via le portail de signalement : [signalement.social-sante.gouv.fr](http://signalement.social-sante.gouv.fr)

**Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le contexte d'un CPC.** En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par METHADONE AP-HP est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

## ANNEXE 3 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

### Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? »).

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peut déclarer les effets indésirables/ situations particulières (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? ») qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

### Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, ou interceptée en précisant la relation avec le médicament impliqué ainsi que tout risque d'erreur identifié,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

### Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/ situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

### Comment et à qui déclarer ?

↳ Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait préférentiellement directement sur le portail de signalement : [signalement.social-sante.gouv.fr](http://signalement.social-sante.gouv.fr). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un compte rendu d'hospitalisation, un fax, un courriel ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) et au CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance, pour les cas d'abus et de pharmacodépendance) du territoire duquel dépend le professionnel de santé. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV et CEIP-A est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

↳ Pour les patients et/ou les associations de patients

La déclaration se fait auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier ou de tout autre professionnel de santé. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : [signalement.social-sante.gouv.fr](http://signalement.social-sante.gouv.fr) en précisant que le traitement est administré dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV ou au CEIP-A dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV ou CEIP-A est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

## ANNEXE 4 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC

### Généralités

L'article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un cadre de prescription compassionnelle (CPC) afin de sécuriser la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription au titre d'un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s'accompagner le cas échéant d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée, permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

### Engagement des professionnels de santé

Les professionnels de santé en charge de la prescription et de la délivrance d'une spécialité dans l'indication faisant l'objet d'un CPC s'engagent à respecter le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients joint au CPC (cf. Chapitre 2 « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC ») et le cas échéant à participer à la collecte de données.

### Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également le cas échéant les modalités de collecte des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les documents suivants :

- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de METHADONE AP-HP dans le CPC (cf. annexe 1).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC (cf. annexe 2). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Une information à destination des professionnels de santé sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM, consultable sur le site internet suivant : <https://base->

[donnees-publique.medicaments.gouv.fr/](https://donnees-publique.medicaments.gouv.fr/)

- un guide pour les professionnels de santé (cf Annexe 5),
- une brochure pour les patients (cf Annexe 6),
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe 3).
- Un rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC (cf. Annexe 4)

Le PUT-SP et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM ([documents de référence – accès compassionnel/accès précoce – Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - CPC en cours](#)). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés, par le laboratoire.

### Rôle du laboratoire

Le titulaire de l'AMM du médicament ou l'entreprise en charge de son exploitation :

- prend en charge le coût du suivi du médicament ;
- met à disposition des professionnels de santé, les documents de bon usage suivants : un guide pour les professionnels de santé et une brochure pour les patients ;
- établit un rapport de synthèse portant sur les informations relatives à la sécurité (données de pharmacovigilance et d'addictovigilance) de METHADONE AP-HP ainsi qu'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM tous les 12 mois.

La période de suivi couvre la période comprise entre la date de début du CPC et la date d'anniversaire correspondante. Le délai de transmission du rapport par les laboratoires exploitants ne doit pas excéder deux mois.

L'ANSM assure une surveillance nationale de l'utilisation de METHADONE AP-HP en collaboration, le avec le CRPV de Marseille et le CEIP-A de Marseille en charge du suivi national. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le CPC.

Les résumés de ces rapports validés par l'ANSM sont publiés sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## ANNEXE 5 : Outil de réduction des risques : Guide pour les professionnels de santé

### 1. INDICATIONS DE METHADONE AP-HP DANS LE CADRE DU CPC

Dans le cadre du CPC mis en place par l'ANSM, METHADONE AP-HP est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans, dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier III, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

**Le traitement doit être initié par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse ou une structure de soins palliatifs, et expérimentée dans l'utilisation de la méthadone. Après stabilisation, le traitement peut être poursuivi à domicile dans des conditions permettant de garantir la sécurité du patient.**

**METHADONE AP-HP ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres types de douleur que celles mentionnées dans le CPC.**

### 2. LES CONTRE-INDICATIONS DE METHADONE AP-HP

- Hypersensibilité à la méthadone ou à l'un des excipients,
- Enfants et adolescents de moins de 15 ans,
- Douleurs chroniques non cancéreuses,
- Situations à risque élevé de dépression respiratoire, en particulier : patients naïfs aux opioïdes, douleurs aiguë ou post-opératoire (pas de possibilité de titration lors d'une utilisation de courte durée), insuffisance respiratoire sévère décompensée (en l'absence de ventilation artificielle),
- Patients présentant un iléus paralytique constitué,
- En association avec un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine), avec un antagoniste partiel morphinique (naltrexone, nalméfène), avec le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine, le millepertuis, l'oxybate de sodium ou la pipéraquline.

### 3. INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LA SÉCURITÉ DE VOS PATIENTS

MÉTHADONE AP-HP (chlorhydrate de méthadone) peut avoir des effets qui mettent en danger la vie du patient notamment :

#### 1. SURDOSAGE ET DEPRESSION RESPIRATOIRE

**Un surdosage d'opioïdes peut être identifié par l'association de trois symptômes communément désignés sous le terme de " triade de l'overdose aux opioïdes " :**

- myosis,
- somnolence sévère,
- bradypnée sévère.

En cas d'intoxication sévère, apnée, collapsus circulatoire, arrêt cardiaque et décès peuvent survenir. Dans quelques cas, le coma peut être associé à une hypothermie.

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

**La surveillance et l'évaluation des patients pendant la première semaine sont primordiales.** En effet, lors de l'administration de méthadone, l'état d'équilibre est obtenu tardivement, avec en particulier un risque d'augmentation de la concentration plasmatique entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour, d'où une vigilance clinique accrue pendant cette période.

Dans ce contexte, pendant la première semaine de traitement, une évaluation de la douleur et des effets indésirables (surtout somnolence et fréquence respiratoire) devra être réalisée plusieurs fois par jour, associée à une surveillance cardiovasculaire (pouls, tension artérielle, ECG).

Si les effets indésirables sont trop importants (somnolence en particulier), la dose doit être réduite de moitié.

La prise de méthadone avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central (tels que tranquillisants, sédatifs, hypnotiques) peut augmenter le risque de dépression du système nerveux central.

L'utilisation concomitante de méthadone et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès.

Par conséquent, les patients recevant des dépresseurs du système nerveux central et de la méthadone doivent être encore plus étroitement surveillés pour détecter les signes de dépression respiratoire, sédation et hypotension.

En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs devrait être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques.

Dans le cas d'une décision de prescrire la méthadone en même temps que des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

L'initiation du traitement doit être réalisée au cours d'une hospitalisation avec une prescription initiale hospitalière et par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs, et expérimentée dans l'utilisation de la méthadone.

Le patient doit être hospitalisé lors de la phase de titration, du fait d'une surveillance attentive nécessaire afin de détecter tout signe de surdosage, en particulier afin de prévenir et prendre en charge tout risque de dépression respiratoire.

Ce risque est maximal durant les premiers jours après l'introduction de MÉTHADONE AP-HP.

L'état d'équilibre est obtenu tardivement avec en particulier un risque de relargage des tissus vers le compartiment sanguin entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour d'où une vigilance accrue pendant cette période.

Une perte de poids importante au cours du traitement doit conduire à une surveillance attentive pour déceler tout signe de surdosage qui pourrait être entraîné par un relargage soudain de la méthadone dans la circulation sanguine.

### **Conduite à tenir en cas de suspicion de surdosage ou d'ingestion accidentelle**

Après avoir contacté immédiatement un service d'urgence, l'utilisation rapide de naloxone « prête à l'emploi » doit être initiée en cas de suspicion de surdosage.

Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles.

Un surdosage aux opioïdes est traité par l'administration d'un antagoniste des récepteurs opioïdes, telle que la naloxone.

Cet antidote est disponible avec ou sans ordonnance sous forme de kit prêt à l'emploi. Si la personne

en surdosage ne répond pas à la première dose de naloxone dans les 2 à 3 minutes, une seconde dose doit être administrée. Des doses supplémentaires peuvent être administrées en cas de besoin, en respectant les recommandations de la spécialité utilisée.

La méthadone ayant une durée d'action plus longue (jusqu'à 47h) que celle de la naloxone (20 minutes à 2h environ selon la voie d'administration), les symptômes d'un surdosage peuvent réapparaître à distance d'une première amélioration et peuvent nécessiter une administration répétée de la naloxone. Une surveillance de la personne est donc nécessaire dans l'attente des secours qui doivent être systématiquement alertés.

Après la prise en charge médicale, une surveillance de l'état de sédation et de dépression respiratoire du patient est nécessaire et doit être adaptée au contexte clinique de chaque patient.

## 2. ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET TORSADES DE POINTE

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe pouvant aboutir à une mort subite d'origine cardiaque 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 (surveillance étroite de la kaliémie et de la magnésémie) et ECG. La surveillance ECG doit être réalisée chez tous les patients avant l'instauration de la méthadone, avec un autre ECG à la stabilisation de la posologie. La surveillance de l'ECG doit être poursuivie tout au long du traitement, et en particulier après chaque augmentation de posologie ou chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT.

La surveillance de l'ECG doit être poursuivie tout au long du traitement, et en particulier après chaque augmentation de posologie ou chez les 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 connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone
- de traitements médicamenteux susceptibles de donner des torsades de pointe : antiarythmiques de classe Ia (disopyramide, hydroquinidine, quinidine), antiarythmiques de classe III (amiodarone, dronedarone, sotalol), certains antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine), arsénieux, certains macrolides (érythromycine IV, spiramycine), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol), crizotinib, délamanid, hydroxychloroquine, moxifloxacine, méquitazine, prucalopride, sulfaméthoxazole + triméthoprime, torémifène, vandétanib, vincamine IV.

La consommation de cocaïne pendant le traitement par méthadone est déconseillée car elle expose à un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire notamment de torsades de pointe, pouvant provoquer une mort subite ou un arrêt cardiaque.

Pour les patients présentant un allongement marqué de l'intervalle QT (> 500 ms) ou un autre trouble de la conduction, l'avis d'un cardiologue est recommandé avant l'instauration du traitement. Si cette anomalie est découverte pendant le traitement sous méthadone, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être envisagée. Une diminution de la dose de méthadone, une modification du

traitement associé susceptible de donner des torsades de pointe, ainsi que la suppression des autres facteurs de risque pourraient être nécessaires.

### 3. INTOXICATIONS AVEC LA METHADONE ET INGESTION ACCIDENTELLE

**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 opioïdes.**

Afin d'éviter tout risque d'ingestion accidentelle, les patients doivent être avertis de mettre les flacons ou les plaquettes thermoformées en sûreté, de ne jamais ouvrir les flacons à l'avance ou de sortir les gélules à l'avance de la plaquette thermoformée, de tenir les flacons ou les plaquettes hors de portée et de la vue 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.**

#### **Mise à disposition de naloxone**

Lors de l'instauration, du renouvellement du traitement par méthadone, en cas d'arrêt programmé (en raison de la perte de tolérance pharmacodynamique) ou de reprise de méthadone ou dans toute situation d'utilisation anormale (ingestion accidentelle, notamment par un enfant ou une personne naïve ou peu dépendante), il est recommandé de mettre systématiquement à la disposition des patients et de leur entourage un kit de naloxone prête à l'emploi disponible avec ou sans ordonnance. Ces personnes peuvent être exposées à un risque de surdosage d'opioïdes.

La co-prescription systématique de naloxone doit être associée à une éducation appropriée du patient et / ou de l'entourage en cas de surdosage : situations à risques, signes / symptômes, utilisation appropriée de naloxone pour la réanimation et instructions pour l'orientation vers les soins d'urgence.

### 4. DEPENDANCE, MESUSAGE, UTILISATION HORS AMM, ABUS ET USAGE DETOURNE DE METHADONE AP-HP (spécifiques à la classe thérapeutique des opioïdes) ou Addiction / Accoutumance / Dépendance / Trouble de l'usage d'opioïdes (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.

L'abus ou le mésusage intentionnel de METHADONE AP-HP 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/sœur) 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.

### 5. ABUS ET MESUSAGE

**La méthadone est un stupéfiant qui peut donner lieu à un mésusage et un usage abusif. L'usage**

détourné peut entraîner des effets indésirables graves pouvant être fatals. La méthadone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles d'usage de substance, y compris d'alcool.

METHADONE AP-HP ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres types de douleur que celles d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère (comme traitement de fond).

#### EN RESUME AVANT L'INITIATION, VERIFIEZ LES ELEMENTS SUIVANTS :

- Le patient souffre de douleurs cancéreuses	✓
- Le patient a eu au préalable un traitement opioïde de niveau III	✓
- Le patient ne présente pas de contre-indication	✓
- Les co-prescriptions ont été prises en compte dans le calcul de la dose	✓
- Le risque éventuel d'allongement du QT a été évalué	✓
- Le schéma de titration a été défini	✓

#### 4. INITIATION DU TRAITEMENT PAR METHADONE AP-HP DANS LE CADRE DU CPC

##### 1. TITRATION

Plusieurs protocoles peuvent être utilisés pour initier un traitement par MÉTHADONE AP-HP parmi lesquels deux protocoles ont été utilisés dans l'étude clinique ayant évalué la méthadone dans les douleurs cancéreuses (EQUIMETH2) **sans supériorité d'efficacité de l'un par rapport à l'autre.**

Le choix du protocole à utiliser lors de l'instauration du traitement est laissé à l'appréciation de l'équipe hospitalière.

La dose unitaire de MÉTHADONE AP-HP lors de l'initiation ne doit pas dépasser 30 mg par prise.

La posologie doit être ajustée au cas par cas en fonction de l'utilisation moyenne quotidienne d'analgésiques jusqu'à ce qu'un équilibre entre efficacité analgésique et tolérance soit atteint. L'ajustement de la posologie peut être fait toutes les 24-48 heures. Toute augmentation de posologie présente un risque de surdosage qui doit être surveillé. En cas de mauvaise tolérance d'effets indésirables, la dose suivante peut être diminuée ou les intervalles modifiées (p.ex. toutes les 8 heures ou toutes les 12 heures).

La forme gélule ou sirop sera privilégiée en fonction des possibilités de prise par le patient.

LE CHOIX DU PROTOCOLE DÉPEND DE LA SITUATION CLINIQUE DU PATIENT ET EST LAISSÉ À L'APPRECIATION DE L'EQUIPE HOSPITALIÈRE.

## AUTOCONTRÔLE DE LA DOSE PAR LE PATIENT PROTOCOLE "À LA DEMANDE" (DEM)<sup>2</sup>

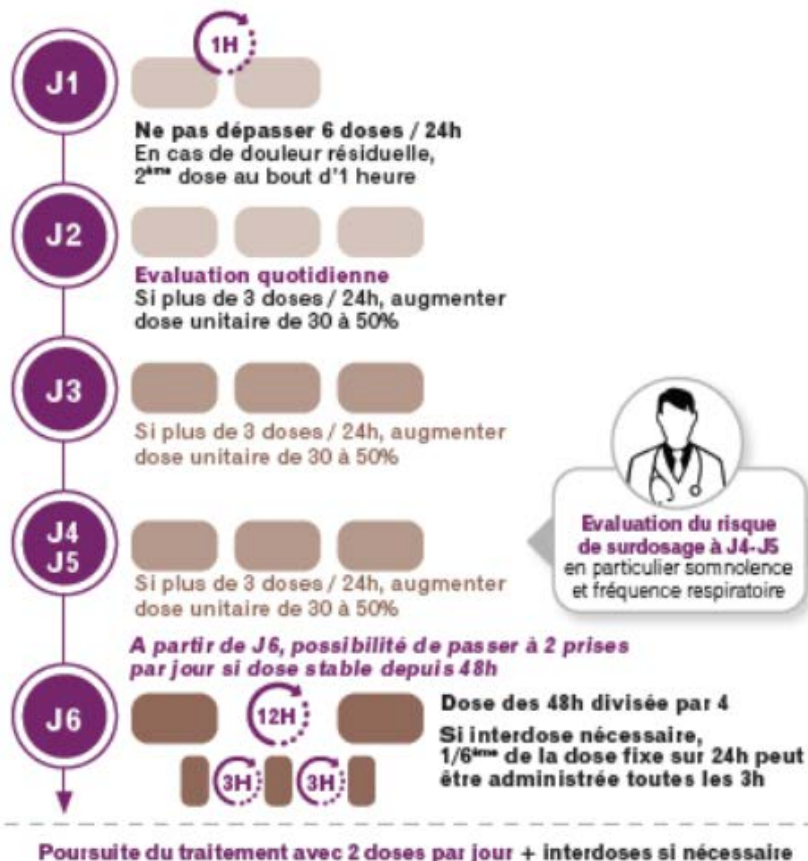
Equilibration par administration à la demande par le patient lui-même : pas de prise imposée par un horaire régulier et le patient ne prendra une dose que s'il a mal.

Le délai d'action rapide de la méthadone (15 minutes) permet la réalisation de cette antalgie autocontrôlée et autorise l'arrêt de l'opioïde précédent avec un relais d'emblée par méthadone sans prise concomitante.

### DÉTERMINATION DE LA DOSE D'INITIATION



Un calculateur en ligne est disponible pour la conversion de la posologie de l'opioïde précédent en MEO : <https://opioconvert.fr>



## CONVERSION À DOSE FIXE AVEC CHEVAUCHEMENT AVEC LE TRAITEMENT OPIOÏDE ANTÉRIEUR (3DS)

Relais progressif pour éviter un syndrome de sevrage lié à l'arrêt de l'opioïde antérieur et pour laisser le temps à la méthadone de saturer les graisses.

DÉTERMINATION DE LA DOSE D'INITIATION	Dose journalière (J0)	Dose unitaire
Opioïde précédent	MEO	MEO
30-90 mg	MEO/4	30 mg max par prise
90-300 mg	MEO/6	
> 300 mg	MEO/8	

Un calculateur en ligne est disponible pour la conversion de la posologie de l'opioïde précédent en MEO : <https://opioconvert.fr>



## VI. SUIVI DU TRAITEMENT

Après stabilisation du patient, le relais du traitement peut être réalisé par un médecin traitant.

Une attention toute particulière doit être suivie concernant les interactions médicamenteuses qui peuvent conduire à des surdosages, des dépressions respiratoires et ou à des torsades de pointe.

**A la sortie du patient, vérifiez les éléments suivants :**

- Les doses de MÉTHADONE AP-HP® sont stables et la douleur est bien contrôlée.	✓
- Le patient (et son entourage) - a pris connaissance de la brochure patient.	✓
- est formé à l'ouverture des flacons/blisters sécurisés.	✓
- est informé des risques vitaux encourus en cas de prise par un patient naïf et en particulier un enfant et de la nécessité de conserver MÉTHADONE AP-HP® en dehors de la vue et de la portée des enfants.	✓
- Le patient et son entourage sont informés des signes de surdosage de MÉTHADONE AP-HP® et de la nécessité de demander une aide médicale immédiate (appeler les secours 15 ou 112).	✓
- Le patient et son entourage connaissent la disponibilité d'un antidote au surdosage : la naloxone.	✓
- Le patient et son entourage sont informés des risques cardiaques et de la nécessité d'un suivi régulier ECG	✓
- Les médecins référents du patient sont informés de la mise en route d'un traitement par MÉTHADONE AP-HP® chez leur patient et des modalités de surveillance.	✓

• **Arrêt du traitement**

Comme tout traitement analgésique opioïde, le traitement par MÉTHADONE AP-HP doit être arrêté progressivement afin d'éviter les symptômes de sevrage.

## GRILLE DE SUIVI DU TRAITEMENT

Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Jour de titration : J\_\_\_\_

<b>HOPITAL :</b>	<b>GRILLE DE SURVEILLANCE PENDANT LA TITRATION DE MÉTHADONE AP-HP®</b>
<b>Etiquette</b>	<b>SERVICE :</b>

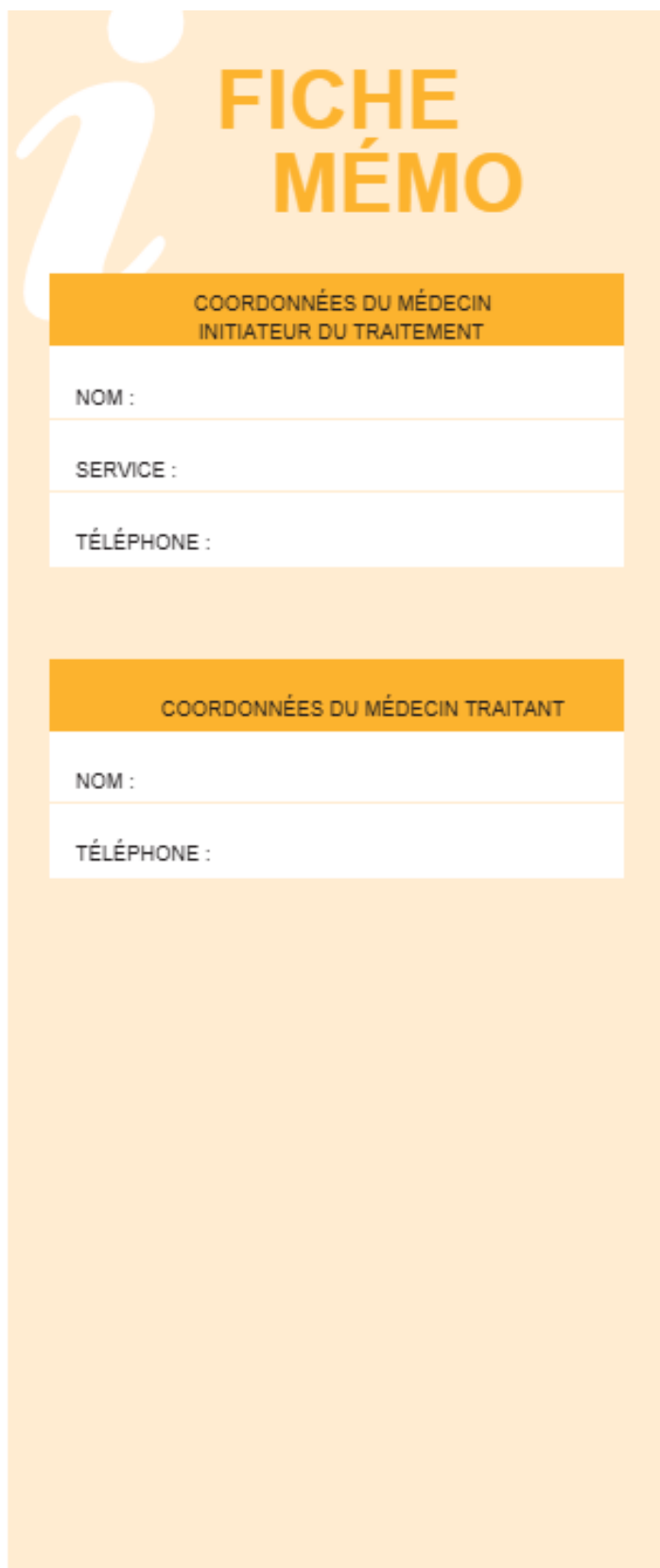
<b>OPIOIDE A REMPLACER</b>	<b>MÉTHADONE AP-HP</b>
NOM	EQUIVALENT MEO A J0
<b>DOSE PAR PRISE</b>	<b>SCHEMA DE TITRATION</b>
	Autocontrôle Dose Fixe
<b>DOSE MAXIMUM</b>	<b>DOSE PAR PRISE</b>
	Posologie
	Nombre de prises
	<b>INTERDOSES</b>
	Posologie
	Nombre maximum
	Intervalle de sécurité

## ECHELLE DE SEDATION DE RUDKIN

SCORE	ETAT DU PATIENT
1	Eveillé, orienté <input type="checkbox"/>
2	Somnolent <input type="checkbox"/>
3	Yeux fermés, répondant à l'appel <input type="checkbox"/>
4	Yeux fermés, répondant à une stimulation tactile légère* <input type="checkbox"/>
5	Yeux fermés, ne répondant pas à une stimulation tactile légère* <input type="checkbox"/>

\*Pincement ferme, mais non douloureux, du lobe de l'oreille.

HEURE	__ : __	__ : __	__ : __	__ : __	__ : __	__ : __	__ : __	__ : __
DOULEUR EVA/EN								
ACCÈS DOULOUREUX PAROXYSTIQUES NOMBRE/HEURE								
PRESSION ARTÉRIELLE								
FRÉQUENCE CARDIAQUE								
FRÉQUENCE RESPIRATOIRE								
SCORE DE RUDKIN*								
TRAITEMENT ZORYON (SI OUI, DOSE REÇUE)								
TRAITEMENT ADJUVANT - NOM - DOSE - HEURE								



**FICHE MÉMO**

**COORDONNÉES DU MÉDECIN INITIATEUR DU TRAITEMENT**

NOM :

SERVICE :

TÉLÉPHONE :

**COORDONNÉES DU MÉDECIN TRAITANT**

NOM :

TÉLÉPHONE :

## CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR

Vous venez de débiter un traitement par METHADONE AP-HP pour soulager vos douleurs liées au cancer.

Ce traitement appartient à la famille des opioïdes, comme la morphine, et possède, à ce titre, des propriétés antalgiques permettant de soulager efficacement des douleurs intenses quelquefois résistantes aux autres opioïdes.

Tout comme les autres opioïdes, il est nécessaire d'ajuster précisément et individuellement les doses en fonction du niveau de votre douleur et en prenant en compte votre tolérance au traitement.

Comme tout autre médicament, METHADONE AP-HP peut également entraîner des effets indésirables et est susceptible d'interagir avec vos autres traitements.

**Enfin, ce traitement vous a été spécifiquement prescrit et ne peut en aucun cas être donné à une autre personne, même en cas de symptômes douloureux. En effet, une dose, même faible, peut être mortelle ou provoquer un surdosage grave chez toute personne qui n'aurait jamais pris METHADONE AP-HP, en particulier chez l'enfant.**

Ce guide reprend les informations essentielles que vous devez connaître pour utiliser METHADONE AP-HP en toute sécurité. Elle ne remplace pas la notice dans laquelle vous trouverez l'ensemble des informations relatives à votre traitement et que vous devez lire attentivement, ni même la prescription de votre médecin que vous devez suivre notamment pour la posologie.

### Qui peut me prescrire METHADONE AP-HP ?

Votre traitement par METHADONE AP-HP est initié par un médecin hospitalier, dans le cadre d'une hospitalisation et a pour objectif de soulager les douleurs d'origine cancéreuse.

Cette initiation en milieu hospitalier permet de procéder à la « titration » de votre traitement, c'est-à-dire de définir la dose optimale et détecter tout signe de surdosage, en particulier de prévenir et, le cas échéant, de prendre en charge tout risque de dépression respiratoire.

Ce traitement pourra, par la suite, être renouvelé par votre médecin traitant ou tout autre médecin spécialiste référent après que la posologie optimale ait été obtenue.

### Comment prendre METHADONE AP-HP ?

METHADONE AP-HP existe en plusieurs dosages et sous 2 formes : sirop et gélule, à prendre par voie orale. La forme la plus adaptée vous sera prescrite par votre médecin.

Veillez toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien, en respectant les doses utilisées et le nombre de prises par jour.

Les prises seront généralement espacées sur la journée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

En cas d'inefficacité ou de problème de tolérance, ne modifier jamais les doses vous-mêmes. Contactez le médecin en charge du traitement de vos douleurs pour envisager l'adaptation de votre traitement.

**N'arrêtez et ne modifiez pas votre traitement sans avis médical. Votre médecin vous indiquera comment arrêter METHADONE AP-HP.**

**Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.**

### **Quels effets indésirables peuvent survenir ?**

Votre traitement par méthadone peut provoquer des effets indésirables.

#### **Les effets indésirables les plus fréquents sont :**

- La somnolence, dans ce cas, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines
- La transpiration excessive,
- La constipation, en cas de constipation pendant l'utilisation de METHADONE AP-HP, prévenez votre médecin, qui pourra vous proposer un traitement,
- Les nausées,
- Les vomissements,
- La confusion,
- Les myoclonies.

Dans tous les cas, là aussi, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin traitant, avec votre pharmacien qui délivre votre traitement, aux membres de l'équipe du centre ou à tous les professionnels de santé que vous rencontrez.

#### **Les manifestations les plus graves sont :**

- dépression ou arrêt respiratoire,
- hypotension sévère,
- trouble du rythme voire arrêt cardiaque, nécessitant une surveillance tout le long du traitement.
- choc (effondrement de la pression sanguine)

L'initiation du traitement par METHADONE AP-HP au cours d'une hospitalisation dans un service spécialisé et un suivi adapté ont pour objectif de trouver la bonne posologie et de prévenir les risques de dépression respiratoire et de troubles du rythme.

Chez certains patients, ce traitement peut affecter le rythme cardiaque, parfois de manière grave, mettant ainsi leur vie en danger.



Si vous ressentez des malaises ou un rythme cardiaque plus rapide ou irrégulier, il est crucial d'en informer directement votre médecin.

## Quelles sont les associations pouvant entraîner des conséquences graves pour votre santé ?

Lorsque vous avez un traitement avec de la méthadone l'association est contre indiquée avec les médicaments suivants : la buprénorphine, le citalopram, la dompéridone, l'escitalopram, l'hydroxyzine, le millepertuis, la nalbuphine, le nalméfène, la naltrexone, l'oxybate de sodium ou la pipéraquline.

La prise concomitante de METHADONE AP-HP est déconseillée avec les boissons alcoolisées ou les médicaments contenant de l'alcool, avec la cocaïne, avec des médicaments pouvant provoquer des troubles du rythme cardiaque, avec des médicaments dérivés de l'arsenic, avec certains médicaments agissant sur le système nerveux central, avec certains antiparasitaires, avec certains anti-infectieux, avec le crizotinib, la méquitazine, le prucalopride, le torémifène, le vandétanib, la vincamine par voie intraveineuse.

L'utilisation concomitante de METHADONE AP-HP et de médicaments sédatifs (médicaments agissant sur le système nerveux central) tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut augmenter le risque de somnolence, de difficultés à respirer (dépression respiratoire), de coma et peut entraîner la mise en jeu du pronostic vital.

Il est donc **IMPORTANT** de signaler à votre prescripteur tous les traitements que vous prenez y compris ceux à base de plantes.

Il est aussi important que vous informiez tous les médecins que vous consultez, que vous prenez un traitement par METHADONE AP-HP.

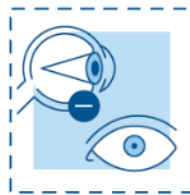
## Comment reconnaître un surdosage ?



**Difficultés  
à respirer**



**Perte  
de connaissance**



**Pupilles  
rétrécies\***

Si plusieurs de ces signes sont présents en même temps, ils vous exposent à un risque de décès par surdosage (aussi appelée overdose).

### **D'autres signes peuvent apparaître :**

- Difficultés à parler
- Mal de tête

- Hallucinations ou délires
- Lèvres / ongles bleus
- Transpiration excessive
- Pâleur
- Battements de cœur irréguliers
- Convulsions

\* Attention la pupille rétrécie peut ne pas être présente, même en cas de surdosage, car la consommation d'autres substances peut masquer ce signe. Le rétrécissement de la pupille trouvé seul peut simplement indiquer une imprégnation en opioïde (méthadone ou autre opioïde).

### Comment réagir à un surdosage d'opioïdes ?

Si vous pensez vous trouvez devant une personne en train de faire un surdosage de METHADONE AP-HP, **appelez immédiatement les secours (15, 112 ou 18).**




**Un surdosage constitue toujours une urgence vitale.**


Pour pouvoir réagir rapidement à un surdosage d'opioïde, **votre médecin vous a prescrit l'antidote de la méthadone et des autres opioïdes : la NALOXONE.**

Vous devrez avoir reçu **une formation sur les signes d'un surdosage aux opioïdes et le mode d'administration de la naloxone.**


**Les spécialités suivantes sont disponibles :**



**Prenoxad®**  
solution injectable  
intramusculaire  
en seringue pré-remplie  
(0,91 mg/mL)



**Ventizolve® 1,26 mg**  
solution pour  
pulvérisation nasale



**Nyxoid® 1,8 mg**  
solution pour pulvérisation nasale

Informez votre entourage que vous avez un KIT de NALOXONE « prêt à l'emploi » qui pourra être utilisée en cas de surdosage et rendez le kit accessible.



Son administration rapide peut combattre temporairement les effets d'un surdosage et permettre d'attendre l'arrivée des secours.

Les effets de la naloxone peuvent se dissiper avant que la personne ne se soit complètement remise du surdosage. Par conséquent, même après une période d'amélioration, les symptômes du surdosage peuvent réapparaître. Plusieurs doses de naloxone peuvent être administrées toutes les 2 à 3 minutes si aucune amélioration n'est observée ou si les symptômes réapparaissent. Appelez les secours dans tous les cas.

### Qu'est-ce que le phénomène de dépendance à METHADONE AP-HP ?

Lorsque METHADONE AP-HP est utilisé sur une longue durée, une dépendance psychologique et physique peut apparaître, c'est-à-dire une utilisation de METHADONE AP-HP en l'absence de symptômes ou de façon non adaptée.

**Un usage abusif de votre traitement peut être dangereux et potentiellement mortel en cas de surdosage (= overdose).**

### Comment évaluer et suivre votre risque de dépendance ?

Il est important de reconnaître les signes de dépendance pour minimiser ces risques :

- Ressentez-vous le **besoin de dépasser la dose** recommandée par votre médecin ?
- Ressentez-vous le **besoin de prolonger la durée** de traitement recommandée par votre médecin ?
- Utilisez-vous la méthadone à **d'autres fins que celles prescrites**, comme rester calme ou vous aider à dormir ?
- Avez-vous essayé **d'arrêter de prendre** ce médicament ou de **contrôler votre consommation plusieurs fois mais sans succès** ?
- Vous sentez-vous **mal lorsque vous arrêtez de prendre votre méthadone** et **mieux lorsque vous la reprenez** (symptômes de sevrage) ?

Votre médecin modifiera votre traitement si vous avez de tels signes.

**METHADONE AP-HP doit être utilisé avec une précaution particulière chez les patients présentant des antécédents d'abus d'alcool ou d'autres substances ou de consommation de drogues.**

### Que faire si j'oublie de prendre METHADONE AP-HP ?

Ne prenez surtout pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. N'hésitez pas à contacter votre médecin qui vous a prescrit METHADONE AP-HP.

## OU DOIS-JE RANGER METHADONE AP-HP ?

**METHADONE AP-HP doit être rangé dans un endroit sûr, fermé et hors de la vue et de la portée des enfants.**

- **CONSERVEZ VOS MEDICAMENTS DANS UN ENDROIT FERMÉ, SI POSSIBLE EN HAUTEUR ET SOUS CLÉ.**
- **NE LAISSEZ PAS CE MEDICAMENT À LA VUE ET À LA PORTÉE DES ENFANTS.**
- **NE PRENEZ PAS CE MEDICAMENT DEVANT DES ENFANTS.**
- **N'OUVREZ JAMAIS LE FLACON À L'AVANCE OU NE SORTEZ JAMAIS LES GÉLULES À L'AVANCE.**

## SURDOSAGE ET PRISE ACCIDENTELLE DE METHADONE AP-HP

**MÉTHADONE AP-HP, sirop ou gélule vous a été personnellement prescrit.**

Ne le donnez à **AUCUNE** autre personne. Cela pourrait nuire gravement à sa santé et provoquer son décès.

Une dose, même faible de METHADONE AP-HP peut être mortelle ou provoquer un surdosage grave chez toute personne qui n'aurait jamais pris METHADONE AP-HP **et en particulier chez l'enfant.**

**Des cas fatals d'ingestion accidentelle, en particulier chez les enfants ont été rapportés avec la méthadone.**

Un surdosage en METHADONE AP-HP® constitue un **DANGER VITAL**, nécessitant un traitement en urgence sous surveillance médicale.

En cas d'ingestion accidentelle ou en cas de doute, la personne ayant absorbé METHADONE AP-HP® doit être conduite immédiatement au service des urgences ou au centre anti-poison le plus proche. Rapportez les boîtes/flacons de METHADONE AP-HP®, cela pourra aider à la prise en charge.

### À RETENIR !

- **Tenez toujours le flacon ou la plaquette hors de portée et de la vue des enfants.**
- **N'ouvrez jamais le flacon à l'avance ou ne sortez jamais les gélules à l'avance de leur plaquette.**
- **Ne prenez pas METHADONE AP-HP® devant les enfants.**

Des informations détaillées sur METHADONE AP-HP sont disponibles sur la base de données publique des médicaments : <http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [signalement.social-sante.gouv.fr](http://signalement.social-sante.gouv.fr)