

# <sup>N</sup>ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE

buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine)

et

naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone)

Comprimés sublinguaux dosés à 2 mg/0,5 mg et à 8 mg/2 mg

Agoniste opioïde partiel

et

Antagoniste opioïde

## Guide pour les prescripteurs

## Toxicomanie et dépendance aux opioïdes

La toxicomanie est une maladie neurobiologique chronique primitive dont le développement et les manifestations sont influencés par des facteurs environnementaux, psychosociaux et génétiques<sup>1</sup>. Elle est caractérisée par l'un ou plusieurs des comportements suivants<sup>1</sup> :

- Utilisation non contrôlée du médicament
- Utilisation compulsive
- Poursuite de l'emploi malgré les effets nocifs
- Envie irrésistible

La dépendance est liée à la tolérance et au sevrage<sup>1</sup>. Il y a tolérance lorsqu'une personne doit prendre des doses plus élevées pour obtenir les mêmes effets physiologiques<sup>1</sup>. La tolérance aux effets analgésiques des opioïdes se développe lentement, tandis que la tolérance aux effets psychotropes se manifeste en quelques jours<sup>1</sup>. Le sevrage survient lorsqu'une personne qui utilise des opioïdes de façon chronique cesse soudainement d'en prendre ou lorsque sa dose diminue rapidement<sup>1</sup>. Les symptômes de sevrage d'un opioïde à courte durée d'action (tableau 1) commencent à se manifester 6 à 12 heures après la dernière dose et culminent généralement au bout de 2 à 3 jours<sup>1</sup>. Les symptômes physiques disparaissent pour la plupart en 5 à 10 jours<sup>1</sup>. L'insomnie et la dysphorie, quant à elles, peuvent persister pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois<sup>1</sup>. Le sevrage des opioïdes ne comporte pas de complications médicales, sauf en cas de grossesse<sup>1</sup>.

**Tableau 1 – Signes et symptômes du sevrage<sup>1</sup>**

| Symptômes psychologiques  | Symptômes physiques   | Signes  |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Anxiété</li><li>• Envie irrésistible</li><li>• Insomnie</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Myalgies</li><li>• Crampes</li><li>• Diarrhée</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Agitation</li><li>• Larmolement</li><li>• Rhinorrhée</li><li>• Bâillements</li><li>• Transpiration</li><li>• Frissons</li><li>• Horripilation</li></ul> |

Une fois devenues dépendantes, les personnes qui prennent des opioïdes n'ont d'autre choix que d'augmenter leur consommation pour ressentir leurs effets psychoactifs et le surcroît d'énergie et de bien-être qu'ils procurent<sup>1</sup>. À la longue, ces personnes commencent à éprouver des symptômes de sevrage extrêmement désagréables et terrifiants vers la fin de l'intervalle posologique<sup>1</sup>.

Les personnes qui ont une dépendance aux opioïdes d'ordonnance ont souvent des comportements aberrants en lien avec le médicament (tableau 2). Normalement, le traitement de la dépendance améliore l'humeur du patient, ses relations et son travail<sup>1</sup>.

**Tableau 2 – Comportements aberrants découlant d'une utilisation problématique des opioïdes<sup>1</sup>**

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Utilisation non approuvée</li><li>• Utilisation d'une autre voie d'administration</li><li>• Approvisionnement auprès d'autres sources</li><li>• États concomitants (p. ex. accoutumance à d'autres médicaments)</li><li>• Symptômes de sevrages répétés ou graves</li></ul> |
|---|

- Caractéristiques sociales (p. ex. mauvais fonctionnement social)
- Opinion du patient sur l'usage des opioïdes (p. ex. reconnaissance de l'accoutumance, forte résistance au sevrage progressif)

## Buprénorphine/Naloxone

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu des opioïdes et un antagoniste des récepteurs kappa<sup>2</sup>. L'utilisation de la buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes repose sur son activité sur les récepteurs mu<sup>2</sup>. Comparativement aux agonistes purs, comme l'héroïne, l'oxycodone ou la méthadone, la buprénorphine possède une activité intrinsèque plus faible pour les récepteurs mu<sup>1</sup>. Elle possède en outre un effet de plafonnement, c'est-à-dire que passé une certaine dose, ses effets sur les récepteurs opioïdes mu atteignent un plateau<sup>1</sup>. La dose à partir de laquelle l'effet plafonne varie d'un patient à l'autre<sup>1</sup>.

La buprénorphine possède une affinité élevée pour les récepteurs mu et elle s'en dissocie lentement<sup>1,2</sup>. Ces deux propriétés font qu'elle possède une longue demi-vie (24-60 heures) et qu'aux doses sublinguales appropriées, les taux de sédation et d'euphorie sont faibles<sup>1</sup>.

Son affinité pour les récepteurs mu étant élevée, la buprénorphine en déplace les autres opioïdes, ce qui atténue leurs effets en cas d'ingestion<sup>1</sup>.

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu, delta et kappa. Chez les personnes qui ont une dépendance aux opioïdes, elle produit des effets de sevrage<sup>2</sup>. Toutefois, la naloxone présente dans les comprimés combinés (buprénorphine/naloxone) n'entraîne pas d'effet clinique important lorsque ceux-ci sont administrés par voie orale, d'une part parce qu'elle est peu absorbée par cette voie, et d'autre part parce que sa demi-vie est plus courte que celle de la buprénorphine<sup>2</sup>. L'ajout de naloxone aux comprimés sublinguaux a pour objectif de dissuader les opiodépendants de les écraser et de se les injecter par voie intraveineuse<sup>1</sup>, auquel cas la naloxone déclencherait des symptômes de sevrage<sup>1</sup>.

Les comprimés combinés contiennent de la buprénorphine et de la naloxone dans un rapport de 4:1<sup>1</sup>. Les comprimés sublinguaux ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE sont offerts en teneurs de<sup>2</sup> :

- 2 mg de buprénorphine/0,5 mg de naloxone
- 8 mg de buprénorphine/2 mg de naloxone

## Indications d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE

ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE (buprénorphine/naloxone) est indiqué pour le traitement substitutif des adultes aux prises avec une dépendance aux opioïdes<sup>2</sup>.

## Contre-indications d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE

Les comprimés sublinguaux ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE sont contre-indiqués chez :

- Les patients hypersensibles à la buprénorphine, à la naloxone ou à tout autre ingrédient présent dans la composition.
- Les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes.
- Les patients atteints d'une insuffisance respiratoire grave (p. ex. asthme bronchique grave, syndrome obstructif grave, état de mal asthmatique, dépression respiratoire aiguë et/ou cœur pulmonaire).
- Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

- Les patients souffrant d'intoxication alcoolique aiguë ou de delirium tremens et de troubles convulsifs. Les patients présentant une obstruction gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (p. ex. occlusion intestinale ou sténose) ou toute affection qui a des répercussions sur le transit intestinal (p. ex. iléus de tout type).
- Les patients présentant un abdomen aigu présumé (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguë). Les patients présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou un traumatisme crânien.
- Les patients prenant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours).

### Mises en garde et précautions importantes

| <b>Tableau 3 - Mises en garde et précautions importantes concernant les comprimés ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE<sup>2</sup></b> |   |
|--|---|
| <b>Restriction d'emploi</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les comprimés sublinguaux ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doivent être remis aux patients tous les jours sous la supervision d'un professionnel de la santé jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et en mesure de conserver ses doses d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE en lieu sûr.</li> <li>• Il convient donc de prendre toutes les mesures de sécurité nécessaires pour empêcher tout détournement des stocks d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE.</li> </ul>  |
| <b>Accoutumance, abus et mésusage</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des cas d'abus et de détournement de buprénorphine — un constituant des comprimés ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE — et de buprénorphine ou de naloxone comme telles ont été signalés. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler l'apparition de ce type de comportement ou état.</li> </ul>   |
| <b>Interaction avec l'alcool</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La consommation concomitante d'alcool pendant un traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doit être évitée, car de dangereux effets secondaires additifs entraînant des lésions graves ou la mort pourraient en résulter.</li> </ul>  |
| <b>Interaction avec les autres dépresseurs du système nerveux central</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation concomitante d'opiacés et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris, l'alcool, peut provoquer une profonde sédation, une dépression respiratoire, le coma ou la mort. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Réserver la prescription concomitante d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients pour lesquels les autres traitements ne sont pas adéquats.</li> <li>○ Considérer une réduction du dosage des dépresseurs du SNC, des comprimés sublinguaux ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE, ou des deux en cas de prescription concomitante.</li> <li>○ Suivre les patients pour surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de somnolence.</li> </ul> </li> <li>• Les comprimés sublinguaux ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doivent être maintenus sous la langue jusqu'à dissolution complète. Le fait de modifier les comprimés pour les administrer par une autre</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | voie que celle indiquée, c.-à-d. la voie sublinguale, peut provoquer des effets secondaires dangereux allant jusqu'au décès. Il ne faut pas couper, briser, fragmenter ni mâcher les comprimés ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE.  |
| <b>Exposition accidentelle</b>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ingestion accidentelle, ne fût-ce que d'une seule dose d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE, par des personnes non physiquement dépendantes aux opioïdes, en particulier des enfants, peut conduire à un surdosage mortel de buprénorphine.</li> </ul> |
| <b>Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une utilisation prolongée d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE par la mère au cours de la grossesse peut conduire à l'apparition d'un syndrome de sevrage des opioïdes chez le nouveau-né, affection qui peut être mortelle.</li> </ul>                  |

### Mises en garde et précautions

**Tableau 4 - Mises en garde et précautions concernant les comprimés ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE<sup>2</sup>**

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>Généralités</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'emploi des comprimés sublinguaux ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE est indiqué pour le traitement de substitution chez les adultes ayant une dépendance aux opioïdes et, comme c'est le cas avec les autres médicaments de remplacement des opiacés, le médicament doit être utilisé dans le cadre d'un programme global de désintoxication reposant sur une prise en charge médicale, sociale et psychologique du patient.</li> </ul>   |
| <b>Abus et mésusage potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comme les autres opioïdes légaux ou illicites, les comprimés ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peuvent faire l'objet de mésusage ou d'abus, ce qui peut entraîner un surdosage ou la mort. Les comprimés ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE ne doivent être administrés que par voie sublinguale. On doit les laisser se dissoudre sous la langue et non pas les écraser ou les mâcher.</li> <li>• Afin de réduire au minimum le risque de mésusage, d'abus, de détournement ou de vol (même au domicile) des comprimés ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE, des précautions appropriées doivent être prises au moment de les prescrire et de les remettre au patient. Une surveillance clinique appropriée au niveau de stabilité du patient est essentielle. On ne doit lui pas fournir une ordonnance renouvelable au début du traitement mais seulement avec des visites de suivi appropriées.</li> <li>• En cas de traitement sous-optimal, le patient peut être amené à mal employer les comprimés ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE, ce qui pourrait conduire à un surdosage ou à l'abandon du traitement. Le patient qui ne reçoit pas une dose suffisante d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut continuer à répondre aux symptômes de sevrage non maîtrisés en prenant des opioïdes de son propre chef, de l'alcool ou encore des benzodiazépines ou autres sédatifs-hypnotiques.</li> <li>• Les comprimés ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE combinent buprénorphine et naloxone afin de décourager le mésusage et l'abus de la buprénorphine. On peut ainsi s'attendre à un moindre risque d'utilisation inappropriée d'ACT BUPRENORPHINE/NALOXONE par voie intraveineuse ou nasale que de</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>buprénorphine seule, car la naloxone contenue dans les comprimés ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut précipiter un sevrage chez les personnes ayant une dépendance à l'héroïne, à la méthadone ou à d'autres agonistes des opioïdes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surdosage, dépression respiratoire, lésions hépatiques et infections virales à diffusion hématogène sont quelques-uns des risques liés au mésusage et à l'abus.</li> <li>• Des précautions supplémentaires sont requises chez les patients présentant une dépendance concomitante à l'alcool ou à d'autres substances ayant une activité sur le SNC ainsi que chez les patients qui font usage occasionnel de médicaments non opioïdes.</li> </ul>   |
| <b>Fonction sexuelle et reproduction</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation prolongée d'opiacés peut être associée à une baisse des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes tels que la baisse de libido, la dysfonction érectile ou l'infertilité.</li> </ul>  |
| <b>Système cardiovasculaire</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut provoquer une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires.</li> <li>• L'administration d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut entraîner une hypotension prononcée chez les patients incapables de maintenir une pression sanguine suffisante en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux. Il faut surveiller chez ces patients l'apparition de signes d'hypotension à la suite de l'administration de la dose de départ ou d'une augmentation graduelle de la dose d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE.</li> <li>• L'utilisation d'ACT BUPRENORPHINE/NALOXONE doit être évitée chez les patients en état de choc circulatoire, car ce médicament peut causer une vasodilatation susceptible de réduire davantage le débit cardiaque et la pression artérielle.</li> </ul>  |
| <b>Dépendance</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu des opioïdes, aussi son administration prolongée peut-elle entraîner une dépendance physique semblable à celle produite par les opioïdes, dépendance caractérisée par un syndrome de sevrage lorsqu'on met fin abruptement au traitement ou que l'on diminue la dose trop rapidement. Toutefois, ce syndrome de sevrage est moins marqué que celui observé avec les agonistes complets et peut être retardé.</li> <li>• Comme les autres opioïdes, la buprénorphine peut faire l'objet d'abus. Par conséquent, s'il croit qu'il y a un risque accru de mésusage, d'abus ou de détournement, le médecin doit tenir compte de ce facteur lors de la prescription ou de l'administration de buprénorphine.</li> <li>• L'interruption soudaine du traitement n'est pas recommandée, car elle peut provoquer un syndrome de sevrage des opioïdes dont la survenue peut être tardive. Ce syndrome peut se manifester par les signes et les symptômes suivants : douleurs musculaires, diarrhée, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, rhinorrhée, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillement.</li> </ul> |

|  |  |
|--|--|
| <b>Effets gastro-intestinaux</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La buprénorphine, un constituant d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE, et d'autres opiacés morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale et augmentent la pression à l'intérieur du canal cholédoque. ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut obscurcir le diagnostic ou l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus et doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'un dysfonctionnement des voies biliaires.</li> </ul>   |
| <b>Syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opioïdes</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opioïdes est un effet indésirable prévisible et traitable de l'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse, que cette utilisation soit autorisée médicalement ou non. Or, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut menacer le pronostic vital du nouveau-né s'il n'est pas reconnu et traité.</li> <li>• Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut se manifester par une irritabilité, une hyperactivité et une perturbation de la structure du sommeil, des pleurs aigus, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une absence de gain pondéral. Les signes apparaissent généralement quelques jours après la naissance. Comme la buprénorphine a une longue demi-vie, il faut surveiller le nouveau-né plusieurs jours à la fin de la grossesse, afin de réduire au minimum le risque de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage du nouveau-né.</li> <li>• Les femmes enceintes qui reçoivent ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE pour le traitement d'une dépendance aux opioïdes doivent être averties du risque de syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opioïdes et un traitement approprié doit être disponible.</li> <li>• Ce risque doit être mis en balance avec le risque que pose une accoutumance non traitée aux opioïdes, laquelle entraîne souvent une utilisation récurrente ou continue d'opioïdes illicites et est associée à un pronostic défavorable de grossesse. Par conséquent, avant de le prescrire, il faut discuter de l'importance et des avantages du traitement de l'accoutumance aux opioïdes tout au long de la grossesse.</li> </ul> |
| <b>Effets neurologiques</b>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interactions avec des déprimeurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : On doit employer la buprénorphine avec prudence si elle est administrée en concomitance avec d'autres opioïdes, avec des anesthésiques généraux, des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs-hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale et d'autres déprimeurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde ou même un coma peuvent en résulter.</li> <li>• D'après les études observationnelles, le risque de mortalité liée au médicament est plus élevé en cas d'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines qu'en cas de prise d'opioïdes seuls. En raison de propriétés pharmacologiques semblables, on peut raisonnablement s'attendre à ce que l'utilisation concomitante d'autres déprimeurs du SNC entraîne un risque similaire. Si l'on décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre déprimeur du SNC en concomitance avec un opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits à la plus faible posologie faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus</li> </ul>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>courte période de traitement concomitant possible. Si le patient prend déjà un opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC à prescrire doit être plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde, puis elle doit être ajustée en fonction de la réponse clinique. Si l'on amorce un traitement par un opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut prescrire une dose initiale d'opioïde plus faible que d'habitude, et l'ajuster ensuite en fonction de la réponse clinique. Dans tous les cas, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients et soignants doivent tous deux être informés des risques de dépression respiratoire et de sédation en cas d'utilisation concomitante d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et drogues illicites). Avertir les patients de prendre garde de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC soient connus. Les risques de troubles d'abus de substances, dont l'abus et le mésusage des opioïdes, doivent être surveillés et les patients doivent être avertis du risque de surdosage et de décès associé à l'utilisation d'autres dépresseurs du SNC, alcool et drogues illicites compris.</li> <li>• ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela pourrait accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort.</li> </ul> |
| <p><b>Syndrome sérotoninergique</b></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE pourrait entraîner une affection rare mais potentiellement mortelle découlant de l'administration concomitante d'agents sérotoninergiques (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux). L'administration de l'agent sérotoninergique doit être interrompue si de tels événements (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome avec fluctuation rapide possible des signes vitaux, modification de l'état mental comprenant la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) se produisent. Le cas échéant, un traitement de soutien symptomatique doit être amorcé. En raison du risque de syndrome sérotoninergique, ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE ne doit pas être combiné avec des IMAO ou des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane ou l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres agents sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis).</li> </ul>  |
| <p><b>Perturbation de la capacité à conduire ou à utiliser des machines</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.</li> <li>• On doit recommander aux patients de faire preuve de prudence quant à l'utilisation de machines potentiellement dangereuses et la conduite automobile, jusqu'à ce qu'ils soient suffisamment certains que le traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE ne diminue pas leur aptitude à entreprendre de telles activités.</li> <li>• ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut provoquer une hypotension orthostatique, de la somnolence, des étourdissements ou de la confusion, en</li> </ul>   |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>particulier pendant l'induction du traitement et l'ajustement posologique. Cet effet peut être plus prononcé en cas d'utilisation d'autres substances, comme l'alcool et les dépresseurs du système nerveux central (tels que benzodiazépines, tranquillisants ou sédatifs-hypnotiques).</p>  |
| <b>Élévation de la pression du liquide céphalorachidien</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La buprénorphine, comme les autres opiacés, peut entraîner une élévation de la pression du liquide céphalorachidien et doit donc être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'épilepsie ou qui souffrent d'un traumatisme crânien ou de lésions intracrâniennes, ainsi que dans toute autre circonstance où une hypertension intracrânienne est à craindre. La buprénorphine peut provoquer un myosis ainsi qu'une modification du degré de conscience ou de la perception de la douleur en tant que symptôme de la maladie, ce qui peut nuire à l'examen du patient ou obscurcir le diagnostic ou l'évolution clinique d'une maladie concomitante. Comme la buprénorphine est un opioïde, elle peut atténuer une douleur d'origine pathologique.</li> </ul>   |
| <b>Considérations périopératoires</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE n'est pas indiqué pour traiter la douleur. Pour le soulagement de la douleur en période postopératoire, veuillez consulter la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Analgésiques opioïdes).</li> </ul>   |
| <b>Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration de l'association buprénorphine-naloxone peut provoquer une dépression respiratoire d'importance clinique, voire la mort. Certains décès dus à une dépression respiratoire ont été signalés, en particulier dans des cas où la buprénorphine avait été administrée par voie intraveineuse ou en association avec des benzodiazépines, lors de l'administration d'une dose élevée à des personnes n'ayant pas de dépendance physique aux opioïdes, ou à la suite de l'utilisation concomitante de buprénorphine et d'autres dépresseurs comme l'alcool ou d'autres opioïdes. Des décès en association avec l'emploi concomitant de buprénorphine et d'autres dépresseurs du système nerveux central ont également été signalés. Les patients doivent être prévenus des dangers possibles de l'auto-administration intraveineuse de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs pendant le traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE, surtout si ACT BUPRENORPHINE/NALOXONE n'est pas employé correctement ou s'il est utilisé de manière abusive.</li> <li>• Chez l'enfant, ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut causer une dépression respiratoire grave et possiblement mortelle en cas d'ingestion accidentelle. Il faut empêcher l'accès aux enfants et les protéger contre l'exposition à ce médicament.</li> <li>• ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (p. ex. en cas de maladie pulmonaire obstructive chronique, d'asthme, de cœur pulmonaire, de diminution de la réserve pulmonaire, d'hypoxie, d'hypercapnie, de dépression respiratoire préexistante ou de cyphoscoliose), chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Les patients présentant l'un ou l'autre des facteurs de risque physique ou pharmacologique susmentionnés doivent faire l'objet d'un suivi, et une réduction de la posologie peut être considérée.</li> <li>• En cas de surdosage, il faut d'abord s'employer au rétablissement d'une ventilation appropriée par respiration assistée, si nécessaire. En cas de dépression respiratoire, on doit prodiguer les soins intensifs standard, puis administrer un traitement symptomatique.</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| <b>Effets hépatiques</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Des cas de cytolyse hépatique et d'hépatite ictérique ont été observés lors des essais cliniques sur la buprénorphine ainsi que chez des personnes ayant reçu le médicament après sa commercialisation. Les anomalies allaient d'une hausse transitoire asymptomatique des transaminases hépatiques à des cas de décès, d'insuffisance hépatique, de nécrose hépatique, de syndrome hépatorénal et d'encéphalopathie hépatique. Dans plusieurs cas, certains facteurs, tels que la présence d'une anomalie préexistante des enzymes hépatiques, une infection par le virus de l'hépatite B ou C, l'usage concomitant d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques et l'utilisation de drogues intraveineuses peuvent avoir contribué à l'apparition de l'anomalie ou joué un rôle causal. Dans d'autres, les données sont insuffisantes pour qu'on puisse en établir l'étiologie. Dans certains cas, l'arrêt de l'administration de la buprénorphine a eu un effet positif sur les symptômes d'hépatite aiguë, tandis que dans d'autres, aucune réduction posologique n'a été nécessaire. Il est possible que la buprénorphine ait joué un rôle causal ou ait contribué à l'apparition de l'anomalie hépatique dans certains cas. On recommande d'établir les valeurs initiales en procédant à une exploration fonctionnelle hépatique avant même d'amorcer le traitement. On recommande également de surveiller la fonction hépatique tout au long du traitement. Un bilan biologique et étiologique est conseillé si l'on soupçonne une atteinte hépatique. Selon le cas, il peut être nécessaire d'interrompre graduellement le traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE, afin de prévenir l'apparition de signes et symptômes de sevrage et d'empêcher que le patient ne recommence à faire usage de drogues illicites. Une surveillance étroite du patient doit s'ajouter à ces mesures.</li> </ul> |
| <b>Réactions allergiques</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Des cas d'hypersensibilité chronique ou aiguë à la buprénorphine ont été signalés aussi bien au cours des essais cliniques qu'après la commercialisation du produit. Les signes et les symptômes les plus courants ont été notamment les éruptions cutanées, l'urticaire et le prurit. Des cas de bronchospasme, d'œdème de Quincke et de choc anaphylactique ont également été signalés. Tout antécédent d'hypersensibilité à la buprénorphine, à la naloxone ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce médicament constitue une contre-indication à son utilisation.</li> </ul>   |
| <b>Déclenchement d'un syndrome de sevrage des opioïdes</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>En raison des propriétés partiellement agonistes de la buprénorphine, ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut déclencher un syndrome de sevrage chez les patients dépendants des opioïdes s'il est administré avant que les effets agonistes d'une utilisation récente ou inappropriée d'opioïdes ne se soient dissipés. Comme il contient de la naloxone, ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut induire d'intenses signes et symptômes de sevrage s'il fait l'objet d'une utilisation abusive ou inappropriée par voie nasale ou par injection chez des personnes présentant une dépendance à des agonistes opioïdes purs, comme l'héroïne, la morphine ou la méthadone.</li> <li>Pour éviter le déclenchement d'un syndrome de sevrage d'un opioïde à courte ou à longue durée d'action au moment de l'induction, le patient doit présenter des signes et des symptômes objectifs de sevrage minimalement modéré avant l'administration de la dose d'induction. On peut par exemple utiliser un score égal ou supérieur à 13 sur l'échelle d'évaluation COWS (<i>Clinical Opiate</i></li> </ul>  |

|                              |  |
|------------------------------|--|
|                              | <p><i>Withdrawal Scale</i>) comme référence utile.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les symptômes de sevrage peuvent également être associés à un dosage sous-optimal.</li> </ul>  |
| <b>Précautions générales</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comme dans le cas des autres opioïdes, ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent les troubles suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ myxœdème, hypothyroïdie ou insuffisance surrénalienne (p. ex. maladie d'Addison);</li> <li>○ psychose toxique;</li> <li>○ hypotension, hypertrophie de la prostate ou rétrécissement de l'urètre.</li> </ul> </li> <li>• Les modifications de la perception de la douleur en tant que symptôme d'une maladie, les variations du niveau de conscience et le myosis induits par les opioïdes peuvent perturber l'évaluation du patient ou obscurcir le diagnostic ou l'évolution clinique d'une maladie concomitante. Les opioïdes doivent être administrés avec prudence aux patients âgés ou affaiblis.</li> </ul>  |
| <b>Grossesse</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'ayant été menée sur l'emploi de l'association buprénorphine/naloxone chez la femme enceinte, on ne doit administrer cet agent pendant la grossesse que si ses bienfaits possibles l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.</li> <li>• Non traitée, l'accoutumance aux opioïdes durant la grossesse est associée à divers effets indésirables obstétriques tels que faible poids de naissance, naissance prématurée et mort fœtale. En outre, elle entraîne souvent une utilisation récurrente ou continue d'opioïdes illicites.</li> <li>• L'utilisation d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE pendant la grossesse peut induire un syndrome de sevrage d'opioïdes chez le nouveau-né.</li> <li>• Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut se manifester par une irritabilité, une hyperactivité et une perturbation de la structure du sommeil, des pleurs aigus, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une absence de gain pondéral. Les signes apparaissent généralement quelques jours après la naissance. La durée et la gravité du syndrome sont variables. Il faut en surveiller les signes et traiter le nourrisson en conséquence s'il en est victime.</li> <li>• Des études ont évalué les effets que l'exposition à la buprénorphine durant la grossesse produit sur le nourrisson. Provenant d'essais, d'études d'observation, de séries de cas et de comptes rendus de cas sur l'utilisation de la buprénorphine durant la grossesse, les données qui ont été publiées sur les malformations sont limitées et ne montrent pas d'augmentation du risque de malformations majeures. D'après ces études, la fréquence des cas de syndrome de sevrage d'opioïdes chez le nouveau-né n'est pas claire, et il ne semble pas exister de relation dose-réponse.</li> <li>• Des études sur la reproduction et le développement menées chez le rat et le lapin ont mis en évidence des effets indésirables à des doses cliniquement pertinentes. Des études sur le développement prénatal et postnatal chez le rat ont montré des cas de dystocie, d'augmentation de la mortalité et de retard de croissance. Aucun effet tératogène franc n'a été observé par suite de l'administration d'une gamme de doses équivalentes ou supérieures à la dose employée chez l'être humain. Certains effets tels qu'acéphalie, omphalocèle et</li> </ul> |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p>anomalies du squelette ont néanmoins été observés dans quelques études, mais aucune relation claire avec le traitement n'a été établie. Des décès de l'embryon ou du fœtus ont également été observés chez l'une comme chez l'autre espèce.</p>  |
| <b>Travail et accouchement</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comme dans le cas de tous les opioïdes, l'utilisation de la buprénorphine avant l'accouchement peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Les signes de dépression respiratoire doivent donc être surveillés de près chez les nouveau-nés, et un antagoniste des opioïdes, la naloxone par exemple, doit être à portée de main pour le cas où il faudrait contrecarrer une dépression respiratoire induite par l'administration d'un opioïde.</li> </ul>   |
| <b>Allaitement</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• De faibles quantités de buprénorphine et de norbuprénorphine, métabolite de celle-ci, ont été observées dans le lait maternel ainsi que dans l'urine des nourrissons. On ne possède pas de données sur l'allaitement en ce qui a trait à l'association buprénorphine/naloxone, mais la naloxone est peu absorbée par voie orale. ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doit être administré avec prudence durant l'allaitement. Les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson doivent être pris en considération conjointement avec l'importance clinique d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE pour la mère et le risque que peut courir le nourrisson du fait de la maladie sous-jacente de la mère ou de l'exposition au médicament par le biais du lait maternel. Bien que les données limitées issues de la documentation médicale ne fassent état d'aucun effet indésirable chez les nourrissons exposés à la buprénorphine par l'intermédiaire du lait maternel, les mères qui prennent ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doivent être averties de surveiller les signes de somnolence accrue et de difficulté respiratoire chez le bébé, et ce dernier doit être suivi régulièrement par un professionnel de la santé.</li> </ul> |
| <b>Enfants (&lt; 18 ans)</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'innocuité et l'efficacité d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE n'ayant pas été établies chez les enfants, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.</li> </ul>  |
| <b>Personnes âgées (&gt; 65 ans)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'innocuité et l'efficacité d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE n'ont pas été établies chez les personnes de plus de 65 ans.</li> <li>• Comme les personnes âgées sont plus souvent atteintes de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et qu'elles prennent souvent d'autres médicaments ou traitements en concomitance, il faut choisir la dose avec prudence, en commençant généralement par la partie inférieure de la plage posologique, puis l'augmenter progressivement.</li> </ul>   |
| <b>Insuffisance hépatique</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et pourrait être inapproprié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. La prudence est de mise si ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE est utilisé dans cette population de patients.</li> <li>• La buprénorphine et la naloxone sont toutes deux amplement métabolisées par le foie. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, les concentrations plasmatiques et la demi-vie sont nettement plus élevées que chez les sujets en bonne santé. En outre, cet effet est plus prononcé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique plus grave encore.</li> <li>• L'insuffisance hépatique entraîne une réduction nettement plus marquée de la clairance de la naloxone que de la clairance de la buprénorphine, et il n'est pas</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>possible d'ajuster séparément la dose de chacun des constituants de cette association à dose fixe. Par conséquent, l'exposition à la naloxone sera substantiellement plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave que chez ceux qui jouissent d'une fonction hépatique normale. Ce phénomène peut entraîner une augmentation du risque de syndrome de sevrage soudain au début du traitement (induction) et nuire à l'efficacité de la buprénorphine tout au long du traitement. Dans le cas de l'insuffisance hépatique modérée, la réduction différentielle de la clairance de la naloxone par rapport à celle de la buprénorphine n'est pas aussi importante qu'en cas d'insuffisance grave, si bien qu'un ajustement posologique peut être envisagé chez les patients dont la fonction hépatique n'est que légèrement ou modérément affectée. Le cas échéant, les signes et symptômes de déclenchement de syndrome de sevrage doivent être surveillés, de même que les signes d'intoxication ou de surdosage résultant de l'augmentation des taux de naloxone et/ou de buprénorphine.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comme dans le cas des autres opioïdes, la buprénorphine entraîne une augmentation de la pression interne du canal cholédoque et doit donc être administrée avec prudence aux patients atteints de dysfonctionnement du tractus biliaire.</li> </ul> |
| <b>Insuffisance rénale</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'élimination rénale joue un rôle relativement mineur dans la clairance globale de la buprénorphine, aussi n'est-il généralement pas nécessaire de modifier la dose selon la fonction rénale. Par contre, comme les métabolites de la buprénorphine s'accumulent en cas d'insuffisance rénale avancée, la prudence est de mise chez les patients dont la fonction rénale est gravement altérée (ClCr &lt; 30 mL/min), et un ajustement posologique pourrait être nécessaire dans leur cas.</li> <li>• Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la naloxone ne sont pas connus.</li> </ul>  |
| <b>Insuffisance surrénalienne</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des cas d'insuffisance surrénalienne liés à l'emploi d'opioïdes ont été signalés, le plus souvent à la suite d'une utilisation prolongée. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester sous forme de signes et symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et hypotension. En cas d'insuffisance surrénalienne présumée, effectuer des tests diagnostiques dès que possible, afin de confirmer le diagnostic. Afin de permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir, sevrer le patient des opioïdes et poursuivre la corticothérapie jusqu'au rétablissement complet.</li> </ul>  |
| <b>Surveillance et épreuves de laboratoire</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• On recommande de mesurer les paramètres initiaux de la fonction hépatique et de documenter l'état du patient relativement à l'hépatite virale avant d'amorcer le traitement. On recommande également de surveiller la fonction hépatique à intervalles réguliers. Les patients séropositifs pour l'hépatite virale sont davantage exposés au risque de lésions hépatiques précoces, de même que ceux qui prennent des produits médicinaux en concomitance ou qui souffrent de dysfonctionnement hépatique.</li> </ul>   |

## Effets indésirables

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment dans cette étude cadrent avec le sevrage des opioïdes ou leurs effets agonistes<sup>2</sup>.

**Pour la liste complète des effets indésirables, reportez-vous à la monographie d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE.**

**Tableau 5 - Événements indésirables survenus au cours du traitement lors de l'étude clinique pivot sur l'association buprénorphine/naloxone ( $\geq 1,0$  % des patients traités par l'association buprénorphine/naloxone)<sup>2</sup>**

| Appareil / Système              | Effet indésirable                 | Buprénorphine / Naloxone (N = 472) |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| <b>Organisme entier</b>         | Céphalées                         | 202 (42,8 %)                       |
|                                 | Douleur                           | 197 (41,7 %)                       |
|                                 | Syndrome de sevrage               | 194 (41,1 %)                       |
|                                 | Infection                         | 149 (31,6 %)                       |
|                                 | Dorsalgie                         | 132 (28,0 %)                       |
|                                 | Syndrome grippal                  | 89 (18,9 %)                        |
|                                 | Douleur abdominale                | 77 (16,3 %)                        |
|                                 | Blessure accidentelle             | 72 (15,3 %)                        |
|                                 | Asthénie                          | 48 (10,2 %)                        |
|                                 | Frissons                          | 44 (9,3 %)                         |
|                                 | Fièvre                            | 36 (7,6 %)                         |
|                                 | Douleur thoracique                | 23 (4,9 %)                         |
|                                 | Abcès                             | 17 (3,6 %)                         |
|                                 | Cervicalgie                       | 12 (2,5 %)                         |
|                                 | Malaise                           | 9 (1,9 %)                          |
|                                 | Réaction allergique               | 8 (1,7 %)                          |
|                                 | Œdème du visage                   | 8 (1,7 %)                          |
|                                 | Kyste                             | 7 (1,5 %)                          |
|                                 | Infection virale                  | 5 (1,1 %)                          |
|                                 | Raideur cervicale                 | 5 (1,1 %)                          |
| <b>Système cardiovasculaire</b> | Vasodilatation                    | 29 (6,1 %)                         |
|                                 | Hypertension                      | 17 (3,6 %)                         |
|                                 | Migraine                          | 13 (2,8 %)                         |
| <b>Appareil digestif</b>        | Constipation                      | 115 (24,4 %)                       |
|                                 | Nausées                           | 76 (16,1 %)                        |
|                                 | Vomissements                      | 61 (12,9 %)                        |
|                                 | Dyspepsie                         | 45 (9,5 %)                         |
|                                 | Diarrhée                          | 50 (10,6 %)                        |
|                                 | Troubles dentaires                | 37 (7,8 %)                         |
|                                 | Anomalie de la fonction hépatique | 18 (3,8 %)                         |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | Anorexie<br>Nausées / vomissements<br>Flatulence<br>Abscess parodontal<br>Troubles gastro-intestinaux<br>Ulcère buccal<br>Stomatite  | 16 (3,4 %)<br>13 (2,8 %)<br>11 (2,3 %)<br>10 (2,1 %)<br>7 (1,5 %)<br>6 (1,3 %)<br>5 (1,1 %)  |
| <b>Systèmes hématopoïétique et lymphatique</b> | Anémie<br>Ecchymose<br>Adénopathie   | 7 (1,5 %)<br>6 (1,3 %)<br>5 (1,1 %)  |
| <b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>  | Œdème périphérique<br>Perte de poids<br>Hyperglycémie  | 24 (5,1 %)<br>15 (3,2 %)<br>5 (1,1 %)  |
| <b>Appareil locomoteur</b>                     | Myalgies<br>Arthralgie<br>Crampes dans les jambes<br>Troubles articulaires<br>Arthrite   | 31 (6,6 %)<br>20 (4,2 %)<br>13 (2,8 %)<br>9 (1,9 %)<br>5 (1,1 %)   |
| <b>Système nerveux</b>                         | Insomnie<br>Dépression<br>Anxiété<br>Nervosité<br>Somnolence<br>Étourdissements<br>Paresthésie<br>Agitation<br>Rêves étranges<br>Toxicomanie<br>Hypertonie<br>Diminution de la libido<br>Tremblements<br>Pensées anormales | 138 (29,2 %)<br>70 (14,8 %)<br>65 (13,8 %)<br>42 (8,9 %)<br>40 (8,5 %)<br>33 (7,0 %)<br>28 (5,9 %)<br>10 (2,1 %)<br>9 (1,9 %)<br>9 (1,9 %)<br>9 (1,9 %)<br>9 (1,9 %)<br>7 (1,5 %)<br>6 (1,3 %) |
| <b>Appareil respiratoire</b>                   | Rhinite<br>Pharyngite<br>Augmentation de la toux<br>Asthme<br>Pneumonie<br>Troubles pulmonaires<br>Bronchite<br>Dyspnée<br>Troubles respiratoires<br>Sinusite<br>Augmentation des expectorations<br>Bâillements            | 75 (15,9 %)<br>64 (13,6 %)<br>36 (7,6 %)<br>21 (4,4 %)<br>12 (2,5 %)<br>10 (2,1 %)<br>9 (1,9 %)<br>9 (1,9 %)<br>7 (1,5 %)<br>7 (1,5 %)<br>5 (1,1 %)<br>6 (1,3 %)                               |
| <b>Peau et annexes cutanées</b>                | Transpiration<br>Éruptions cutanées<br>Prurit  | 74 (15,7 %)<br>23 (4,9 %)<br>11 (2,3 %)  |

|                                 |                               |            |
|---------------------------------|-------------------------------|------------|
|                                 | Sécheresse cutanée            | 6 (1,3 %)  |
|                                 | Herpès simplex                | 6 (1,3 %)  |
|                                 | Excroissance nodulaire        | 6 (1,3 %)  |
|                                 | Urticaire                     | 6 (1,3 %)  |
|                                 | Acné                          | 5 (1,1 %)  |
|                                 | Dermatite de contact          | 5 (1,1 %)  |
| <b>Organes des sens</b>         | Conjonctivite                 | 14 (3,0 %) |
|                                 | Larmolement                   | 14 (3,0 %) |
|                                 | Troubles oculaires            | 8 (1,7 %)  |
|                                 | Otalgie                       | 8 (1,7 %)  |
|                                 | Amblyopie                     | 5 (1,1 %)  |
| <b>Appareil génito-urinaire</b> | Dysménorrhée                  | 19 (4,0 %) |
|                                 | Infection des voies urinaires | 19 (4,0 %) |
|                                 | Anomalie urinaire             | 12 (2,5 %) |
|                                 | Impuissance                   | 11 (2,3 %) |
|                                 | Vaginite                      | 11 (2,3 %) |
|                                 | Dysurie                       | 9 (1,9 %)  |
|                                 | Hématurie                     | 8 (1,7 %)  |

### Interactions médicamenteuses

Compte tenu de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs-hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Limiter la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques ne sont pas appropriées. Limiter la posologie et la durée du traitement au minimum nécessaire. Surveiller de près les signes de dépression respiratoire et de sédation<sup>2</sup>.

Les interactions médicamenteuses d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE sont résumées dans le tableau 6.

| <b>Tableau 6 - Interactions médicamenteuses d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE<sup>2</sup></b> |   |
|--|---|
| <b>Alcool</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>L'alcool intensifie l'effet sédatif des opioïdes. On doit éviter la consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE. L'administration concomitante de médicaments contenant de l'alcool doit être effectuée avec prudence.</li> </ul>  |
| <b>Benzodiazépines</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cette association peut être fatale, car elle peut entraîner une dépression respiratoire d'origine centrale. Par conséquent, on doit surveiller étroitement les patients auxquels on la prescrit. Il faut éviter de prescrire cette association lorsqu'il y a risque d'usage inapproprié ou d'abus. Il faut informer les patients que l'auto-administration de benzodiazépines non prescrites est extrêmement dangereuse pendant le traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE. On doit également leur recommander de suivre rigoureusement les directives du médecin s'ils doivent prendre des benzodiazépines en même temps que ce produit.</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| <b>Autres dépresseurs du système nerveux central</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'association de dépresseurs du système nerveux central avec la buprénorphine augmente les effets dépresseurs sur le système nerveux central. La baisse de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite d'un véhicule automobile et l'utilisation de machines. Parmi les exemples de dépresseurs du système nerveux central citons les autres opioïdes (comme la méthadone, les analgésiques et les antitussifs), certains antidépresseurs, les inhibiteurs sédatifs des récepteurs H<sub>1</sub>, les barbituriques, les anxiolytiques, les neuroleptiques, la clonidine et les substances apparentées.</li> </ul>  |
| <b>Analgésiques opioïdes</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les propriétés analgésiques des autres opioïdes peuvent être réduites chez les patients qui prennent l'association buprénorphine/naloxone pour le traitement de la dépendance aux opioïdes. Il peut s'avérer difficile d'obtenir une analgésie adéquate lorsqu'on administre un agoniste opioïde pur aux patients recevant ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE. Réciproquement, il faut tenir compte du risque de surdosage lorsqu'on administre des doses supérieures aux doses habituelles d'agonistes opioïdes purs, comme la méthadone et les analgésiques, en particulier lorsqu'on essaie de surmonter les effets partiellement agonistes de la buprénorphine, ou lorsque les taux plasmatiques de buprénorphine diminuent. Idéalement, les patients ayant besoin d'analgésie et d'un traitement de la dépendance aux opioïdes devraient être pris en charge par une équipe multidisciplinaire comprenant des spécialistes du traitement de la douleur et des spécialistes du traitement de la dépendance.</li> </ul> |
| <b>Naltrexone et antagonistes des opioïdes</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les patients qui reçoivent un traitement d'entretien par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE, l'administration d'antagonistes des opioïdes en doses suffisantes pour produire des concentrations systémiques ayant un effet pharmacologique peut déclencher une apparition soudaine de symptômes de sevrage prononcés et intenses.</li> <li>• Étant donné que la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu, l'administration concomitante d'un antagoniste des opioïdes, comme la naltrexone, peut réduire ou bloquer complètement les effets d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE.</li> </ul>   |
| <b>Inhibiteurs du CYP3A4</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients recevant de la buprénorphine doivent être surveillés de près et pourraient avoir besoin qu'on réduise leur dose s'ils prennent de puissants inhibiteurs du CYP3A4 en concomitance. Lors d'une étude sur l'interaction entre la buprénorphine et le kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4), l'administration concomitante de ces deux agents a entraîné une augmentation de la C<sub>max</sub> et de l'ASC (aire sous la courbe) de la buprénorphine (de 50 % et 70 %, respectivement) et, dans une moindre mesure, de la norbuprénorphine. Les inhibiteurs de la protéase, les macrolides et les antifongiques azolés sont quelques exemples d'inhibiteurs du CYP3A4.</li> </ul>   |
| <b>Inducteurs du CYP3A4</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et de buprénorphine peut diminuer les concentrations plasmatiques de cette dernière, ce qui peut donner lieu à un traitement insuffisant de la dépendance aux opioïdes par la buprénorphine. Il est recommandé de suivre de près les patients qui</li> </ul>   |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
|                                  | reçoivent ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE en cas d'administration concomitante d'un inducteur du CYP3A4 (p. ex. phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) et au besoin, d'ajuster la dose de buprénorphine ou de l'inducteur du CYP3A4 en conséquence.   |
| <b>Syndrome sérotoninergique</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration concomitante de l'association buprénorphine/naloxone et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine, peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, affection susceptible de menacer le pronostic vital.</li> </ul> |

## Points à considérer avant la mise en route du traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE

### Consentement éclairé

Il est important d'informer les patients de toutes les options thérapeutiques auxquelles ils peuvent avoir recours pour le traitement de la dépendance aux opioïdes<sup>1</sup>. Ils doivent être informés du fait qu'en ce qui concerne la fidélité au traitement et la réduction de l'usage de drogues illicites et de l'injection de substances, les preuves montrent que le traitement d'entretien est supérieur à toutes les autres formes de désintoxication<sup>1</sup>. Parmi les autres options pour le traitement de la dépendance aux opioïdes à évaluer avec le patient, citons<sup>1</sup> :

- la désintoxication médicale
- les programmes de traitement psychologique
- le traitement par agonistes des opioïdes

### Préparation préalable à la mise en route du traitement

Une fois que le patient a donné son consentement éclairé, il est important d'examiner les étapes à suivre pour le préparer au traitement d'induction par l'association buprénorphine/naloxone (tableau 7).

**Tableau 7 – Étapes préalables à l'induction par l'association buprénorphine/naloxone<sup>1</sup>**

- Vérifier l'absence de contre-indication à la buprénorphine/naloxone
- En cas de dépendance active importante à l'alcool ou aux benzodiazépines, stabiliser d'abord le patient avant de mettre en route le traitement par la buprénorphine/naloxone.
- Effectuer un dépistage urinaire d'opioïdes. L'interprétation du test doit donner un résultat positif. Le test initial doit rechercher la présence de méthadone et de buprénorphine.
- Le patient peut se rendre au cabinet et en repartir en toute sécurité sans avoir à conduire le jour de l'induction et ne doit pas faire usage de machinerie lourde.
- Une entente de traitement écrite entre le patient et le médecin est recommandée.

### Mise en route du traitement

L'autorisation et la formation requises pour administrer ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peuvent varier en fonction de la province ou du territoire où exerce le médecin. Avant de mettre le traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE en route, tout médecin devrait s'informer auprès de l'organisme réglementaire de la province ou du territoire où il exerce<sup>1</sup>.

## **Administration**

Les comprimés sublinguaux ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doivent être conservés sous la langue jusqu'à dissolution complète, ce qui prend habituellement de 2 à 10 minutes. Si la dose optimale nécessite la prise de plusieurs comprimés, le patient peut placer tous les comprimés à la fois sous sa langue, ou encore le faire en deux temps, et placer la deuxième portion sous la langue tout de suite après que la première s'est dissoute<sup>2</sup>.

Le patient ne doit pas avaler les comprimés, ni boire ou manger jusqu'à ce que les comprimés soient entièrement dissous.

ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doit être administré de manière quotidienne sous la surveillance d'un professionnel de la santé jusqu'à ce que le patient ait acquis une stabilité clinique suffisante et qu'il puisse conserver en lieu sûr les doses apportées à la maison<sup>2</sup>.

## **Précautions à prendre avant l'induction**

Avant l'induction du traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE, on doit prendre en considération le type de dépendance en cause (p. ex. opioïde à courte ou à longue durée d'action), le temps écoulé depuis la prise de la dernière dose d'opioïde et le degré de dépendance aux opioïdes. Afin d'éviter de précipiter un syndrome de sevrage, l'induction par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE ne doit être entreprise qu'en présence de signes objectifs clairs de sevrage<sup>2</sup>.

Dans le cas des patients ayant une dépendance à l'héroïne ou à des opioïdes à courte durée d'action, la première dose d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doit être administrée au moment où surviennent des signes objectifs de sevrage, mais plus de 6 heures (12 de préférence) après que le patient a pris sa dernière dose d'opioïde. Dans le cas des produits à libération retardée, cet intervalle devrait être de 12 à 24 heures (24 de préférence)<sup>1</sup>. Un score  $\geq 13$  à l'échelle COWS (Clinical Opiate Withdrawal Scale) peut servir de point de référence utile pour l'évaluation<sup>1,2</sup>.

Avant que le traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE ne débute, la dose d'entretien de méthadone doit être réduite à la plus faible dose quotidienne que le patient peut tolérer. La première dose d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE ne doit être administrée qu'au moment où surviennent des signes objectifs de sevrage (p. ex. lorsque le score de COWS a atteint  $\geq 13$ ), en général 24 heures au moins après la dernière dose de méthadone, la demi-vie de celle-ci étant particulièrement longue<sup>2</sup>.

On recommande d'effectuer une exploration fonctionnelle hépatique de base avant d'amorcer le traitement, et de documenter l'état sérologique du patient quant à l'infection par le virus de l'hépatite. On recommande également de surveiller la fonction hépatique à intervalles réguliers<sup>2</sup>.

## **Induction**

La dose de départ recommandée est de 4 à 8 mg d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE le jour 1, commençant par une dose initiale de 4 mg et suivie s'il le faut par une dose additionnelle de 4 mg, selon les besoins individuels du patient. La dose totale cible suggérée pour le traitement le jour 1 se situe entre 8 et 12 mg. Afin de s'assurer que le comprimé soit bien sous la langue et de pouvoir juger si, d'après la réponse du patient, l'ajustement posologique en fonction de l'effet clinique est satisfaisant, on recommande de surveiller le patient de plus près lors de la phase initiale du traitement<sup>2</sup>.

## **Ajustement posologique**

Une fois le traitement d'induction en route, on doit s'employer à déterminer rapidement une dose d'entretien adéquate stable, en ajustant la posologie de manière à obtenir l'effet clinique désiré. À cet effet, la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient sert d'assise à l'ajustement posologique — par paliers de 2 à 8 mg à la hausse ou à la baisse — destiné à atteindre une dose de buprénorphine adéquate pour supprimer les symptômes de sevrage d'opioïdes sans que le patient n'abandonne le traitement<sup>2</sup>.

Chez la plupart des patients, l'administration quotidienne d'une dose d'entretien de 12 à 16 mg d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE donne des résultats cliniques satisfaisants. La dose quotidienne unique ne doit pas dépasser 24 mg<sup>2</sup>. La dose d'entretien optimale est celle qui évite au patient de ressentir des symptômes de sevrage pendant la totalité des 24 heures de l'intervalle posologique sans induire d'intoxication ni de sédation<sup>1</sup>. La dose d'entretien a également toutes les chances de réduire les envies irrésistibles<sup>1</sup>.

Durant le traitement d'entretien, les besoins changeants du patient peuvent commander une modification périodique de la dose d'entretien, afin de la stabiliser de nouveau<sup>2</sup>.

## **Administration non quotidienne**

Suivant la réussite du traitement d'induction et une fois que le patient reçoit une dose stable, la fréquence d'administration d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut être réduite à la prise un jour sur deux du double de la dose ajustée en fonction des besoins du patient. Par exemple, le patient qui reçoit une dose quotidienne stable de 8 mg/jour pourrait recevoir 16 mg tous les deux jours et aucun médicament les autres jours. Cependant, la dose administrée au cours d'une même journée ne doit pas dépasser 24 mg<sup>2</sup>.

Dans certains cas, moyennant la réussite du traitement d'induction et une fois que le patient reçoit une dose stable, la fréquence d'administration d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut être réduite à 3 fois par semaine (p. ex. le lundi, le mercredi et le vendredi). La dose du lundi et celle du mercredi doivent correspondre au double de la dose quotidienne ajustée selon les besoins du patient, et la dose du vendredi, au triple de celle-ci. Aucune dose du médicament n'est administrée les autres jours. La dose administrée chaque jour ne doit cependant pas dépasser 24 mg. Par conséquent, les patients qui ont besoin d'une dose quotidienne > 8 mg/jour pourraient trouver que pour ce schéma posologique ne leur convient pas<sup>2</sup>.

Les patients présentant une dépendance concomitante à l'alcool ou à d'autres substances agissant sur le SNC ne doivent pas recevoir de doses majorées comme dans le cas du schéma posologique d'administration non quotidienne supervisée. Les patients qui font occasionnellement usage de médicaments non opioïdes doivent être surveillés de près, et tous les patients qui reçoivent leur dose moins d'une fois par jour doivent être surveillés pendant au moins 1,5 heure après avoir reçu la première administration des doses multiples lors de l'amorce du schéma d'administration non quotidienne<sup>2</sup>.

## **Réduction de la posologie et interruption du traitement (sevrage sous supervision médicale)**

La décision de cesser le traitement par ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE doit s'inscrire dans un plan thérapeutique global. Pour éviter l'apparition de symptômes de sevrage et le risque que le patient ne se remette à consommer des drogues illicites, la dose d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut, dans les cas favorables, être réduite progressivement jusqu'à ce que le traitement puisse être interrompu. La décision de mettre progressivement fin au traitement doit être prise par le médecin prescripteur, le patient et l'équipe de soutien/conseiller. Le risque de rechute consécutif au sevrage du médicament doit être pris en considération<sup>2</sup>.

### Surveillance clinique

L'administration doit être supervisée au début du traitement, puis, progressivement, lorsque la stabilité clinique du patient l'autorise, ce dernier peut prendre le médicament seul. Lors de la phase initiale du traitement, on recommande de surveiller le patient de plus près, afin de s'assurer que le comprimé soit bien sous la langue et de pouvoir juger si, d'après la réponse du patient, l'ajustement posologique en fonction de l'effet clinique est satisfaisant<sup>2</sup>.

Au fur et à mesure de sa stabilisation, le patient peut être évalué à intervalles plus espacés, en fonction de sa fidélité au traitement, de sa progression globale et de l'efficacité du plan de traitement. On recommande en outre que la quantité de médicament prescrite pour administration non supervisée soit déterminée en fonction de la fréquence des visites du patient et de sa capacité à gérer une provision de médicament pour usage à domicile<sup>2</sup>.

### Traitement à domicile

L'administration de l'association buprénorphine/naloxone à domicile peut augmenter l'autonomie du patient et lui permettre de jouir de plus de souplesse dans ses activités quotidiennes<sup>1</sup>. Les lignes directrices définissent trois catégories de patients sous traitement par l'association buprénorphine/naloxone (tableau 8)<sup>1</sup>.

**Tableau 8 – Catégories de patients sous traitement d'induction récent par l'association buprénorphine/naloxone<sup>1</sup>**

| Catégorie 1   | Catégorie 2   | Catégorie 3  |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients cliniquement instables à un point tel, que le traitement à domicile n'est initialement pas envisageable, même les fins de semaine et les jours fériés. Il s'agit, par exemple, des patients qui sont dans les cas suivants :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ injection récente</li> <li>○ suicidalité récente</li> <li>○ troubles cognitifs</li> <li>○ logement instable</li> <li>○ utilisation actuelle d'opioïdes</li> <li>○ autre dépendance</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients dont le degré de stabilité clinique autorise un traitement à domicile initial les fins de semaines et les jours fériés au cours des deux premiers mois du programme. Il s'agit, par exemple, des patients qui ne sont dans aucun des cas de la catégorie précédente.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients dont le degré de stabilité clinique autorise un traitement à domicile plus étendu, ne se limitant pas aux seuls fins de semaines et jours fériés, au cours des deux premiers mois du programme. Il s'agit, par exemple, des patients qui sont dans les cas suivants :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stabilité clinique supérieure à celle décrite dans la catégorie 2</li> <li>○ dépendance concernant surtout les</li> </ul> </li> </ul> |

|                                  |  |  |
|----------------------------------|--|--|
| active à l'alcool ou aux drogues |  | opioïdes d'ordonnance prescrit par un seul médecin <ul style="list-style-type: none"> <li>○ comportement stable au cabinet et dans la pharmacie</li> <li>○ absence de symptômes psychiatriques graves</li> <li>○ situation sociale particulièrement stable</li> <li>○ travail et/ou responsabilités familiales tels, que la nécessité de prendre de nombreuses doses sous surveillance constitue une contrainte trop grande susceptible de conduire à l'abandon du traitement</li> </ul> |
|----------------------------------|--|--|

### Dose oubliée

L'oubli de doses est notable, car il peut contribuer à une perte de la tolérance à la buprénorphine. Plus le patient oublie de doses, plus la tolérance diminue. Il faut réévaluer les patients qui recommencent à prendre ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE après un oubli, afin de s'assurer que la dose soit appropriée. En effet, il est possible qu'il faille ramener la dose de reprise à la dose d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE utilisée lors du traitement d'induction<sup>2</sup>.

Selon les lignes directrices, le patient qui a omis de prendre sa dose de buprénorphine/naloxone pendant cinq jours ou moins peut reprendre le traitement à la même dose que précédemment<sup>1</sup>. Par contre, si l'omission a duré six jours ou plus, une réduction de la dose sera nécessaire à la reprise du traitement, afin de réduire le risque de surdosage<sup>1</sup>.

En raison du risque de précipitation d'un syndrome de sevrage, les patients qui ont recommencé à prendre des agonistes purs doivent être avertis de suspendre la reprise d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE jusqu'à ce qu'ils soient en état de sevrage d'opioïdes modéré.

### Informations additionnelles

Pour plus amples renseignements au sujet de l'association buprénorphine/naloxone, le médecin est invité à consulter les références suivantes :

- Handford C, Kahan M, Lester MD, Ordean A. Buprenorphine/Naloxone for Opioid Dependence: Clinical Practice Guideline. Toronto: Centre de toxicomanie et de santé mentale; 2012, en ligne sur le site Web du Collège des médecins et chirurgiens de l'Ontario au :

[https://www.cpso.on.ca/uploadedFiles/policies/guidelines/office/buprenorphine\\_naloxone\\_guidelines2011.pdf](https://www.cpso.on.ca/uploadedFiles/policies/guidelines/office/buprenorphine_naloxone_guidelines2011.pdf)

- Monographie d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE — renseignements importants sur les effets secondaires, les interactions médicamenteuses, la posologie et l'ajustement posologique. On peut également se procurer la monographie d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE en communiquant avec le service MedInfo de Teva Canada au : 1-800-268-4127 (option 3).

### Renseignements médicaux

Les professionnels de la santé qui ont des questions spécifiques au sujet d'ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peuvent communiquer avec nous au :

MedInfo

Affaires médicales

Teva Canada Innovation

1080 Beaver Hall Hill, bureau 1200

Montréal (Québec) H2Z 1S8

Téléphone sans frais : 1-800-268-4127 (option 3)

Courriel : DrugInfo@tevacanada.com

### Département de pharmacovigilance et directives concernant la déclaration d'effets indésirables

Toute réaction indésirable soupçonnée d'être associée à ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE peut être rapportée soit à Teva Canada Limited au 1-800-268-4127 (option 3), 1-877-777-9117 (français), télécopieur : 1-416-335-4472, soit au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 manières suivantes :

- En ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou par la poste au :

Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701E

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

## Références

1. Handford C, Kahan M, Lester MD, Ordean A. *Buprenorphine/Naloxone for Opioid Dependence: Clinical Practice Guideline*. Toronto: Centre de toxicomanie et de santé mentale; 2012.
2. Actavis Pharma Company. *ACT BUPRENORPHINE / NALOXONE*. Mississauga, Ontario: Actavis Pharma Company; 2018. [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00043970.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043970.PDF). Consultée le 8 décembre 2018.