

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NSUBOXONE^{MC}

buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine)
et
naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone)

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

Agoniste opioïde partiel
et
antagoniste opioïde

SUBOXONE est une marque de commerce de Reckitt
Benckiser Healthcare (R.-U.) Limited distribuée sous licence
au Canada par :

Date de préparation:
17 mai 2007

Schering-Plough Canada inc.
3535, route Transcanadienne
Pointe-Claire (Québec)
H9R 1B4

www.schering-plough.ca

Numéro de contrôle : 105065

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
PHARMACODÉPENDANCE ET TOXICOMANIE	18
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
STABILITÉ ET CONSERVATION	22
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	27
BIBLIOGRAPHIE.....	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

^NSUBOXONE^{MC}

**buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine)
et
naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone)**

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Sublinguale	Comprimés Buprénorphine dosée à 2 mg / naloxone dosée à 0,5 mg Buprénorphine dosée à 8 mg / naloxone dosée à 2 mg	lactose monohydraté <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

SUBOXONE (buprénorphine et naloxone) est indiqué pour :

- le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes chez les adultes.

Le but de l'intégration de la naloxone au médicament est de décourager l'usage inapproprié du médicament par voie intraveineuse.

Les patients traités par SUBOXONE doivent être suivis de près dans le cadre d'un programme global de désintoxication reposant sur une prise en charge médicale, sociale et psychologique de leur dépendance aux opioïdes.

Les comprimés sublinguaux SUBOXONE ne doivent être prescrits que par les médecins qui répondent aux critères suivants :

- i) avoir de l'expérience dans le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes;**
- ii) avoir suivi un programme agréé de formation sur SUBOXONE.**

Le programme de formation sur SUBOXONE est un programme de gestion des risques qui comporte quatre volets principaux permettant d'assurer l'emploi sûr et efficace du médicament dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique du patient:

- **formation des médecins prescripteurs sur l'emploi des comprimés sublinguaux SUBOXONE;**
- **tenue d'une liste de médecins ayant reçu cette formation sur SUBOXONE;**
- **supervision par un professionnel de la santé de l'administration quotidienne du médicament pour une période minimale de deux mois; la prise de doses sans supervision ne doit être envisagée qu'après une période de deux mois;**
- **la décision doit s'appuyer sur l'évaluation de la stabilité clinique du patient, du temps écoulé depuis le début de son traitement et de sa capacité à conserver SUBOXONE en lieu sûr; la prise de doses sans supervision doit faire l'objet d'une évaluation et d'un examen réguliers.**

Les médecins doivent s'abstenir de prescrire les comprimés sublinguaux SUBOXONE s'ils sont dans l'impossibilité de s'assurer que la prise du médicament se fera sous la supervision d'un professionnel de la santé tous les jours, sauf les fins de semaine et les jours fériés pour une période minimale de deux mois et jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et en mesure de conserver ses doses de SUBOXONE en lieu sûr (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les médecins peuvent obtenir de plus amples renseignements sur le programme de formation sur SUBOXONE en composant le numéro sans frais suivant : 1 800 463-5442.

Personnes âgées (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SUBOXONE n'ont pas été établies chez les adultes de plus de 65 ans, et il n'est donc pas recommandé d'utiliser le produit pour cette population de patients.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SUBOXONE n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans, et il n'est donc pas recommandé d'utiliser le produit pour cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

- Les comprimés sublinguaux SUBOXONE sont contre-indiqués chez les patients que l'on sait hypersensibles à la buprénorphine, à la naloxone ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition du médicament. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les comprimés sublinguaux SUBOXONE ne doivent pas être administrés aux femmes qui allaitent ni aux patients souffrant d'insuffisance respiratoire grave, d'insuffisance hépatique grave, d'intoxication alcoolique aiguë ou de delirium tremens.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions sérieuses

- **On a signalé des cas d'abus et de détournement de buprénorphine.**
- **Par conséquent, il convient de prendre toutes les mesures de sécurité nécessaires pour empêcher tout détournement des stocks de SUBOXONE.**
- **Les comprimés sublinguaux SUBOXONE doivent être remis aux patients tous les jours sous la supervision d'un professionnel de la santé pour une période minimale de deux mois et jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et en mesure de conserver ses doses de SUBOXONE en lieu sûr (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

Généralités

L'emploi des comprimés sublinguaux SUBOXONE est réservé au traitement de la dépendance aux opioïdes. Comme c'est le cas avec les autres médicaments de remplacement des opiacés, SUBOXONE doit être utilisé dans le cadre d'un programme global de désintoxication reposant sur une prise en charge médicale, sociale et psychologique du patient. La naloxone peut provoquer des symptômes de sevrage chez les utilisateurs d'opiacés. Elle a donc été incluse dans le médicament dans le but de décourager l'usage intraveineux inapproprié de ce dernier.

SUBOXONE doit être administré avec prudence chez les personnes âgées ou débilitées et chez celles qui présentent une insuffisance hépatique, respiratoire ou rénale grave, un myxœdème ou une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne (par ex. la maladie d'Addison), une hypotension, une dépression du SNC ou un coma, une psychose toxique, une hypertrophie de la prostate ou une sténose de l'urètre, une intoxication alcoolique aiguë, un *delirium tremens* ou une cyphoscoliose.

Le médecin doit prendre en considération le risque d'emploi abusif ou inapproprié du médicament (par ex. l'administration par voie intraveineuse), particulièrement en début de traitement. En raison du risque d'emploi abusif ou inapproprié, particulièrement au début du traitement, la supervision quotidienne de la prise de SUBOXONE s'impose au moins durant les deux premiers mois du traitement. La prise sans supervision de SUBOXONE peut être envisagée au cours de cette période si la supervision par un professionnel de la santé est impossible les fins de semaine et les jours fériés. Cette exception doit être justifiée par l'évaluation de la stabilité clinique du patient et de sa capacité à conserver ses doses de SUBOXONE en lieu sûr. Une fois que la posologie d'entretien du patient est déterminée, le médecin peut envisager un schéma posologique fondé sur une prise non quotidienne du médicament (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration non quotidienne).

Utilisation chez les patients traités en clinique externe

SUBOXONE peut altérer les facultés mentales et les aptitudes physiques nécessaires à l'accomplissement de tâches pouvant comporter un certain danger, comme la conduite d'un véhicule automobile ou l'utilisation de machines. On doit recommander aux patients de faire preuve de prudence quant à l'utilisation de machines pouvant être dangereuses, y compris un véhicule automobile, jusqu'à ce qu'ils soient suffisamment certains que le traitement par SUBOXONE ne diminue pas leur aptitude à entreprendre de telles activités. À l'instar des autres opioïdes, SUBOXONE peut provoquer une hypotension orthostatique chez les patients sur pied.

Abdomen aigu

Comme c'est le cas avec les autres agonistes des récepteurs μ des opioïdes, l'emploi de SUBOXONE peut compliquer le diagnostic d'abdomen aigu ou occulter l'évolution clinique de ce type d'affection.

Cardiovasculaire

SUBOXONE peut provoquer une hypotension orthostatique.

Dépendance/tolérance

SUBOXONE expose les patients à une pharmacodépendance aux opioïdes. Des cas de détournement de buprénorphine ont été signalés.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Étant donné que la buprénorphine est largement métabolisée par le foie, l'activité de SUBOXONE pourrait être amplifiée et(ou) prolongée chez les personnes qui présentent une dysfonction hépatique ou qui prennent des agents réputés pour diminuer la clairance hépatique.

Il a été démontré que la buprénorphine fait augmenter la pression intracholédocienne tout comme les autres opioïdes. Par conséquent, il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'un dysfonctionnement des voies biliaires.

Hépatite et atteinte hépatique

Des cas de cytololyse hépatique et d'hépatite ictérique ont été observés chez des toxicomanes recevant de la buprénorphine. On recommande de procéder à un bilan biologique et étiologique si l'on soupçonne une atteinte hépatique. Selon le cas, on doit interrompre le traitement graduellement afin de prévenir l'apparition de symptômes de sevrage et instaurer une surveillance étroite du patient.

Des cas d'atteintes hépatiques aiguës ont également été signalés dans un contexte d'usage inapproprié, particulièrement par voie intraveineuse. Ces atteintes hépatiques ont surtout été observées chez les patients prenant de fortes doses et peuvent être favorisées par des infections virales, notamment l'hépatite C chronique, ainsi que l'alcoolisme, l'anorexie et l'emploi concomitant de substances potentiellement hépatotoxiques.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité chronique ou aiguë à la buprénorphine ont été signalés aussi bien au cours des essais cliniques qu'après la commercialisation de ce médicament. Les signes et les symptômes les plus courants de ce type de réactions ont été les suivants : éruptions cutanées, urticaire et prurit. Des cas de bronchospasme, d'œdème de Quincke et de choc anaphylactique ont également été rapportés. Tout antécédent d'hypersensibilité à la buprénorphine, à la naloxone ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de SUBOXONE constitue une contre-indication à l'emploi de ce médicament.

Neurologique

Comme la buprénorphine est un analgésique opioïde, il peut atténuer une douleur d'origine pathologique.

Interaction avec d'autres dépresseurs du système nerveux central

Les patients qui reçoivent SUBOXONE en plus d'autres analgésiques narcotiques, d'anesthésiques généraux, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, de phénothiazines, d'autres antipsychotiques, sédatifs ou hypnotiques, ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool) peuvent manifester une dépression du SNC plus marquée. Lorsque l'on envisage d'avoir recours à ce type d'association médicamenteuse, il est particulièrement important de réduire la dose de l'un des agents, voire des deux, si nécessaire.

Traumatisme crânien et hypertension intracrânienne

Les comprimés sublinguaux SUBOXONE, comme d'autres opioïdes puissants, peuvent, par leur seule action, entraîner une élévation de la pression du liquide céphalorachidien et doivent donc être utilisés avec circonspection chez les patients souffrant d'un traumatisme crânien, de lésions intracrâniennes et dans d'autres circonstances où une hypertension intracrânienne est à craindre. SUBOXONE peut provoquer un myosis ainsi qu'une altération du degré de conscience du patient, ce qui peut nuire à l'examen de ce dernier.

Symptômes de sevrage des opiacés

SUBOXONE peut provoquer des symptômes de sevrage des opiacés s'il est administré à un toxicomane moins de 4 heures après sa dernière prise de stupéfiant (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes et son administration prolongée peut entraîner un état de dépendance semblable à celui qu'engendrent les opiacés, qui est caractérisé par un syndrome de sevrage lorsque l'on met fin abruptement au traitement ou que l'on diminue la dose trop rapidement. En revanche, le syndrome de sevrage est moins marqué que celui observé avec les agonistes complets et il peut être retardé.

Symptômes de sevrage chez les nouveau-nés

En France, on a signalé des cas de symptômes de sevrage chez des nouveau-nés dont la mère avait été traitée à la buprénorphine pendant sa grossesse. Ces symptômes de sevrage survenaient entre le premier et le huitième jour de vie des nouveau-nés, mais la plupart du temps dès le premier jour (69 %). Les manifestations signalées le plus souvent comprennent des pleurs anormaux, de l'agitation, une hypertonie, des tremblements et des convulsions. On a également noté une dépression respiratoire chez des nouveau-nés dont la mère avait été traitée à l'aide de fortes doses, même si ce n'était que durant une brève période pendant le troisième trimestre de sa grossesse.

Respiratoire

Dépression respiratoire

À l'instar des autres opioïdes puissants, SUBOXONE peut provoquer une dépression respiratoire significative sur le plan clinique. On a signalé des cas de décès imputable à une dépression respiratoire, surtout lorsque la buprénorphine avait été employée en association avec des benzodiazépines, ou à la suite de l'emploi concomitant de buprénorphine et d'autres agents déprimeurs comme l'alcool ou d'autres opioïdes. On doit mettre les patients en garde contre les dangers possibles de l'auto-administration intraveineuse de benzodiazépines ou d'autres agents déprimeurs pendant qu'ils sont traités par SUBOXONE, surtout s'il n'est pas employé adéquatement.

Il est possible que la naloxone ne parvienne pas à neutraliser la dépression respiratoire provoquée par la buprénorphine. Par conséquent, comme c'est le cas avec les autres opioïdes puissants, la prise en charge d'une surdose doit d'abord viser le rétablissement d'une ventilation appropriée par respiration assistée, si nécessaire.

SUBOXONE doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (par ex. maladie pulmonaire obstructive chronique, cœur pulmonaire, baisse de la réserve pulmonaire, hypoxie, hypercapnie ou dépression respiratoire préexistante), chez les personnes âgées et les patients débilisés. On doit faire particulièrement attention dans les cas où SUBOXONE doit être administré à des patients prenant ou ayant récemment pris des médicaments exerçant un effet déprimeur sur le SNC ou sur la respiration, comme c'est le cas durant la période qui suit immédiatement une intervention chirurgicale.

En cas de dépression respiratoire, on doit mettre en œuvre un traitement symptomatique après avoir prodigué les soins intensifs standards (voir la section SURDOSAGE).

Populations particulières

Femmes enceintes

Il existe très peu de données sur l'emploi de la buprénorphine et de la naloxone chez les femmes enceintes. Dans le cadre d'essais précliniques effectués chez la rate, toutes les doses de buprénorphine et de naloxone testées ont provoqué la mort de l'embryon. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi de SUBOXONE chez la femme enceinte. SUBOXONE ne doit être employé chez la femme enceinte que si les bienfaits possibles l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

La buprénorphine est excrétée dans le lait maternel; les femmes qui allaitent doivent donc cesser de le faire pendant qu'elles suivent un traitement par SUBOXONE. Par contre, il n'existe aucune donnée sur l'excrétion de la naloxone dans le lait maternel.

Enfants

L'emploi de SUBOXONE chez les patients âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandé, l'innocuité et l'efficacité de SUBOXONE chez les enfants n'ayant pas été établies.

Renseignements que les médecins doivent transmettre à leurs patients

Advenant qu'il ingère une surdose de médicament, le patient doit demander à ses proches d'avertir le médecin traitant ou le personnel de la salle d'urgence qu'il a une dépendance physique aux narcotiques et qu'il est traité par SUBOXONE.

Les patients doivent être informés qu'ils s'exposent à une surdose pouvant avoir des conséquences graves, voire mortelles, s'ils prennent des benzodiazépines, des sédatifs, des tranquillisants, des antidépresseurs ou de l'alcool en même temps que SUBOXONE.

SUBOXONE peut provoquer une somnolence qui peut être exacerbée par d'autres substances agissant sur le système nerveux central comme l'alcool, les tranquillisants et les sédatifs-hypnotiques. Par conséquent, les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule automobile ou font fonctionner des machines (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Si les patients prennent d'autres médicaments au moment de se faire prescrire SUBOXONE, ils doivent en informer leur médecin. Ils doivent également consulter leur médecin au sujet de tout autre médicament qui leur serait prescrit plus tard.

On doit conseiller aux patients de conserver SUBOXONE hors de la portée des enfants, afin d'éviter toute ingestion accidentelle.

Tout comme les autres opioïdes, SUBOXONE peut provoquer une hypotension orthostatique.

Les athlètes doivent être conscients que ce médicament peut entraîner un résultat positif aux contrôles antidopage.

Les études réalisées chez les animaux, de même que l'expérience clinique acquise avec ce médicament, révèlent que la buprénorphine peut engendrer une dépendance.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les événements indésirables liés au traitement les plus courants observés au cours des essais cliniques portant sur l'administration de SUBOXONE sont les symptômes associés au sevrage (par ex. la douleur abdominale, la diarrhée, les courbatures, l'anxiété et la transpiration).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Dans le cadre de l'essai clinique pivot (CR96/013 [essai à double insu] et CR96/014 [essai de prolongation ouvert]), des 472 patients qui ont été traités avec des comprimés sublinguaux contenant de la buprénorphine et de la naloxone, 334 ont reçu le traitement pendant 3 mois, 261 pendant plus de 6 mois et 100 pendant une période ayant pu atteindre un an. La dose la plus utilisée se chiffrait à 16 mg/jour. Les événements indésirables consécutifs au traitement signalés durant l'essai clinique pivot sur SUBOXONE ($\geq 1,0$ % des patients traités par SUBOXONE) figurent au tableau 1.

Tableau 1 – Événements indésirables consécutifs au traitement signalés au cours de l'essai clinique pivot sur SUBOXONE ($\geq 1,0$ % des patients traités par SUBOXONE)

	SUBOXONE n = 472
Cardiovasculaire	
Vasodilatation	29 (6,1 %)
Hypertension	17 (3,6 %)
Migraine	13 (2,8 %)
Dermatologique	
Transpiration	74 (15,7 %)
Éruptions cutanées	23 (4,9 %)
Prurit	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 %)
Digestif	
Constipation	115 (24,4 %)
Nausées	76 (16,1 %)
Vomissements	61 (12,9 %)
Diarrhée	50 (10,6 %)
Dyspepsie	45 (9,5 %)
Troubles dentaires	37 (7,8 %)
Fonction hépatique anormale	18 (3,8 %)
Anorexie	16 (3,4 %)
Nausées/Vomissements	13 (2,8 %)
Flatulences	11 (2,3 %)
Abcès parodontal	10 (2,1 %)
Troubles gastro-intestinaux	7 (1,5 %)
Ulcère buccal	6 (1,3 %)
Stomatite	5 (1,1 %)

Géni-to-urinaire	
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 %)
Hématologique et Lymphatique	
Anémie	7 (1,5 %)
Ecchymose	6 (1,3%)
Adénopathie	5 (1,1 %)
Métabolisme et Nutritionnelle	
Œdème périphérique	24 (5,1 %)
Perte pondérale	15 (3,2 %)
Hyperglycémie	5 (1,1 %)
Musculo-squelettique	
Myalgies	31 (6,6 %)
Arthralgie	20 (4,2 %)
Contractions musculaires dans les jambes	13 (2,8 %)
Troubles des articulations	9 (1,9 %)
Arthrite	5 (1,1 %)
Neurologique	
Insomnie	138 (29,2 %)
Dépression	70 (14,2 %)
Anxiété	65 (13,8 %)
Nervosité	42 (8,9 %)
Somnolence	40 (8,5 %)
Étourdissements	33 (7,0%)
Paresthésie	28 (5,9 %)
Agitation	10 (2,1 %)
Rêves anormaux	9 (1,9 %)
Toxicomanie	9 (1,9 %)
Hypertonie	9 (1,9 %)
Diminution de la libido	9 (1,9 %)
Tremblements	7 (1,5 %)
Pensée anormale	6 (1,3 %)
Organisme en entier	
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 %)
Douleur cervicale	12 (2,5 %)
Malaise	9 (1,9 %)
Réaction allergique	8 (1,7 %)

Œdème facial	8 (1,7 %)
Kyste	7 (1,5 %)
Infection virale	5 (1,1 %)
Rigidité cervicale	5 (1,1 %)
Respiratoire	
Rhinite	75 (15,9%)
Pharyngite	64 (13,6 %)
Augmentation de la toux	36 (7,6 %)
Asthme	21 (4,4 %)
Pneumonie	12 (2,5 %)
Troubles pulmonaires	10 (2,1 %)
Bronchite	9 (1,9 %)
Dyspnée	9 (1,9 %)
Troubles respiratoires	7 (1,5 %)
Sinusite	7 (1,5 %)
Bâillements	6 (1,3 %)
Augmentation des expectorations	5 (1,1 %)
Sensoriel	
Conjonctivite	14 (3,0 %)
Larmolement	14 (3,0 %)
Troubles visuels	8 (1,7 %)
Otalgie	8 (1,7 %)
Amblyopie	5 (1,1 %)

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans le cadre de cette étude sont conformes aux effets du sevrage des opioïdes ou aux effets des agonistes opioïdes. Bien qu'il ne soit pas possible de comparer les effets indésirables observés dans le cadre de différentes études en raison des diverses méthodologies utilisées et de populations différentes, les effets indésirables observés dans le cadre d'autres études sont de nature comparable.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (chez < 1 % des sujets)

Les événements indésirables peu courants consécutifs au traitement (< 1 %) observés au cours de l'essai pivot sur SUBOXONE sont énumérés ci-dessous.

Cardiovasculaire : angine de poitrine, bradycardie, électrocardiogramme anormal, hypotension, infarctus du myocarde, palpitations, phlébite, tachycardie, thrombophlébite (profonde), thrombose, troubles vasculaires et varicosités.

Dermatologique : alopecie, dermatite exfoliative, dermatite fongique, éruption maculopapulaire, éruption vésiculo-bulleuse, lichen dermatite, mélanome cutané, néoplasie cutanée, psoriasis, troubles capillaires, troubles cutanés et ulcères cutanés.

Digestif : augmentation des gamma glutamyl transpeptidases, caries dentaires, changement de couleur de la langue, colite, dysphagie, éructation, gastrite, gingivite, glossite, hématomèse, hémorragie gastrique ulcéreuse, hémorragie gingivale, hémorragie rectale, hépatite C, production accrue de salive, sécheresse buccale, stimulation de l'appétit, stomatite/ulcères, ténésme, troubles rectaux et ulcère gastroduodéal.

Endocrinien : fonction sexuelle anormale

Génito-urinaire : aménorrhée, douleur mammaire, douleur rénale, éjaculations anormales, fibrokystite mammaire, grossesse non intentionnelle, insuffisance urinaire, leucorrhée, mastite, ménorragie, métrorragie, mictions fréquentes, mictions impérieuses, néoplasie mammaire, néphrolithiase, orchite, résultat suspect au test de Papanicolaou, salpingite, troubles de la prostate, troubles menstruels, troubles testiculaires et urétrite.

Hématologique et lymphatique : anomalie leucocytaire, leucocytose, leucopénie, méthémoglobine, thrombocytémie et thrombocytopénie.

Métabolisme et nutrition : albuminurie, augmentation de la créatinine, augmentation de l'azote uréique du sang, augmentation d'alanine aminotransférase, augmentation des lactico-déshydrogénases, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation d'aspartate aminotransférase, déséquilibre électrolytique, gain pondéral, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypoglycémie, hypokaliémie et œdème.

Musculo-squelettique : bursite, douleur osseuse, myasthénie, spasmes généraux, ténosynovite et troubles tendineux.

Neurologique : amnésie, apathie, convulsions, dépersonnalisation, état euphorique, hallucinations, hyperkinésie, labilité émotionnelle, myosis, neuralgie, neuropathie, paralysie faciale, rétention urinaire, secousses musculaires, stupeur, troubles de la parole et vertige.

Organisme en entier : carcinome, cellulite, coup de chaleur, douleur à la cage thoracique, douleur au flanc, douleur pelvienne, douleur thoracique (substernale), frissons/fièvre, hernie, hostilité, hypothermie, infection fongique, infection parasitaire, néoplasie, photosensibilité, sensation ébrieuse, séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), surdosage et tentative de suicide.

Respiratoire : altération de la voix, emphysème, épistaxis, hémoptysie, hoquets, laryngite et trouble pleural.

Sensoriel : acouphène, douleur oculaire, lésion cornéenne, otite moyenne, surdité et troubles otiques.

Buprénorphine employée seule

La buprénorphine employée seule dans le traitement de la dépendance aux opioïdes a été associée aux symptômes suivants (> 1 %) : constipation, céphalées, insomnie, asthénie, somnolence, nausées et vomissements, perte de conscience et étourdissements, hypotension orthostatique et transpiration. D'autres effets indésirables (< 0,1 %) ont été associés à l'administration de buprénorphine en monothérapie. Ces effets sont :

- la dépression respiratoire (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- la nécrose hépatique et l'hépatite (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- les hallucinations.

Des cas de bronchospasmes, d'œdème angioneurotique et de choc anaphylactique ont également été signalés.

Dans les cas d'usage inapproprié par voie intraveineuse, des réactions locales, parfois septiques, et des cas d'hépatite aiguë potentiellement graves ont également été signalés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Chez les patients présentant une toxicomanie marquée, l'administration initiale de buprénorphine peut produire un effet de sevrage similaire à celui qu'entraîne la naloxone.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Alcool : SUBOXONE ne doit pas être pris avec des boissons alcoolisées ou des médicaments qui contiennent de l'alcool, car celui-ci intensifie l'effet sédatif de la buprénorphine.

Interactions médicament-médicament

On doit faire preuve de prudence lorsque l'on utilise SUBOXONE avec les agents ci-dessous.

- Benzodiazépines : cette association peut être fatale, car elle peut entraîner une dépression respiratoire d'origine centrale. Par conséquent, il faut envisager une réduction de la dose d'un médicament (ou des deux). À moins que le médecin la juge nécessaire, une telle association de médicaments doit être évitée parce qu'elle risque d'être utilisée de manière inappropriée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- On doit informer les patients des dangers que peut comporter l'auto-administration d'autres déprimeurs du SNC ou d'autres dérivés opioïdes (analgésiques et antitussifs), ainsi que de certains antidépresseurs, inhibiteurs sédatifs des récepteurs H₁, barbituriques, anxiolytiques (hormis les benzodiazépines), neuroleptiques, sans oublier la clonidine et les substances qui y sont apparentées. Ce type d'association amplifie l'effet dépressif sur le système nerveux central, ce qui rend dangereuses la conduite d'un véhicule automobile et l'utilisation de machines.

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : La prudence s'impose lorsque l'on utilise SUBOXONE avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase.
- Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450 : la buprénorphine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450. Il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on administre de la buprénorphine avec des médicaments connus pour leur effet inhibiteur sur l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450 (par ex. certains antifongiques appartenant à la famille des dérivés azolés, les inhibiteurs des protéases, les inhibiteurs calciques et les macrolides). L'emploi concomitant de SUBOXONE et d'inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450 (par ex. le ritonavir, l'indinavir, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, le diltiazem et la fluoxétine) peut faire grimper considérablement la concentration de buprénorphine dans le sang.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction de SUBOXONE avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction de SUBOXONE avec les herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament observés sur les épreuves de laboratoire

Aucune interaction de SUBOXONE avec les analyses de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes :

Il convient de prendre toutes les mesures de sécurité nécessaires pour empêcher tout détournement des stocks de SUBOXONE.

Les comprimés de SUBOXONE doivent être remis aux patients tous les jours sous la supervision d'un professionnel de la santé pour une période minimale de deux mois et jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et en mesure de conserver ses doses de SUBOXONE en lieu sûr.

SUBOXONE est indiqué dans le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes chez les adultes. La naloxone peut provoquer des symptômes de sevrage chez les utilisateurs d'opiacés. Elle a donc été incluse dans le médicament dans le but de décourager l'usage intraveineux inapproprié de ce dernier.

Les patients traités par SUBOXONE doivent être suivis de près dans le cadre d'un programme global de désintoxication reposant sur une prise en charge médicale, sociale et psychologique de leur dépendance aux opioïdes.

Les comprimés sublinguaux SUBOXONE ne doivent être prescrits que par les médecins qui répondent aux critères suivants :

- i) avoir de l'expérience dans le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes;**
- ii) avoir suivi un programme agréé de formation sur SUBOXONE.**

Le programme de formation sur SUBOXONE est un programme de gestion des risques qui comporte quatre volets principaux permettant d'assurer l'emploi sûr et efficace du médicament dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique du patient:

- formation des médecins prescripteurs sur l'emploi des comprimés sublinguaux SUBOXONE;**
- tenue d'une liste de médecins ayant reçu cette formation sur SUBOXONE;**
- supervision par un professionnel de la santé de l'administration quotidienne du médicament pour une période minimale de deux mois;**
- la prise de doses sans supervision ne doit être envisagée qu'après une période de deux mois, et la décision doit s'appuyer sur l'évaluation de la stabilité clinique du patient, du temps écoulé depuis le début de son traitement et de sa capacité à conserver SUBOXONE en lieu sûr; la prise de doses sans supervision doit faire l'objet d'une évaluation et d'un examen réguliers.**

Les médecins doivent s'abstenir de prescrire les comprimés sublinguaux SUBOXONE s'ils sont dans l'impossibilité de s'assurer que la prise du médicament se fera sous la supervision d'un professionnel de la santé tous les jours, sauf les fins de semaine et les jours fériés, pour une période minimale de deux mois et jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et en mesure de conserver ses doses de SUBOXONE en lieu sûr (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les médecins peuvent obtenir de plus amples renseignements sur les programmes de formation sur SUBOXONE en composant le numéro sans frais suivant : 1 800 463-5442.

Considérations posologiques

- Avant d'amorcer le traitement, on doit prendre en considération le type d'opiacé en cause (par ex. opiacé à action brève ou à action prolongée), le temps écoulé depuis la prise de la dernière dose d'opiacé et le degré de dépendance aux opiacés.
- Patients prenant de l'héroïne illicite (ou tout autre opiacé à action brève) :
Au moment d'amorcer le traitement, la dose de SUBOXONE doit être administrée au moins 4 heures après que le patient a pris sa dernière dose d'opiacé ou lorsque les premiers signes de sevrage des opiacés se font sentir.
- Patients prenant de la méthadone :
Avant l'instauration du traitement par SUBOXONE, la dose quotidienne de méthadone du patient doit au moins être réduite à 30 mg/jour. La première dose de SUBOXONE doit être administrée au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone ou, de préférence, lorsque les premiers signes de sevrage se manifestent. SUBOXONE peut précipiter l'apparition de symptômes de sevrage chez les patients dépendant de la méthadone.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Induction :

Au moment d'instaurer le traitement par SUBOXONE, le médecin doit être conscient du fait que la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes, susceptible de précipiter l'apparition du syndrome de sevrage chez les patients présentant une dépendance à ces substances.

La dose initiale recommandée est de 4 mg de SUBOXONE au jour 1. Une dose additionnelle de 4 mg peut être administrée en fonction des besoins du patient.

Entretien :

La dose de SUBOXONE doit être augmentée progressivement en fonction des besoins du patient et celle-ci ne doit pas dépasser 24 mg administrés en monodose quotidienne. La dose est ajustée en fonction des résultats de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient.

Au cours de l'instauration du traitement, la remise quotidienne des comprimés SUBOXONE s'impose, et ce, pour une période minimale de deux mois. Une fois la stabilisation clinique atteinte, la permission d'apporter des provisions de plus en plus importantes à la maison peut être octroyée.

Administration non quotidienne :

Suivant la réussite du traitement d'induction et une fois que le patient reçoit une dose stable, la fréquence d'administration de SUBOXONE 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 stabilisée à 8 mg/jour pourrait recevoir 16 mg tous les deux jours et aucun médicament les autres jours. Cependant, la dose administrée en une seule journée ne doit pas dépasser 24 mg.

Suivant la réussite du traitement d'induction et une fois que le patient reçoit une dose stable, la fréquence d'administration de SUBOXONE peut être réduite pour atteindre 3 fois par semaine (par ex. le lundi, le mercredi et le vendredi). La dose du lundi et celle du mercredi doivent correspondre au double de la dose quotidienne titrée individuellement, et la dose du vendredi, au triple de celle-ci. Aucune dose du médicament n'est administrée les autres jours. Or, la dose administrée chaque jour ne doit pas excéder 24 mg. Par conséquent, les patients qui nécessitent une dose quotidienne > 8 mg/jour ne seront peut-être pas de bons candidats pour ce schéma posologique.

Réduction de la posologie et interruption du traitement :

La décision de cesser le traitement par SUBOXONE doit s'inscrire dans un plan thérapeutique global. On a mis fin au traitement de façon parfois progressive, parfois abrupte, mais aucun essai comparatif n'a été réalisé dans le but de déterminer la meilleure méthode de réduction de la posologie. On recommande toutefois de mettre fin au traitement progressivement et de suivre de près le patient en raison du risque de rechute consécutif au sevrage du médicament.

Administration

Les comprimés sublinguaux SUBOXONE doivent être maintenus sous la langue jusqu'à dissolution complète, ce qui demande habituellement de 2 à 10 minutes. Si nécessaire, on peut placer plus d'un comprimé à la fois sous la langue (par ex. 2 comprimés dosés à 8 mg de façon à obtenir une dose totale de 16 mg).

PHARMACODÉPENDANCE ET TOXICOMANIE

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes et son administration prolongée peut entraîner un état de dépendance semblable à celui qu'engendrent les opiacés, qui est caractérisé par des symptômes de sevrage lorsque l'on met fin abruptement au traitement ou que l'on diminue la dose trop rapidement. En revanche, le syndrome de sevrage est moins marqué qu'avec les agonistes complets et il peut être retardé (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On a signalé des cas d'abus et de détournement de buprénorphine par des opiomanes (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

SURDOSAGE

Manifestations : Les manifestations d'une surdose aiguë comprennent un myosis extrême, la sédation, l'hypotension, la dépression respiratoire et la mort.

Traitement : Les fonctions respiratoire et cardiaque du patient doivent être surveillées de près. Si le patient vomit, on doit veiller à ce qu'il n'aspire pas ses vomissures. Advenant une dépression respiratoire ou cardiaque, il faut immédiatement rétablir les voies respiratoires et assurer une ventilation assistée ou contrôlée. De l'oxygène, un soluté intraveineux et des vasopresseurs doivent être administrés au besoin et toute autre mesure de soutien pertinente doit être prise.

Advenant un surdosage, la première intervention doit viser le rétablissement d'une ventilation adéquate par voie mécanique, au besoin. Il est possible que la naloxone ne puisse neutraliser une dépression respiratoire causée par la buprénorphine.

Des doses élevées de chlorhydrate de naloxone, à savoir de 10 à 35 mg/70 kg de masse corporelle, peuvent être d'un secours limité dans la prise en charge d'un surdosage de buprénorphine.

En outre, on doit prendre en considération la longue durée d'action de SUBOXONE au moment de fixer la durée du traitement nécessaire pour renverser les effets du surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes et un antagoniste des récepteurs κ des opioïdes.

La naloxone est un antagoniste des récepteurs μ des opioïdes. En raison du métabolisme de premier passage important et de la faible biodisponibilité sublinguale de la naloxone, l'administration orale ou sublinguale de cette substance n'entraîne pas d'effet pharmacologique décelable. Cependant, la naloxone contenue dans SUBOXONE est un antagoniste des récepteurs opioïdes, et son administration par voie intraveineuse aux personnes dépendantes aux opioïdes provoque des symptômes de sevrage, ce qui décourage l'injection du médicament.

Effets subjectifs

La comparaison de la buprénorphine à des agonistes complets, tels que la méthadone et l'hydromorphone, porte à croire que ce médicament, lorsqu'il est administré par voie sublinguale, produit des effets agonistes similaires aux effets typiques des opiacés qui sont toutefois limités par un plafonnement.

Une dose de 16 mg de buprénorphine exerce des effets agonistes opioïdes similaires à ceux produits par 4 mg d'hydromorphone administrée par voie intramusculaire et équivalents à ceux obtenus avec 30 mg environ de morphine administrée par voie intramusculaire.

Des effets de plafonnement propres aux agonistes opioïdes ont aussi été observés dans le cadre d'une étude clinique réalisée à double insu avec groupes parallèles, au cours de laquelle on a comparé plusieurs doses uniques d'une solution de buprénorphine administrée par voie sublinguale – soit 1, 2, 4, 8, 16 et 32 mg (ce qui correspond à des doses d'environ 1,5, 3, 6, 12, 24 et 48 mg respectivement, en comprimés) – à des doses de méthadone administrées par voie orale (15, 30, 45 et 60 mg) et à un placebo. Les doses ont été administrées en ordre croissant et à intervalles d'une semaine au moins à 16 hommes ayant déjà pris des opioïdes, mais ne présentant pas de dépendance à l'égard de ces substances. Les deux médicaments ont produit des effets agonistes typiques des opioïdes. Chaque fois que l'on a noté un effet quelconque des médicaments sur l'un des paramètres évalués, on a remarqué, dans le cas de la buprénorphine, que cet effet était proportionnel à la dose et qu'il cessait d'augmenter à une certaine dose. En revanche, la dose la plus forte de méthadone (60 mg) a toujours produit les effets les plus marqués.

Effets physiologiques

Après avoir administré des doses de 2, 4, 8, 12 et 16 mg de buprénorphine par voie intraveineuse ou une dose de 12 mg de ce même médicament par voie sublinguale à des sujets ne présentant pas de dépendance à l'égard des opioïdes, on n'a constaté, comparativement au placebo et avec le temps, aucune différence significative sur le plan statistique entre les divers groupes de sujets pour ce qui était de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la saturation en oxygène et de la température de la peau. La pression artérielle systolique des sujets auxquels on avait administré 8 mg de buprénorphine par voie intraveineuse était plus élevée que celle des sujets ayant reçu le placebo. Les effets minimaux et maximaux obtenus

étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Les sujets réagissaient lorsque l'on s'adressait à eux à voix basse et ils répondaient aux sollicitations des ordinateurs. Certains sujets se sont montrés irritables, mais aucun autre changement n'a été observé.

On a comparé les effets sur la respiration d'une solution de buprénorphine administrée par voie sublinguale (dosée à 1, 2, 4, 8, 16 et 32 mg) à ceux exercés par de la méthadone administrée par voie orale (dosée à 15, 30, 45 et 60 mg) à des volontaires masculins en santé ayant déjà pris des opioïdes mais ne présentant pas de dépendance à l'égard de ces substances. On a plus fréquemment noté une hypoventilation ne nécessitant pas d'intervention mécanique chez les sujets qui avaient reçu par voie sublinguale les solutions de buprénorphine dosées à 4 mg et plus (la solution dosée à 4 mg se compare à un comprimé dosé à 6 mg environ) que chez ceux qui avaient reçu de la méthadone. Les deux médicaments ont entraîné une diminution semblable de la saturation en oxygène.

Effets de la naloxone

La naloxone n'a aucun effet significatif sur le plan clinique lorsqu'elle est administrée par voie sublinguale, laquelle produit des concentrations plasmatiques qui demeurent faibles et déclinent rapidement. SUBOXONE, lorsqu'il est administrée par voie sublinguale, même à une population dépendante aux opioïdes, est un agoniste reconnu des récepteurs des opioïdes. Par contre, lorsqu'elle est administrée par voie intramusculaire, l'association buprénorphine/naloxone a un effet antagoniste similaire à celui de la naloxone. Chez les patients suivant un traitement d'entretien à la méthadone et les patients héroïnomanes, l'administration par voie intraveineuse de l'association buprénorphine/naloxone entraîne des symptômes de sevrage et est donc perçue comme déplaisante et dysphorique. Chez les sujets stabilisés à la morphine, l'administration par voie intraveineuse de l'association buprénorphine/naloxone produit une action antagoniste et entraîne des symptômes de sevrage variant selon le ratio de la préparation : les symptômes de sevrage les plus intenses ont été associés aux ratios de 2:1 et de 4:1, et les moins intenses, à celui de 8:1. Les comprimés SUBOXONE contiennent de la buprénorphine et de la naloxone dosés selon un ratio de 4:1.

Pharmacocinétique

Buprénorphine

Absorption : Lorsqu'elle est prise par voie orale, la buprénorphine subit un métabolisme de premier passage hépatique par N-désalkylation et par glucuronocouplage dans l'intestin grêle. L'emploi de ce médicament par la voie orale est donc inefficace.

Après administration sublinguale, on a noté de grandes variations interindividuelles, mais peu de variations intra-individuelles quant à l'absorption de la buprénorphine. Les taux plasmatiques de buprénorphine augmentaient lorsque la dose administrée se situait entre 4 et 16 mg, cette augmentation n'étant toutefois pas directement proportionnelle à la dose. La C_{max} après administration de 4 mg de buprénorphine était, en moyenne, de 2,00 ng/mL; elle est passée à 2,65 ng/mL à la dose de 8 mg et à 4,42 ng/mL à celle de 16 mg. L'ASC_{0-∞} moyenne après administration de 4, 8 ou 16 mg de buprénorphine en comprimés sublinguaux était de 13,90, de 27,83 et de 44,16 (h x ng/mL) respectivement.

Distribution : La buprénorphine se lie aux protéines, surtout aux α -globulines et aux β -globulines, dans une proportion de 96 % environ.

Métabolisme : La buprénorphine est métabolisée par 14-N-désalkylation et par glucuroconjugaison de la molécule mère et du métabolite désalkylé. La voie de N-désalkylation est tributaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450. On considère la N-désalkylbuprénorphine (norbuprénorphine) comme un métabolite inactif.

Excrétion : La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugés (environ 70 %), le reste étant éliminé dans l'urine. Presque toute la buprénorphine et la norbuprénorphine retrouvée dans les fèces l'est sous forme libre (buprénorphine : 33 % sous forme libre et 5 % sous forme conjuguée; norbuprénorphine : 21 % sous forme libre et 2 % sous forme conjuguée). À l'inverse, la buprénorphine et la norbuprénorphine retrouvées dans l'urine le sont surtout sous forme conjuguée (buprénorphine : 1 % sous forme libre et 9,4 % sous forme conjuguée; norbuprénorphine : 2,7 % sous forme libre et 11 % sous forme conjuguée).

La demi-vie d'élimination globale de la buprénorphine plasmatique est, en moyenne, de 37 heures, quoique les taux plasmatiques de cette substance soient déjà très faibles 10 heures après son administration (la majeure partie de l'aire sous la courbe de la buprénorphine est saisie pendant les 10 premières heures qui suivent l'administration du médicament), ce qui indique que sa demi-vie pourrait être de plus courte durée, en réalité.

Naloxone

Absorption et distribution : Suivant l'administration par voie intraveineuse, la naloxone est rapidement distribuée (demi-vie de distribution ~ 4 minutes), et administrée par voie orale, la naloxone est à peine décelable dans le plasma. L'administration sublinguale de SUBOXONE, pour sa part, est à l'origine de concentrations plasmatiques faibles de naloxone qui déclinent rapidement.

Métabolisme : Le médicament est métabolisé par le foie, essentiellement par glucuroconjugaison.

Excrétion : Le médicament est éliminé dans les urines. La demi-vie d'élimination de naloxone est en moyenne de 1,3 heure.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : L'élimination hépatique joue un rôle relativement important (~ 70 %) dans la clairance générale de SUBOXONE et, par conséquent, l'action de la buprénorphine peut être prolongée chez les sujets dont la capacité de clairance hépatique est altérée. L'administration de doses initiales plus faibles de SUBOXONE et la titration prudente de la dose pourraient se révéler nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. SUBOXONE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : L'élimination rénale ne jouant qu'un rôle secondaire (~ 30 %) dans la clairance générale de SUBOXONE, l'état de la fonction rénale ne commande aucun ajustement de la dose, mais la prudence est de mise au moment de déterminer la dose à administrer aux sujets présentant une insuffisance rénale grave.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Lumière

Garder à l'abri de la lumière.

Humidité

Garder à l'abri de l'humidité.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SUBOXONE est offert sous forme de comprimés sublinguaux.

Comprimés à 2 mg/0,5 mg : Chaque comprimé blanc à blanc cassé, hexagonal et portant sur une face l'image d'une épée et, sur l'autre, les caractères « N2 », contient 2 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate) et 0,5 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté). Plaquettes alvéolées de 7 comprimés.

Comprimés à 8 mg/2 mg : Chaque comprimé blanc à blanc cassé, hexagonal et portant sur une face l'image d'une épée et, sur l'autre, les caractères « N8 », contient 8 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate) et 2 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté). Plaquettes alvéolées de 7 comprimés.

Les comprimés sublinguaux SUBOXONE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : acésulfame potassium, acide citrique anhydre, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, mannitol, arômes naturels de citron et de lime, povidone K30 et citrate de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

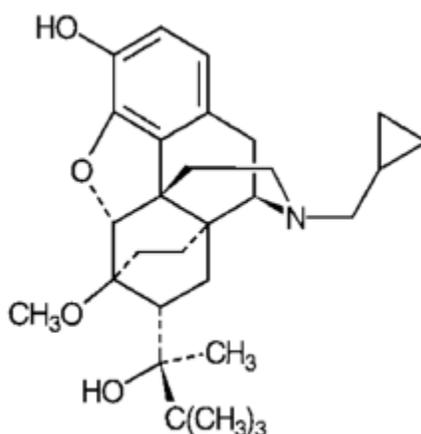
Buprénorphine

Dénomination commune : chlorhydrate de buprénorphine

Nom chimique : Chlorhydrate de 21-cyclopropyl-7 α -[(S)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-6,14-endo-éthano-6,7,8,14-tétrahydrooripavine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₉H₄₁NO₄•HCl; 504,1

Formule développée :



.HCl

Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre cristalline allant du blanc au blanc cassé.

Solubilité : Très peu soluble dans l'eau, franchement soluble dans le méthanol, soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

pKa : pK₁ = 8,42 ± 0,03
pK₂ = 9,83 ± 0,03

pH : de 4,0 à 6,0

Coefficients de partage : Log N (octanol/tampon phosphate-citrate; pH de 6,57) = 3,37
Log N (heptane/tampon phosphate-citrate; pH de 7,55) = 3,43

Point de fusion : 287 ± 2 °C, avec décomposition apparente.

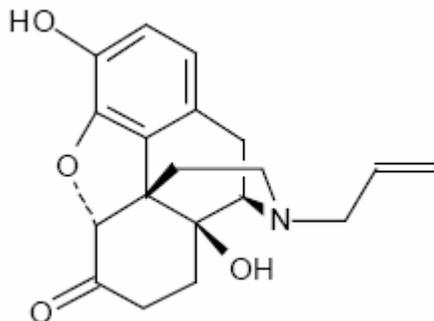
Naloxone

Dénomination commune : chlorhydrate de naloxone dihydraté

Nom chimique : chlorhydrate dihydraté de 17-allyl-4,5- α -époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$; 399.87

Formule développée :



HCl . 2H₂O

Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre allant du blanc au blanc cassé.

Solubilité : Soluble dans l'eau et dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther.

pKa : 7,94 à 20 °C

pH : de 2,5 à 3,5

Point de fusion : 200 à 205 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Renseignements démographiques et méthodologie des essais

Étude CR 96/013 + CR96/014 : Les données dont nous disposons au sujet de l'efficacité et de l'innocuité de l'association buprénorphine/naloxone proviennent principalement d'un essai clinique d'une durée de un an dans le cadre duquel une comparaison d'une durée de quatre semaines à répartition aléatoire et à double insu des comprimés de buprénorphine/naloxone, de buprénorphine et d'un placebo a été réalisée. Cet essai a été suivi d'une étude d'innocuité d'une durée de 48 semaines sur l'association buprénorphine/naloxone. Dans le cadre de l'essai multicentrique avec contrôle placebo et répartition aléatoire de 326 héroïnomanes ont reçu soit un placebo, soit de la buprénorphine à raison de 16 mg/jour, soit un traitement d'association composé de 16 mg de buprénorphine et de 4 mg de naloxone (comprimé renfermant les deux médicaments) par jour. Les sujets des groupes de traitement actifs ont reçu un comprimé de buprénorphine dosé à 8 mg la première journée, puis 2 comprimés de buprénorphine dosés à 8 mg (dose quotidienne totale de 16 mg) la deuxième journée. Ils ont ensuite continué à prendre une dose de 16 mg par jour pendant 4 semaines. La troisième journée, les sujets devant recevoir de la buprénorphine et de la naloxone ont commencé à prendre le comprimé qui renfermait les deux médicaments. Les sujets se rendaient tous les jours à la clinique (du lundi au vendredi) afin d'y recevoir leur médicament et pour permettre l'évaluation de l'efficacité du traitement. La prise du médicament à la maison était interdite, sauf pendant les fins de semaine et les jours fériés. Les sujets étaient vus en consultation privée pendant une heure chaque semaine et ils ont aussi assisté à une séance d'information sur le VIH.

Étude CR 88/130 : Cette étude a été réalisée à double insu, selon la technique du double placebo, auprès de groupes parallèles et avec répartition aléatoire de 162 sujets; elle visait à comparer une solution de buprénorphine dans de l'éthanol à de la méthadone. Pour ce faire, les sujets ont reçu de la buprénorphine sublinguale à raison de 8 mg/jour (ce qui correspond plus ou moins à une dose de 12 mg/jour de comprimés sublinguaux de buprénorphine ou de buprénorphine/naloxone) ou de la méthadone (à raison de 20 mg/jour et de 60 mg/jour) pendant la phase d'induction qui a duré de 3 à 10 jours, puis pendant la phase de stabilisation qui s'est étendue sur 16 semaines et, enfin, pendant la phase d'arrêt du traitement d'une durée de 7 semaines. La posologie de la buprénorphine a été ajustée de façon que la dose d'entretien soit atteinte dès le troisième jour, tandis que celle de la méthadone a été ajustée plus progressivement. Les doses d'entretien ont été administrées jusqu'à la semaine 17. Elles ont ensuite été réduites de 70 à 80 % par semaine de la semaine 18 à la semaine 24, puis elles ont été remplacées par un placebo durant les deux dernières semaines. Les sujets étaient vus en consultation privée et/ou en groupe toutes les semaines.

Résultats d'études

CR 96/013 + CR96/014 : L'objectif de la comparaison était d'évaluer l'efficacité de la buprénorphine et de l'association buprénorphine/naloxone comparativement au placebo. Le pourcentage d'échantillons d'urine prélevés trois fois par semaine exempts d'opiacés était plus important chez les sujets traités à la buprénorphine ou au moyen du comprimé associant les deux médicaments que chez ceux qui ont reçu le placebo.

CR88/130 : D'après le nombre de sujets ayant persévéré jusqu'à la fin du traitement et les échantillons d'urine exempts d'opiacés, ceux-ci ayant été recueillis trois fois par semaine, l'efficacité de la buprénorphine se situait dans la même tranche que celle de la méthadone dosée à 60 mg, mais sa supériorité n'a pas été démontrée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Buprénorphine

La buprénorphine agit comme un agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes pendant les tests de stimulations nociceptives et comme un antagoniste des récepteurs κ des opioïdes lorsque l'on provoque la diurèse à l'aide de brémazocine. C'est l'activité de la buprénorphine sur les récepteurs μ des opioïdes qui est à la base de son emploi dans le traitement de la dépendance.

Des études sur la fixation aux récepteurs effectuées sur le cerveau de rats et de cobayes ont révélé que la buprénorphine possède une affinité élevée et égale pour les sites récepteurs μ et κ , une affinité dix fois plus faible pour le sous-type δ et aucune affinité mesurable pour les récepteurs σ des opiacés. Les études *in vitro* ont révélé une activité intrinsèque faible aux récepteurs μ , très faible aux récepteurs δ et impossible à déceler aux récepteurs κ .

Contrairement à ce que l'on observe avec les agonistes partiels classiques, on obtient avec la buprénorphine une courbe dose-réponse biphasique aux divers tests de stimulations nociceptives et quant à ses effets sur les gaz sanguins, la motilité gastro-intestinale, le tracé électro-encéphalographique, la catalepsie et la fréquence respiratoire.

Au cours d'études *in vitro* ayant porté sur la fixation aux récepteurs et de tests réalisés sur des tissus isolés, la buprénorphine a montré qu'elle se dissocie lentement de ses récepteurs. La longue durée d'action biologique de la buprénorphine découle de la liaison très stable de cette dernière aux récepteurs des opioïdes. La naloxone parvient difficilement à la déloger de ses récepteurs.

On a obtenu des résultats négatifs lors d'études sur la dépendance directe réalisées chez le singe et le rat en ce qui a trait au sevrage provoqué tout simplement par l'arrêt du traitement ou par l'administration de naloxone. On a attribué la faible intensité des signes physiques de sevrage qui suivent un traitement prolongé par la buprénorphine à la très lente dissociation du complexe buprénorphine-récepteur et à sa faible activité intrinsèque sur les récepteurs μ .

Dans le cadre d'études ayant porté sur l'auto-administration chez le singe, l'effet de renforcement de la buprénorphine a été moins prononcé que celui d'autres analgésiques agonistes-antagonistes mixtes et l'auto-administration d'opioïdes et de cocaïne a considérablement diminué.

Naloxone

La naloxone est un antagoniste puissant des récepteurs μ et κ des opioïdes qui entraîne des symptômes de sevrage chez les sujets dépendants à ces substances.

La naloxone qui entre dans la composition du SUBOXONE (buprénorphine/naloxone) n'a aucun effet significatif sur le plan clinique lorsqu'elle est administrée par voie sublinguale en raison de son faible degré d'absorption par cette voie et de sa courte demi-vie comparativement à la buprénorphine. L'usage intraveineux de l'association buprénorphine/naloxone par des sujets présentant une dépendance aux opioïdes, par contre, a un effet antagoniste, ce qui entraîne des symptômes de sevrage dont l'ampleur est similaire à ceux que cause la naloxone.

TOXICOLOGIE

Aucun effet indésirable ne s'est manifesté de façon systématique au cours des études de toxicité à court terme, sauf un effet sédatif, qui est une conséquence directe de l'action pharmacologique de la préparation testée.

Les profils de toxicité de la buprénorphine et de l'association buprénorphine/naloxone chez les animaux après 28 jours d'exposition sont similaires dans la mesure où aucun effet systématique sur les organes cibles n'a été observé, même par suite de l'administration par voie orale de fortes doses.

La buprénorphine a fait l'objet d'études de toxicité et de cancérogénicité standards, qui n'ont révélé aucune preuve de toxicité ou de potentiel carcinogène général associé au traitement. Une hyperplasie minime à modérée du canal cholédoque, accompagnée d'une fibrose à proximité des voies biliaires, s'est manifestée chez le chien suivant 52 semaines d'administration de buprénorphine par voie orale à raison de 75 mg/kg/jour.

Aucun pouvoir mutagène n'a été associé à la combinaison (4:1) de chlorhydrate de buprénorphine et de chlorhydrate de naloxone lors du test d'Ames (mutagénèse des bactéries), et cette association ne s'est pas révélée clastogène après un test cytogénétique *in vitro* sur des lymphocytes humains ni après un test du micronoyau réalisé chez le rat.

Dans le cadre des études de reproduction sur l'association buprénorphine/naloxone réalisées chez le rat, la mortalité embryonnaire était liée à la toxicité maternelle à des doses de 10 mg/kg (voie orale) et de 30 mg/kg (voie intramusculaire) (ratio buprénorphine/naloxone de 1:1 à 10 mg/kg et de 3:2 à 30 mg/kg). La dose sans effet n'a pas encore été établie pour ce paramètre. Aucun effet toxique sur le développement n'a été observé chez les lapins à des doses toxiques pour la mère. Par ailleurs, aucune tératogénicité n'a été observée chez le rat ou le lapin. L'association buprénorphine/naloxone n'a fait l'objet d'aucune étude péri-postnatale. Cependant,

l'administration orale de fortes doses de buprénorphine chez la mère au cours de la période de gestation et de lactation a eu pour résultat des parturitions difficiles (possiblement attribuables à l'effet sédatif de la buprénorphine), des taux de mortalité élevés et un léger retard de développement à l'égard de certaines fonctions neurologiques (réflexe de redressement sur une surface et réflexe de sursaut) ont été observés chez le nouveau-né de la rate.

L'administration de l'association buprénorphine/naloxone dosée à 500 ppm ou plus dans l'alimentation du rat a entraîné une diminution de la fertilité traduite par des taux de conception réduits. L'administration d'une dose de 100 ppm (exposition estimée à environ 6 fois la dose sublinguale recommandée chez l'humain, qui est de 16 mg, calculé en mg/m²) n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité.

Des études sur le pouvoir cancérogène de l'association buprénorphine/naloxone dosée à 7, 30 ou 120 mg/kg/jour, soit des multiples d'exposition d'environ 3 à 75 fois la dose sublinguale quotidienne de 16 mg calculée en mg/m² recommandée chez l'humain, ont été menées chez le rat. Des augmentations statistiquement significatives de l'incidence d'adénomes bénins des cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) liées à la dose ont été observées dans tous les groupes étudiés.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMASS, L. et coll. « Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans », *Drug Alcohol Depend*, vol. 61, 2001, p. 173-181.
2. AITKENHEAD, A. R. et coll. « Pharmacokinetics of Intravenous Naloxone in Healthy Volunteers », *Anaesthesiology*, vol. 61, 1984, A381.
3. AMASS, L. et coll. « Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet », *Drug Alcohol Depend*, vol. 58, 2000, p. 143-152.
4. BELL, J. et coll. « A pilot study of buprenorphine - naloxone combination tablet (Suboxone[®]) in treatment of opioid dependence », *Drug Alcohol Rev*, vol. 23, 2004, p. 311-317.
5. FUDALA, P. J. et coll. « Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 50, 1998, p. 1-8.
6. FUDULA, P. J., J. H. Jaffe, E. M. Dax et coll. « Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II. Physiologic and behavioral effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 47, 1990, p. 525-534.

7. JOHNSON, R. E., T. Eissenberg, M. L. Stitzer et coll. « A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence », *Drug Alcohol Depend*, vol. 40, 1995, p. 17-25.
8. JOHNSON, R. E. et coll. « A controlled comparative trial of buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence », *JAMA*, vol. 267, 1992, p. 2750-2755.
9. LING, W., D. R. Wesson, C. Charuvastra et coll. « A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 53, 1996, p. 401-407.
10. MENDELSON, J, et coll. « Buprenorphine and naloxone combinations: The effects of three dose ratios in morphine-stabilized, opiate-dependent volunteers », *Psychopharmacology*, vol. 141, 1999, p. 37-46.
11. MENDELSON, J, et coll. « Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 60, 1996, p. 105-114.
12. PRESTON, K. L. et coll. « Effects of sublingually given naloxone in opioid dependent human volunteers », *Drug Alcohol Depend*, vol. 25, 1990, p. 27-34.
13. STOLLER, K. B. et coll. « Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans », *Psychopharmacology*, vol. 54, 2001, p. 230-242.
14. STRAIN, E. C. et coll. « Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers », *Psychopharmacology*, vol. 148, 2000, p. 374-383.
15. STRAIN, E. C., K. L. Preston, I. A. Liebson et coll. « Buprenorphine effects in methadone-maintained volunteers: effects at two hours after methadone », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 272, 1995, p. 628-638.
16. STRAIN, E. C., K. L. Preston, I. A. Liebson et coll. « Acute effects of buprenorphine, hydromorphone and naloxone in methadone-maintained volunteers », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 261, 1992, p. 985-993.
17. TRACQUI, A., C. Tournand et F. Flesch. « Buprenorphine poisoning in drug abusers on substitution therapy (29 non-fatal and 20 fatal cases) », *La Presse Médicale*, vol. 27, n° 12, 1998, p. 557-561.
18. WALSH, S. L., K. L. Preston, M. L. Stitzer et coll. « Clinical pharmacology of buprenorphine: Ceiling effects at high doses », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 55, 1994, p. 569-580.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^NSUBOXONE^{MC}

buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine)
et
naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté)

Veillez lire ce document attentivement avant d'entreprendre votre traitement par SUBOXONE. Il est important que vous le relisiez chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car de nouveaux renseignements auraient pu y être ajoutés. **Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SUBOXONE et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SUBOXONE.** Votre médecin et votre pharmacien sont les mieux placés pour vous fournir davantage de renseignements sur ce médicament. **Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

Les comprimés sublinguaux SUBOXONE (à placer sous la langue) servent au traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes qui s'inscrit dans le cadre d'un programme global de désintoxication reposant sur une prise en charge médicale, sociale et psychologique du patient. Le traitement s'adresse aux adultes (personnes de 18 ans et plus), qui doivent le suivre de leur plein gré. Seul un médecin qualifié peut prescrire SUBOXONE. La dose quotidienne de SUBOXONE doit être prise sous la supervision d'un professionnel de la santé pour une période minimale de deux mois et jusqu'à ce que vous soyez stable sur le plan clinique et en mesure de conserver en lieu sûr les doses de SUBOXONE que vous apportez à la maison.

SUBOXONE contient de la naloxone. Lorsque la naloxone est injectée, elle bloque les effets des médicaments et des drogues, comme la méthadone, l'héroïne et la morphine. La naloxone est ajoutée à SUBOXONE pour empêcher les gens de s'injecter (se piquer) la poudre contenue dans les comprimés. Si vous faites fondre les comprimés de SUBOXONE sous votre langue (voie sublinguale), tel que prescrit, la naloxone contenue dans le médicament ne devrait pas annuler l'effet du médicament. Toutefois, si vous vous injectez SUBOXONE, la naloxone risque de provoquer chez vous d'importants symptômes de sevrage.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas SUBOXONE :

- si vous êtes allergique à la buprénorphine, à la naloxone ou à tout autre ingrédient de ce produit (voir ci-dessous la liste complète des ingrédients non médicinaux);
- si vous souffrez d'un trouble respiratoire sérieux;
- si vous avez de sérieux problèmes de foie;
- si vous êtes alcoolique ou souffrez de *delirium tremens*;
- si vous allaitez un enfant.
- si vous êtes enceinte.

Les ingrédients médicinaux

la buprénorphine et la naloxone

Les ingrédients non médicinaux

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : acésulfame potassium, acide citrique anhydre, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, mannitol, arômes naturels de citron et de lime, polyvidone K30 et citrate de sodium.

La présentation

Comprimés de buprénorphine/naloxone dosés à 2 mg/0,5 mg ou à 8 mg/2 mg à prendre par voie sublinguale (en les plaçant sous la langue).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SUBOXONE si vous souffrez de l'un des problèmes de santé suivants :

- asthme, autres problèmes respiratoires ou pulmonaires;
- maladie du foie;
- problème au cerveau ou blessure récente à la tête;
- problème à la vésicule biliaire;
- problèmes aux glandes surrénales, comme la maladie d'Addison;
- fonctionnement insuffisant de la thyroïde (hypothyroïdie),
- baisse de la pression sanguine;
- si vous êtes un homme : problèmes urinaires (surtout liés à l'augmentation de volume de la prostate);
- difficulté à uriner;
- défaut de la colonne vertébrale vous empêchant de respirer normalement;
- problèmes psychologiques ou hallucinations graves (le fait de voir des choses ou d'entendre des sons qui n'existent pas);
- alcoolisme.

Qu'est-ce qui est le plus important de savoir à propos de SUBOXONE?

- **L'usage inapproprié de ce produit par injection peut provoquer des effets secondaires sérieux** comme une dépression respiratoire (très grande difficulté à respirer), des infections graves (qui peuvent causer des dommages importants à vos poumons et à votre cœur), ainsi que des abcès sur la peau, de l'inflammation et d'autres réactions cutanées. **Il ne faut pas utiliser SUBOXONE de façon inappropriée, car une surdose de ce médicament peut être mortelle**, surtout si SUBOXONE est pris avec des tranquillisants, des somnifères ou de l'alcool. Ce produit peut provoquer de la somnolence qui peut être aggravée par la consommation d'alcool ou la prise de médicaments contre l'anxiété. Suivez les instructions de votre médecin à la lettre si vous devez prendre SUBOXONE avec des médicaments contre la dépression ou l'anxiété.
- **Utilisez SUBOXONE seulement pour traiter la maladie pour laquelle il vous a été prescrit.** Ne prenez pas SUBOXONE si vous avez moins de 18 ans ou si votre médecin ne vous a pas prescrit ce médicament.
- **SUBOXONE peut engendrer** une pharmacodépendance. Cela signifie que vous pourriez éprouver des symptômes de sevrage si vous cessez de le prendre trop brusquement. SUBOXONE n'est pas un médicament que l'on prend à l'occasion, quand on en sent le besoin. Ce produit peut provoquer des symptômes de sevrage s'il est pris dans les quatre heures qui suivent la prise d'un narcotique (morphine, héroïne ou substance apparentée).
- **En situation d'urgence**, assurez-vous qu'un membre de votre famille pourra avertir le personnel de la salle d'urgence que vous êtes dépendant(e) des opioïdes (analgésiques narcotiques) et que vous suivez un traitement par SUBOXONE.
- Ce produit peut masquer la douleur causée par certaines maladies. N'oubliez pas d'informer votre médecin que vous prenez ce médicament.
- **Conduite automobile et utilisation de machines :** SUBOXONE peut provoquer de la somnolence. Ne conduisez pas de véhicule automobile et ne faites pas fonctionner de machines avant de savoir comment vous réagissez au médicament.

Grossesse ou allaitement :

Il n'est pas recommandé de prendre ce médicament pendant la grossesse. N'allaites pas votre enfant si vous prenez SUBOXONE.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez votre enfant, consultez toujours votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre quelque médicament que ce soit.

Contrôles antidopage réalisés pendant des épreuves sportives :

Les athlètes doivent être conscients que ce médicament, à cause de l'ingrédient actif qu'il contient, peut entraîner l'obtention de résultats positifs aux contrôles antidopage.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Les sédatifs, les médicaments contre l'anxiété ou la dépression et certains médicaments utilisés pour faire baisser la pression sanguine peuvent amplifier les effets de la buprénorphine sur le système nerveux central. C'est pourquoi l'emploi de ces médicaments doit être surveillé de près. Pour éviter toute interaction médicamenteuse (influence de l'effet d'un médicament sur celui d'un autre), assurez-vous d'informer votre médecin ou votre pharmacien de tous les autres médicaments que vous prenez.
- **Le fait de prendre ce médicament avec des benzodiazépines (médicaments utilisés pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil) peut entraîner une insuffisance respiratoire (incapacité de respirer) mortelle.** En effet, certaines personnes ont perdu la vie en raison d'une insuffisance respiratoire provoquée par une utilisation inappropriée de SUBOXONE ou parce qu'elles avaient pris ce médicament en même temps qu'une benzodiazépine. Pendant le traitement par SUBOXONE, ne prenez pas de benzodiazépines, à moins qu'elles n'aient été prescrites par votre médecin.
- **Ne prenez pas** de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool pendant votre traitement par SUBOXONE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les instructions de votre médecin à la lettre. Comme c'est le cas avec tous les autres narcotiques, l'emploi incorrect de SUBOXONE peut avoir des conséquences graves et même entraîner la mort.

Vous devriez informer les membres de votre famille que vous prenez les comprimés sublinguaux SUBOXONE pour traiter votre dépendance aux opioïdes.

Comment prendre ce médicament?

Placez sous votre langue le nombre de comprimés sublinguaux SUBOXONE que votre médecin vous a prescrit et laissez-les fondre, ce qui demande habituellement de 2 à 10 minutes. **Ne les avalez pas.**

La voie sublinguale (sous la langue) est la **seule** façon efficace de prendre ce médicament.

Posologie habituelle

Votre médecin déterminera quelle dose vous convient le mieux. Il est possible qu'il la change pendant votre traitement, d'après votre réponse au traitement. L'efficacité du traitement dépend de la dose administrée, ainsi que des aspects médicaux, psychologiques et sociaux du traitement.

À quelle fréquence doit-on le prendre?

Prenez la dose prescrite une fois par jour.

S'il vous faut prendre plus d'un comprimé pour obtenir la dose que votre médecin vous a prescrite, placez-les tous sous votre langue **en même temps** et laissez-les fondre.

Pendant combien de temps faut-il le prendre?

C'est votre médecin et vous qui déterminerez la durée de votre traitement.

Après un certain temps, et s'il constate que votre traitement est une réussite, votre médecin pourra réduire votre dose graduellement jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien plus faible. Si votre état le permet, et dans la mesure où vous serez sous étroite surveillance médicale, il sera possible de continuer à réduire peu à peu votre dose de SUBOXONE jusqu'à ce que vous cessiez complètement de le prendre. Cette décision est toutefois laissée à la discrétion de votre médecin et sera prise avec votre consentement.

N'apportez aucun changement à votre traitement et ne cessez pas de prendre votre médicament sans en avoir d'abord reçu l'accord de votre médecin traitant. **Vous risquez de souffrir de symptômes de sevrage en mettant brusquement fin à votre traitement.**

Surdose

Que faire en cas de surdose?

Rendez-vous immédiatement au service d'urgence le plus proche. **Informez-en votre médecin immédiatement.**

Dose oubliée

Que faire si une dose est oubliée?

Communiquez avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Quels sont les effets secondaires que peut provoquer le traitement par SUBOXONE?

Comme tous les autres médicaments, SUBOXONE peut provoquer des effets secondaires chez certaines personnes.

Téléphonez à votre médecin ou consultez un autre professionnel de la santé immédiatement si :

- vous pensez vous évanouir, si vous avez des étourdissements, si vous vous sentez confus(e) ou si vous présentez d'autres symptômes anormaux;
 - si vous respirez beaucoup plus lentement que d'habitude.
- Ces manifestations pourraient être des signes de surdosage ou d'un problème sérieux.

Après avoir pris votre première dose de SUBOXONE, il est possible que vous éprouviez certains des symptômes associés au sevrage des opiacés : maux de tête, douleur, maux de ventre, maux de dos, diarrhée, nausées, insomnie, écoulement nasal et transpiration. Les autres effets secondaires qui peuvent se manifester pendant le traitement sont les suivants : constipation, maux de tête, douleur, insomnie, fatigue, somnolence, nausées /vomissements, sensation d'évanouissement et étourdissements, baisse de la pression sanguine lorsqu'on se lève après avoir été couché ou assis, transpiration et maux de ventre.

Les symptômes suivants se sont déjà produits, quoique peu fréquemment : hallucinations, dépression respiratoire (très grande difficulté à respirer) et problèmes de foie. Certains patients qui suivaient ce traitement ont eu de graves problèmes de foie dont on ne connaît cependant pas la cause. Si vous manifestez les signes énoncés ci-après, informez-en votre médecin immédiatement pour que vous puissiez recevoir le traitement approprié :

- vous êtes épuisé(e) ou vous souffrez de démangeaisons intenses;
- votre peau ou le blanc de vos yeux semblent jaunâtres (jaunisse);
- votre urine est foncée;
- vos selles sont pâles;
- vous avez peu d'appétit depuis plusieurs jours ou même plus longtemps;
- vous avez mal au cœur (nausée);
- vous avez mal au ventre.

Votre médecin vous fera subir des analyses de sang pendant votre traitement par SUBOXONE afin de s'assurer que votre foie va bien.

SUBOXONE peut provoquer des réactions allergiques se traduisant par de la difficulté à respirer. Parmi les autres symptômes de réactions allergiques sérieuses, on trouve l'urticaire, l'enflure du visage, l'asthme (respiration sifflante) ou l'état de choc (absence de pression sanguine et perte de conscience). Téléphonez à un médecin immédiatement ou cherchez de l'aide d'urgence si vous éprouvez l'un de ces symptômes.

SUBOXONE peut créer une dépendance. Il est donc possible que vous ressentiez des symptômes de sevrage lorsque vous cesserez de prendre ce médicament. Vous risquez également d'abuser de SUBOXONE ou d'y devenir accoutumé(e) parce que ce médicament a été conçu pour traiter la dépendance à d'autres drogues.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	douleur thoracique		√	
	difficulté à respirer			√
	sentiment de dépression		√	
	urticaire		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
	démangeaisons	√		
	nausées	√		
	éruption cutanée		√	
	maux de ventre	√		
	enflure du visage			√
	respiration sifflante			√
Peu fréquent	convulsions			√
	urine foncée		√	
	baisse de pression sanguine		√	
	évanouissement		√	
	confusion		√	
	hallucination (voir des choses ou entendre des sons qui n'existent pas)		√	
	symptômes de d'hyperglycémie tels que la bouche sèche, l'accroissement de la faim, la soif et l'envie fréquente d'uriner		√	
	jaunisse (peau ou blanc des yeux jaunes)		√	
	selles pâles		√	
	perte d'appétit	√		
	symptôme d'hypoglycémie tels que la faiblesse, les étourdissements et la confusion		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de SUBOXONE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Précautions à prendre pour la conservation : Conservez SUBOXONE à la température ambiante (de 15 à 30 °C), dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et de l'humidité. **Gardez hors de la portée des enfants pour éviter toute ingestion accidentelle.**

N'utilisez pas ce produit après la date de péremption indiquée sur la boîte. Assurez-vous que l'emballage et son contenu ne portent aucun signe visible de détérioration.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire la mention à Santé Canada aux coordonnées ci-dessous.

**Téléphone (numéro sans frais) : 866 234-2345
Télécopieur (numéro sans frais) : 866 678-6789
Courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca**

**Courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, auprès du promoteur (Schering-Plough Canada inc.), en composant le 1 800 463-5442.

Schering-Plough Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : le 17 mai 2007