

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

©**NUBAIN**

(chlorhydrate de nalbuphine)

Pour Injection, 10 et 20 mg/mL

**Analgésique opioïde
Adjuvant pour l'anesthésie**

Sandoz Canada Inc.
145, Jules-Léger
Boucherville (Québec)
J4B 7K8

Date de révision : 25 août 2015

N° de contrôle: 183479

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	10
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	11
ESSAIS CLINIQUES	11
TOXICOLOGIE.....	12
RÉFÉRENCES.....	15
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	16

© NUBAIN

(chlorhydrate de nalbuphine)

Pour injection, 10 et 20 mg/ml

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse	Solution pour injection	chlorure de sodium (seulement pour 10 mg/mL), citrate de sodium dihydraté, acide citrique and et l'eau pour injection. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) est indiqué pour soulager la douleur d'intensité modérée à forte.

NUBAIN peut également être utilisé comme supplément à l'anesthésie chirurgicale, dans le cadre d'une analgésie pré-opératoire et dans le cadre de l'analgésie obstétrique pendant l'accouchement.

Pédiatrie (< 18 ans): Parce que l'expérience clinique chez l'enfant est limitée, l'administration de Nubain dans ce groupe d'âge n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) ne doit pas être administré aux patients hypersensibles au chlorhydrate de nalbuphine ou à tout autre de ses ingrédients (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

NUBAIN ne doit être administré en guise de complément à l'anesthésie chirurgicale que par des personnes spécialement formées à l'utilisation des anesthésies intraveineuses et à la gestion des effets respiratoires des opioïdes puissants.

On devrait pouvoir intuber le patient, utiliser un appareil de réanimation et administrer de la naloxone ou de l'oxygène en tout temps.

Infarctus du myocarde : Comme c'est le cas pour tous les analgésiques puissants, NUBAIN doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde qui ont des nausées ou des vomissements. Les études d'hémodynamique chez les patients souffrant de graves changements artérioscléreux du cœur révèlent que NUBAIN a des effets circulatoires similaires à ceux de la morphine, à savoir une diminution minimale de la consommation d'oxygène, de l'index cardiaque, de la pression diastolique du ventricule gauche et du travail du cœur.

Dépendance/tolérance

Dépendance : Il ne faudrait pas administrer NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) avant la désintoxication des patients qui présentent une dépendance physique aux opiacés, car cela risque de provoquer chez eux des symptômes de sevrage.

Selon les études menées chez l'homme sur le comportement, la substitution et l'assuétude directe, le risque d'abus de NUBAIN est faible. Par rapport aux médicaments qui ne sont pas à la fois agonistes et antagonistes, la nalbuphine présenterait moins de danger que la codéine ou le propoxyphène quant au risque d'abus. On a signalé peu de cas d'abus. L'abus ou l'utilisation inadéquate du NUBAIN peut entraîner une dépendance psychologique, une dépendance physique et de la tolérance. Il faudrait donc faire preuve de prudence si l'on prescrit ce médicament à des personnes présentant des problèmes d'instabilité émotionnelle ou des antécédents d'abus des opiacés. Il faudrait surveiller ces patients de près si l'on songe à administrer un traitement au long cours.

Il faudrait prendre soin d'éviter d'augmenter la posologie, car cela risque d'entraîner une dépendance physique chez les sujets sensibles.

Des symptômes de sevrage aux opiacés, c'est-à-dire crampes abdominales, nausées et vomissements, rhinorrhée, larmoiement, agitation, anxiété, hyperthermie et horripilation, ont été constatés lors de l'interruption brusque du traitement après un usage prolongé du médicament.

Dépendance aux opiacés : Les patients qui reçoivent des opiacés depuis longtemps peuvent présenter des symptômes de sevrage lorsqu'on leur administre NUBAIN. Si cela est nécessaire, les symptômes de sevrage aux narcotiques peuvent être contrôlés par la lente administration intraveineuse de petites quantités de morphine, jusqu'à ce que le patient soit soulagé.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Intervention chirurgicale sur les voies biliaires : NUBAIN peut provoquer un spasme du sphincter d'Oddi. Il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament pour l'analgésie chez les patients souffrant d'affections abdominales aiguës. Chez ce type de patients, il ne doit être utilisé pour une anesthésie que lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques possibles.

Neurologique

Lésions crâniennes et augmentation de la pression intracrânienne : L'effet dépressif respiratoire et la capacité qu'ont les analgésiques très puissants d'entraîner une élévation de la

pression du liquide céphalorachidien (par vasodilatation après rétention de CO₂) peuvent être nettement accrus en cas de lésions céphaliques, de lésions intracrâniennes ou d'élévation déjà existante de la pression intracrânienne. En outre, les analgésiques puissants peuvent produire des effets qui peuvent voiler l'évolution clinique des patients ayant subi un traumatisme crânien. Par conséquent, NUBAIN ne doit être administré dans ces circonstances qu'en cas de nécessité absolue, et avec d'extrêmes précautions.

Considérations périopératoires

Patients externes : NUBAIN peut amoindrir les facultés physiques ou mentales nécessaires à l'exécution de tâches pouvant se révéler dangereuses, telles que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machinerie. Les patients en consultation externe doivent être gardés en observation jusqu'à ce qu'ils soient correctement rétablis des effets du NUBAIN.

Rénal

Affaiblissement des fonctions rénales ou hépatiques : NUBAIN étant métabolisé dans le foie et éliminé par les reins, les patients souffrant de troubles hépatiques ou rénaux peuvent présenter des signes de surdosage même avec une dose normale. Chez ces personnes, NUBAIN doit être utilisé avec précaution et administré à doses réduites.

Respiratoire

Affaiblissement de la respiration : Avec la dose adulte habituelle de 10 mg / 70 kg, NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) peut entraîner une dépression respiratoire équivalente à celle que produit une dose équianalgésique de morphine. Contrairement à la morphine, l'augmentation de la dose de NUBAIN ne produit pas une aggravation considérable de la dépression respiratoire. La dépression respiratoire provoquée par NUBAIN peut être inversée par l'administration de chlorhydrate de naloxone si indiqué. NUBAIN doit être administré avec précaution à petites doses chez les patients atteints de troubles respiratoires (en raison, p. ex., de la prise d'un autre médicament, d'une urémie, d'un asthme bronchique, d'une infection grave, d'une cyanose ou d'obstructions respiratoires).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Les études sur la reproduction animale ne prédisant pas toujours quelle sera la réponse chez l'homme, la nalbuphine ne doit être administrée pendant la grossesse que si, de l'avis du médecin, les avantages potentiels l'emportent sur les risques possibles (voir TOXICOLOGIE, reproduction et tératologie).

Femmes donnant naissance : NUBAIN ne doit être administré durant le travail et l'accouchement que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques possibles. De plus, les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler toute dépression respiratoire, apnée, bradycardie et arythmie. NUBAIN peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Il doit être administré avec une très grande prudence aux femmes qui accouchent prématurément.

Il y a un transfert important, relativement rapide et variable de la nalbuphine dans le placenta : le rapport de la mère à l'enfant s'échelonne entre 1:0,37 à 1:6,03. Les effets indésirables pour le fœtus et le nouveau-né qui ont été signalés à la suite de l'administration de nalbuphine à la mère

au cours du travail comprennent la bradycardie fœtale, la dépression respiratoire à la naissance, l'apnée, la cyanose et l'hypotonie. Une bradycardie fœtale grave et prolongée a été signalée. Des dommages neurologiques permanents ont été associés à la bradycardie fœtale. Un tracé sinusoïdal du rythme cardiaque fœtal, associé à l'utilisation de la nalbuphine, a également été signalé.

Femmes qui allaitent : Selon quelques comptes rendus, NUBAIN se retrouverait dans le lait maternel en petites quantités (moins de 1 % de la dose administrée), d'importance négligeable sur le plan clinique. Il faudrait user de prudence lorsqu'on administre NUBAIN à une mère qui allaite son enfant.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'expérience clinique de ce médicament chez les enfants de moins de 18 ans étant limitée, l'administration du NUBAIN aux enfants de cette tranche d'âge n'est pas conseillée.

Surveillance et essais de laboratoire

Selon la sensibilité et la spécificité des épreuves utilisées, il est possible que NUBAIN interfère avec les méthodes enzymatiques de détection des opiacés. Pour obtenir des renseignements spécifiques au sujet d'une épreuve, consulter le fabricant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des essais cliniques sur NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine), les effets secondaires les plus fréquemment signalés regroupent : la sédation (36 % des 1066 patients traités), une peau moite ou collante (9 %), des nausées ou des vomissements (6 %), des étourdissements ou le vertige (5 %), une bouche sèche (4 %) et des maux de tête (3 %).

Effets indésirables au médicament peu courants déterminés au cours des essais cliniques

Système nerveux central : La nervosité, les pleurs, la dépression, l'agitation, l'euphorie, l'hostilité, la confusion, la faiblesse, les rêves inhabituels, la torpeur, l'impression de flotter, une sensation de lourdeur, et des effets psychomimétiques comme les hallucinations, le sentiment d'irréalité et la dysphorie. L'incidence des effets psychomimétiques, comme le sentiment d'irréalité, la dépersonnalisation, le délire, la dysphorie et les hallucinations s'est révélée moins élevée que celle des effets provoqués par la pentazocine.

Cardiovasculaire : Hypertension, hypotension, bradycardie, tachycardie.

Appareil digestif : Crampes, dyspepsie, goût amer.

Appareil respiratoire : Dépression, dyspnée, asthme.

Derme : Démangeaisons, brûlures, urticaire.

Divers : Problèmes d'élocution, urgence urinaire, vue trouble, rougeur et chaleur.

Réactions allergiques : Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ainsi que d'autres réactions d'hypersensibilité graves pouvant nécessiter un traitement immédiat visant à assurer le maintien des fonctions vitales ont été signalées par suite de l'emploi de nalbuphine. Mentionnons parmi celles-ci le choc, la détresse respiratoire, l'arrêt respiratoire, la bradycardie, l'arrêt cardiaque, l'hypotension et l'œdème laryngé. D'autres réactions de type allergique ont été signalées, notamment le stridor, le bronchospasme, la respiration sifflante, l'œdème, des éruptions cutanées, le prurit, des nausées, des vomissements, la diaphorèse, de la faiblesse et des tremblements.

Effets signalés après la mise en marché : Parmi les autres effets signalés sont des cas des d'œdème pulmonaire, d'agitation et de réactions au point d'injection telles que douleur, enflure, rougeur, sensation de brûlure et de chaleur.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interaction avec d'autres dépresseurs du système nerveux central

Bien que NUBAIN possède une action opioïde antagoniste, certains signes indiquent qu'il pourrait, chez les patients non dépendants, ne pas avoir un effet antagoniste à celui d'un analgésique opioïde administré immédiatement avant, en même temps ou immédiatement après une injection de NUBAIN. Par conséquent, les patients qui reçoivent des analgésiques opioïdes, une anesthésie générale, des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, sédatifs ou autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool) en même temps que NUBAIN peuvent présenter une synergie additive. Lorsqu'une telle thérapie combinée est envisagée, il convient de réduire la posologie de l'un ou des deux agents.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Analgésie

La dose habituelle recommandée de NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) est 10 mg pour une personne de 70 kg, administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. Cette dose peut être répétée toutes les trois à six heures au besoin. La posologie recommandée varie entre 10 et 20 mg, avec une dose unique maximale de 20 mg et une dose quotidienne maximale totale de 160 mg. La posologie doit être adaptée en fonction de l'intensité des douleurs, de l'état physique du patient et des autres médicaments que ce dernier reçoit (voir Interaction avec d'autres dépresseurs du système nerveux central, sous la rubrique MISES EN GARDE).

Posologie recommandée et modification posologique

Analgésiques opiacés - Doses analgésiques équivalentes approximatives

Opiacé	Dose équivalente (mg) [comparé à 10 mg i.m. de morphine]		Durée d'action (heures)
	Voie parentérale	Voie orale	
Agonistes puissants			
Morphine (dose unique)	10	60	3 - 4
(administration chronique)	10	20 - 30	3 - 4
Hydromorphone	1,5 - 2	6 - 7,5	2 - 4
Aniléridine	25	75	2 - 3
Lévorphanol	2	4	4 - 8
Mépéridine	75	300	1 - 3
Oxymorphone	1,5	5 (voie rectale)	3 - 4
Héroïne	5 - 8	10 - 15	3 - 4
Agonistes faibles			
Codéine	120	200	3 - 4
Oxycodone	5 - 10	10 - 15	2 - 4
Propoxyphène	50	100	2 - 4
Agonistes/antagonistes mixtes			
Pentazocine	60	180	3 - 4
Nalbuphine	10		3 - 6
Butorphanol	2		3 - 4

Les patients qui ont régulièrement pris des opioïdes pour le soulagement de la douleur sous contrôle médical peuvent présenter des symptômes de sevrage à l'administration du NUBAIN. Si NUBAIN est administré à de tels patients comme analgésique, il doit être introduit progressivement (voir Patients en état de dépendance aux médicaments opioïdes sous la rubrique PRÉCAUTIONS). NUBAIN ne doit pas être utilisé comme médicament de substitution aux autres opioïdes ou à des fins de sevrage chez les personnes en état de dépendance à ces médicaments.

Patients ayant une dépendance à l'égard des narcotiques : Si l'analgésique précédent était de la morphine, de la mépéridine, de la codéine ou un autre narcotique ayant une durée d'action similaire, un quart de la dose prévue de NUBAIN peut être administré d'abord et le patient surveillé pour déceler l'apparition de tout signe de sevrage, p. ex. crampes abdominales, nausées et vomissements, larmoiement, rhinorrhée, anxiété, agitation, élévation de la température ou horripilation. Si aucun symptôme indésirable n'apparaît, il est possible d'essayer d'administrer graduellement des doses plus importantes à des intervalles appropriés jusqu'à ce que le niveau d'analgésie désiré soit obtenu avec NUBAIN.

Anesthésie équilibrée

Une anesthésie équilibrée avec NUBAIN exige l'administration de doses plus importantes que les doses multiples recommandées ci-dessus pour l'analgésie. Les programmes d'induction par

NUBAIN vont de 0,3 mg/kg à 5 mg/kg, par voie intraveineuse, sur une période de 10 à 15 minutes.

Une fois l'induction par NUBAIN terminée, des doses d'entretien de 0,25 mg/kg à 0,5 mg/kg peuvent être utilisées au besoin sous forme de doses uniques. Il arrive rarement qu'une dépression respiratoire importante ait lieu à la fin de l'anesthésie lorsque NUBAIN est utilisé correctement. Le chlorhydrate de naloxone reste l'antidote spécifique pour toute dépression respiratoire susceptible de se produire chez les patients extrêmement sensibles.

S'il entre dans les composants d'une anesthésie locale, NUBAIN peut être utilisé en doses de 0,2 mg/kg à 0,5 mg/kg de poids corporel. NUBAIN produit une sédation et une analgésie qui viennent s'ajouter à des techniques locales comme une anesthésie par blocage du nerf alvéolaire et peut être utilisé comme complément à une anesthésie rachidienne, par blocage nerveux, péridurale, etc.

Incompatibilité avec les autres agents thérapeutiques

NUBAIN est physiquement incompatible avec la nafcilline et le kétorolac. On ne devrait donc pas mélanger des solutions de ces médicaments avec NUBAIN.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région pour obtenir l'information la plus récente.

Symptômes

Les symptômes de surdose sont similaires à ceux d'autres médicaments de la même classe. L'administration par voie intramusculaire de doses uniques de 72 mg de NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) à huit sujets normaux a provoqué principalement des symptômes de somnolence et de dysphorie légère, selon les rapports.

Traitement

Le chlorhydrate de naloxone, administré par voie intraveineuse, constitue un antidote spécifique du NUBAIN. La durée de l'action du NUBAIN dépassant peut-être celle du chlorhydrate de naloxone, le patient doit être constamment surveillé de près, et des doses répétées de chlorhydrate de naloxone doivent être administrées si nécessaire. Il convient d'utiliser l'oxygène, les liquides intraveineux, les vasopresseurs et les autres mesures de soutien selon les indications.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) est un analgésique opioïde synthétique agoniste-antagoniste à usage parentéral, lié sur le plan chimique à l'opioïde oxymorphone et à l'opioïde antagoniste naloxone. La nalbuphine a une activité thérapeutique analgésique (action agoniste) équivalente à celle de la morphine et ce, milligramme pour milligramme. Des études sur les récepteurs indiquent que la nalbuphine se lie aux récepteurs mu, kappa et delta, mais pas aux récepteurs sigma. La nalbuphine est principalement un analgésique agoniste kappa et antagoniste

mu. Le début d'action de la nalbuphine apparaît dans les deux à trois minutes qui suivent l'administration i.v., et moins de 15 minutes après l'injection sous-cutanée ou intramusculaire. La demi-vie plasmatique de la nalbuphine est de cinq heures et, dans les études cliniques, son action analgésique a été évaluée à trois à six heures. Son effet antagoniste (faisant rétrocéder les principaux effets des opiacés) est environ le quart de celui de la nalorphine et dix fois celui de la pentazocine.

Aux doses adultes ordinaires de 10 mg/70 kg, la nalbuphine peut exercer une dépression respiratoire équivalente à celle de doses équianalgésiques de morphine. NUBAIN possède cependant un effet de plafonnement, ce qui signifie que l'administration de doses supérieures à 30 mg ne déprime pas davantage la respiration.

La nalbuphine possède une activité antagoniste intrinsèque puissante sur les opiacés à dose égale ou inférieure à la dose analgésique. Lorsque la nalbuphine est administrée immédiatement après ou en même temps qu'un analgésique agoniste des récepteurs mu (p. ex., morphine, oxymorphone, fentanyl), elle peut faire rétrocéder partiellement ou même contrecarrer la dépression respiratoire induite par l'agoniste en question. La nalbuphine peut provoquer un syndrome d'abstinence chez les personnes dépendantes des opiacés. La nalbuphine devrait être utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent régulièrement des analgésiques agissant sur les récepteurs mu.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °c). Garder à l'abri de la lumière. Garder le produit dans sa boîte jusqu'à l'utilisation complète.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les produits médicamenteux parentéraux doivent être inspectés à l'œil pour y détecter les matières particulaires et la décoloration avant de les administrer, lorsque la solution et le contenant le permettent.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ampoule de 1 ml de NUBAIN (10,0 mg/ml) : Chaque millilitre contient 10,0 mg de chlorhydrate de nalbuphine, 2,0 mg de chlorure de sodium, 9,41 mg de citrate de sodium dihydraté, 12,62 mg d'acide citrique et de l'eau pour injection ; le pH est ajusté avec de l'acide chlorhydrique.

Ampoule de 1 ml de NUBAIN (20,0 mg/ml) : Chaque millilitre contient 20,0 mg de chlorhydrate de nalbuphine, 9,41 mg de citrate de sodium dihydraté, 12,62 mg d'acide citrique et de l'eau pour injection ; le pH est ajusté avec de l'acide chlorhydrique.

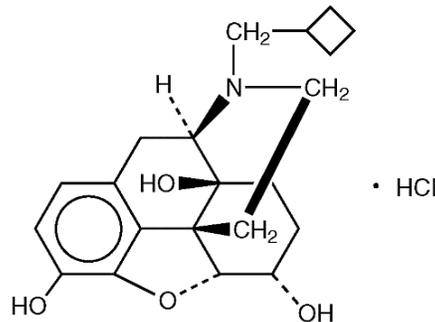
NUBAIN est disponible en ampoules de 1 mL, en boîtes de 2 x 5 ampoules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	chlorhydrate de nalbuphine
Nom chimique :	chlorhydrate de 17-cyclobutylméthyl-7,8-dihydro-14-hydroxy-17-normorphine
Formule moléculaire :	$C_{21}H_{27}NO_4 \cdot HCl$;
Masse moléculaire :	393,91 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) est un analgésique narcotique synthétique agoniste-antagoniste de la série du phénanthrène. Il est chimiquement associé à un antagoniste narcotique largement utilisé, le naloxone, et à un analgésique narcotique puissant, l'oxymorphone. Le pH est ajusté avec de l'acide chlorhydrique. Le chlorhydrate de nalbuphine est soluble dans H_2O (35,5 mg/ml à 25 °C) et dans l'éthanol (0,8 %), insoluble dans $CHCl_3$ et l'éther. Le chlorhydrate de nalbuphine a des valeurs de pKa de 8,71 et de 9,96.

NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) est un médicament visé par l'annexe G (substances contrôlées).

ESSAIS CLINIQUES

Les tests sur animaux montrent que le chlorhydrate de nalbuphine administré de façon parentérale est un analgésique du type agoniste antagoniste. Lorsqu'on l'a administré par voie sous-cutanée aux souris dans le cadre des tests de contorsions à l'antiphénylquinone, le chlorhydrate de

nalbuphine était 2,3 fois plus puissant que le sulfate de morphine, 8,3 fois plus puissant que le phosphate de codéine et 3,5 fois plus puissant que le chlorhydrate de pentazocine, pendant sa période d'activité maximale. Au cours des mêmes tests, la nalbuphine administrée par voie orale, au moment de l'activité maximale, était 0,27 fois plus puissante que la morphine, presque aussi puissante que la codéine et 2,4 fois plus puissante que la pentazocine.

L'apparition des effets analgésiques de la nalbuphine, de la codéine et de la morphine administrées par voie sous-cutanée chez la souris était rapide ; le moment de l'effet maximal était similaire pour les trois médicaments. La durée de l'effet de la nalbuphine était la même que celle de la codéine ; mais la morphine a duré plus longtemps. Par voie orale, l'apparition de l'effet analgésique de la nalbuphine, de la codéine et de la morphine chez la souris était rapide. Le moment de l'effet maximal de la nalbuphine et de la codéine est survenu cinq minutes après l'administration, et vingt minutes pour la morphine. La durée de l'effet des trois médicaments était similaire.

Dans plusieurs autres tests, la nalbuphine a produit des effets semblables à ceux des antagonistes narcotiques connus. Administrée par voie sous-cutanée, elle bloque le réflexe de Straub provoqué par l'oxymorphone, l'etonitazine et la morphine chez la souris, et la perte de la réaction de redressement provoquée par l'oxymorphone chez le rat. La nalbuphine administrée par voie orale a également bloqué le réflexe de Straub provoqué par l'oxymorphone chez la souris. Lorsqu'on l'administre par voie sous-cutanée aux souris, l'action agoniste de la nalbuphine est environ trois fois plus puissante que son action antagoniste, selon les résultats du test de contorsions à l'antiphénylquinone concernant l'activité antagoniste et sur blocage de l'induction du réflexe de Straub provoqué par la morphine concernant l'activité antagoniste.

Le composant analgésique actif principal de la nalbuphine, l'épimère alpha, était un analgésique 9,4 fois plus actif que l'épimère bêta (dans le test de contorsions à l'antiphénylquinone chez la souris), un antagoniste narcotique 1,9 fois plus puissant (pour le blocage de l'induction du réflexe de Straub provoqué par la morphine chez la souris) lors de tests avec administration sous-cutanée. Par conséquent, l'épimère bêta semblait être qualitativement semblable à l'épimère alpha en ce qui concerne ses actions analgésiques et antagonistes narcotiques, mais il était quantitativement moins puissant.

TOXICOLOGIE

Toxicologie aiguë ; Les animaux qui sont morts dans les quatorze jours après l'administration de la dose : souris 1 240 mg/kg (SC), 775 mg/kg (IM), 490 mg/kg (IV); rat : >1 000 mg/kg (SC), de 1 200 à 1 240 mg/kg (IM), de 182 à 218 mg/kg (IV); chien : 200 mg/kg (SC), ~140 mg/kg (IV).

Selon les espèces et la voie d'administration, les animaux sont morts soit au cours de convulsions cloniques-toniques, lors d'un arrêt respiratoire suivant des convulsions cloniques-toniques, ou lors d'un arrêt respiratoire non précédé de convulsions. La mort est généralement survenue rapidement, et toujours dans les 72 heures après l'administration de la dose. Les autres signes comprennent la cyanose, la dépression, les vomissements, l'horripilation, la ptose, la respiration rapide ou laborieuse, le ptialisme et les tremblements. Les animaux ayant survécu semblaient généralement normaux dans les vingt-quatre heures suivant l'administration de la dose, et la

plupart des signes ont disparu dans les deux à quatre heures. On n'a constaté aucune différence évidente de réaction au médicament selon le sexe. Mis à part les lésions cutanées aux sites d'injection sous-cutanée et intramusculaire, on n'a constaté aucune anomalie provoquée par le médicament lors de l'autopsie.

Toxicologie subaiguë : Le chlorhydrate de nalbuphine a été administré par voie sous-cutanée à des groupes de jeunes animaux composés de 20 rats et de 20 rates pendant deux semaines (14 injections quotidiennes en seize jours) à des doses de 0, de 6,6, de 20 et de 100 mg/kg/jour. Le seul signe de toxicité était la perte de poids corporel associée aux doses élevées. Une certaine irritation locale a été observée au site d'injection, mais elle était apparemment due aux injections répétées au même endroit. Le chlorhydrate de nalbuphine a été administré par voie sous-cutanée à des groupes de jeunes beagles adultes mâles et femelles pendant deux semaines (14 injections quotidiennes en quinze jours) à des doses de 0, de 2, de 4 et de 50 mg/kg/jour. Des signes de toxicité se sont manifestés avec des doses élevées sous forme de légère perte de poids, de légers tremblements et de faiblesse des membres postérieurs, de légère salivation et de quelques cas de vomissements. À l'exception d'une certaine irritation locale légère aux sites d'injection dans le groupe recevant 50 mg/kg/jour, auquel on a administré de grands volumes d'une solution médicamenteuse de 20 mg/ml, aucun signe de toxicité n'a été constaté. On n'a relevé aucun signe de toxicité significatif lors de l'administration de chlorhydrate de nalbuphine par voie intraveineuse à des groupes de trois jeunes beagles adultes mâles et trois femelles une fois par jour, sept jours par semaine pendant au moins deux semaines à raison de 4, 8, et 32 mg/kg/jour.

Toxicologie chronique : Le chlorhydrate de nalbuphine a été administré par voie sous-cutanée à des groupes de jeunes animaux composés de 35 rats et de 35 rates une fois par jour, sept jours par semaine pendant au moins six mois à raison de 0, 7, 14 et 56 mg/kg/jour. Un sacrifice intérimaire de 15 mâles et de 15 femelles s'est produit après trois mois. Le médicament a produit une légère chute de la prise de poids, une augmentation légère à modérée de la consommation alimentaire et une diminution de l'efficacité nutritionnelle, une perte de poils légère à marquée, mais réversible, et une légère anémie normochrome et normocytaire, selon la dose, la fréquence d'administration et le sexe de l'animal. Le chlorhydrate de nalbuphine a été administré par voie sous-cutanée à des groupes de quatre mâles et de quatre femelles beagle adultes une fois par jour, sept jours par semaine pendant au moins six mois à raison de 0, 4, 8 et 50 mg/kg/jour. Le médicament a provoqué une perte de poids à tous les dosages.

Carcinogénèse et mutagenèse : Aucun signe de cancérogénicité n'a été découvert au cours d'une étude de 24 mois sur la cancérogénicité chez les rats et lors d'une étude de 18 mois sur la cancérogénicité chez les souris avec des doses orales équivalant à près de trois fois la dose maximale thérapeutique recommandée. Aucun signe de risque mutagène ou génotoxique potentiel lié au NUBAIN n'a été découvert lors du test de Ames, du test des cellules d'ovaires du hamster chinois HGPR1 et de l'échange des chromatides sœurs, de la souris micronucléus et de la cytogénicité de la moelle osseuse chez le rat. La nalbuphine provoque une augmentation de la fréquence des mutations dans les cellules du lymphome chez la souris.

Reproduction et tératologie : Les effets du chlorhydrate de nalbuphine administré de façon parentérale sur la reproduction ont été évalués 1) lors d'une étude de segment I sur la fertilité et la performance reproductive générale chez le rat à des doses sous-cutanées de 14, 28 et 56 mg/kg/jour 2) lors d'une étude de segment II de tératologie chez le rat à des doses sous-cutanées

de 7, 14 et 100 mg/kg/jour, et chez le lapin à des doses intraveineuses de 4, 8 et 32 mg/kg/jour, et 3) une étude postnatale et périnatale de segment III chez le rat à des doses sous-cutanées de 14, 28 et 56 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable de l'administration du corps composé n'a été observé au cours de l'évaluation de la fertilité et de la performance reproductive en général, et on n'a constaté aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogenèse provoqués par le corps composé.

Les études de reproduction ont été effectuées chez le lapin et le rat à des doses d'environ 14 et 31 fois la dose maximale quotidienne recommandée, et elles n'ont révélé aucun signe de baisse de la fertilité ou de danger pour le fœtus causé par NUBAIN.

Le poids à la naissance et le taux de survie des nouveau-nés ont connu une diminution lors de l'administration sous-cutanée de NUBAIN à des rates avant l'accouplement, au cours de la gestation et de la lactation ou à des rates gravides au cours du dernier tiers de la gestation et pendant la lactation, à des doses d'environ 8 à 17 fois la dose thérapeutique maximale recommandée. L'importance clinique de cette constatation n'est pas claire.

Étude sur l'irritation locale : L'irritation locale a été testée à l'aide d'une solution de chlorhydrate de nalbuphine (10 mg/ml) administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen rasé de jeunes souris. Les mesures à 24 et à 48 heures n'ont indiqué qu'une légère irritation.

Études spéciales - alopecie à distance ; Le but de ces études était de déterminer la dose maximale n'entraînant aucun effet en ce qui concerne la perte de poils à distance chez le rat et le chien. Le chlorhydrate de nalbuphine a été administré par voie sous-cutanée à des groupes de jeunes animaux composés de 35 rats et de 35 rates à des doses de 0,1 à 56 mg/kg/jour. Le nombre de rats présentant une alopecie a augmenté avec l'élévation de la dose, mais n'a jamais dépassé 44 % (à la dose la plus élevée, c'est-à-dire 56 mg/kg/jour). L'apparition de l'alopecie n'était pas liée à la dose ni dépendante de cette dernière (apparition dans les trois premières semaines), et le moment de l'effet maximal était généralement entre la troisième et la douzième semaine. Le degré d'alopecie allait de l'alopecie légère à l'alopecie marquée et a été constaté sur l'abdomen, la poitrine, le dos, le cou, les flancs, les membres, les pattes, les hanches, les épaules et la tête. La dose seuil a été estimée à 0,16 mg/kg/jour.

Des doses de 0,1 à 50 mg/kg/jour ont été administrées par voie sous-cutanée à des groupes de quatre beagle mâles et de quatre beagle femelles, une fois par jour pendant un mois et demi à deux mois et demi. On a constaté une alopecie à toutes les doses, y compris chez les contrôles, et son incidence a augmenté avec la dose. Tous les animaux du groupe recevant 4 mg/kg/jour ont présenté une alopecie. L'apparition de l'alopecie était liée à la dose et est généralement survenue dans les huit semaines. Le degré d'alopecie allait de l'alopecie légère à l'alopecie marquée et a été constaté sur l'abdomen, le museau, la poitrine, les oreilles, les membres, le cou, le front et la queue. La dose seuil pour l'apparition de l'alopecie a été estimée à 0,09 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. BEAVER, W.T., et G.A. FEISE : « A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with post-operative pain ». J. Pharmacol. Exp. Ther. 204:487-496, 1978.
2. BLUMBERG H., H.B. DAYTON et P8.WOLF : « Analgesic properties of the narcotic antagonist EN-2234A ». Pharmacologist 10(2): automne 1968.
3. ELLIOTT, KW., G. NAVARRO et N. NOMOF : « Double blind controlled study Of the pharmacologic effects of nalbuphine (EN-2234A) ». J. Med. 1:74-89, 1970.
4. FORREST, W.H. Jr.: « Report of the Veterans' Administration Cooperative Analgesic Study: parenteral analgesic bioassay of Endo 2234A (N-cyclo-butylmethyl-7-8-dihydro-14-hydroxynormorphine) ». Prob Drug Depend. 239-29, 1971.
5. HOUDE, R.W., S.L. WALLENSTEIN, A. ROGERS et R.F. KAIKA : « Annual report of the analgesic studies section of the Memorial S Cancer Center ». Probi. Drug Depend. 149-168, 1976.
6. JASINSKY, D.R., et P.A. MANSKY : « Evaluation of nalbuphine for abuse potential ». Clin. Pharmacol. Ther. :78-90, 1972.
7. LEE, G., et autres. « Hemodynamic Effects of Morphine and Nalbuphine in Acute Myocardial Infarction ». Clin. Pharmac. Ther. 29 (5):576-581, 1981.
8. MAGRUDER, M.R., et autres. « Reversal of Narcotic Induced Respiratory depression with nalbuphine hydrochloride ». Anesthesiol. Rev. :34-37, 1982.
9. ROMAGNOLI, A., et AS. KEATS: « Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine ». Clin. Pharmacol. Ther. 27:478-485, 1980.
10. ROMAGNOLI, A., et AS. KEATS: « Comparative hemodynamic effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease ». Buil. Tex. Heart Inst. 5:19-24, 1978.
11. STAMBAUGH, J.E. : « Evaluation of nalbuphine: efficacy and safety in the management of chronic pain associated with advanced malignancy ». Curr. Ther. Res. 31:393-401, 1982.
12. TAMMISTO, T., et I. TIGERSTEDT : « Comparison of the analgesic effects of intravenous nalbuphine and pentazocine in patients with post-operative pain ». Acta Anaesth. Scand. Zi: 390-394, 1977.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

©NUBAIN
(chlorhydrate de nalbuphine)
Pour Injection, 10 and 20 mg/mL

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NUBAIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Nubain. 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 :

NUBAIN est indiqué chez l'adulte :

- pour le soulagement des douleurs modérées à graves;
- pour compléter une anesthésie dans le cadre d'une chirurgie;
- pour aider à contrôler la douleur avant et après la chirurgie;
- pour aider à contrôler la douleur au cours de l'accouchement.

Les effets de ce médicament :

NUBAIN est un médicament analgésique faisant partie de la classe de médicaments connus sous le nom d'opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses particulières de la moelle épinière et du cerveau

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Si vous avez des antécédents de réactions allergiques ou de sensibilité à ce médicament ou à d'autres agents du même groupe de médicaments

L'ingrédient médicamenteux est :

Chlorhydrate de nalbuphine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chlorure de sodium (seulement pour 10 mg/mL), citrate de sodium dihydraté, acide citrique and et l'eau pour injection, pH a été ajusté avec de l'acide chlorhydrique.

Les formes posologiques sont :

Solution pour injection: 10 mg/mL, 20 mg/mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

NUBAIN ne doit être administré que par des personnes qui ont reçu une formation appropriée et qui ont de l'expérience avec ce type de médicament. L'équipement complet de réanimation et un antidote destiné à contrer rapidement les effets du médicament doivent toujours se trouver à portée de main.

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser NUBAIN si :

- vous envisagez de conduire ou de faire fonctionner une machinerie lourde après avoir pris du NUBAIN;
- vous souffrez d'une affection cardiaque, rénale, pulmonaire, hépatique ou autre;
- vous consommez beaucoup d'alcool;
- vous prenez des médicaments qui ne vous ont pas été prescrits par un médecin;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous avez fait une réaction allergique à ce médicament ou à tout autre médicament analgésique ou tout autre produit d'anesthésie générale;
- vous avez subi une blessure à la tête ou vous présentez des troubles respiratoires;
- vous avez des antécédents de toxicomanie ou de dépendance aux médicaments;
- vous avez moins de 18 ans.

Autres mises en garde dont vous devriez prendre connaissance :

Bien qu'il y ait d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie, chacune est une raison d'exercer une surveillance médicale étroite et de discuter honnêtement avec votre médecin. Si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique, veuillez en parler à votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec NUBAIN englobent : les somnifères (barbituriques), les phénothiazines ou autres tranquillisants, les médicaments contre la douleur (opioïdes), les anesthésiques généraux ou autres déprimeurs du système nerveux central.

L'alcool peut également modifier l'action de ©NUBAIN.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose adulte habituelle :

NUBAIN vous sera administré par injection soit sous la peau, dans un muscle ou dans une veine.

Votre médecin déterminera votre dose en fonction de votre poids.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Pendant ou après l'utilisation du NUBAIN, informez votre médecin ou le personnel infirmier si vous ressentez un malaise inhabituel ou gênant (voir le tableau suivant).

Cette liste des effets secondaires possibles lors de la prise de NUBAIN n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas décrits ci-dessous, communiquez avec un professionnel de la santé. Voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptômes / effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquents			
Étourdissements, sensation de tête ébrieuse ou de tête qui tourne	✓		
Somnolence	✓		
Nausées et vomissements	✓		
Sueurs, peau moite	✓		
Endormissement	✓		
Peu fréquents			
Sécheresse de la bouche	✓		
Maux de tête	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptômes / effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rares			
Peau : réactions au site d'injection, telles que douleur, enflure, rougeur, sensation de brûlure et d'échauffement, démangeaisons et éruption cutanée.	✓		
Trouble de la respiration, essoufflement, respiration sifflante		✓	
Battements cardiaques ou pouls irréguliers, lents ou rapides, évanouissement		✓	
Confusion, agitation, euphorie, hostilité, sensation de flottement, rêves inhabituels, engourdissement, troubles de l'élocution	✓		
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de NUBAIN veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

NUBAIN devrait être conservé entre 15 et 30 °C et protégé de la lumière. Gardez le produit dans sa boîte jusqu'à l'utilisation complète.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne 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
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc. : 1-800-361-3062.

Ou

par écrit au :
145, Jules-Léger
Boucherville (Québec)
J4B 7K8 Canada

Ou par courriel à :
medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 25 août 2015