

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

©NUBAIN

(chlorhydrate de nalbuphine)

Pour Injection, 10 mg/mL

**Analgésique opioïde
Adjuvant pour l'anesthésie**

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

Date de révision : 03 avril 2018

N° de contrôle: 213120

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	22
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	26
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT	27

©NUBAIN

(chlorhydrate de nalbuphine)

Pour injection, 10 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, 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.

Gériatrie (> 65 ans)

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale se situe normalement dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, compte tenu de la fréquence accrue d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres pharmacothérapies (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de NUBAIN n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser NUBAIN chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) ne doit pas être administré aux

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la matière active nalbuphine, aux autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (p. ex., occlusion intestinale ou sténose) ou toute affection qui a des répercussions sur le transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).
- Patients présentant un abdomen aigu présumé (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë).
- Patients ayant une douleur légère qui peut être soulagée par d'autres analgésiques.
- Patients atteints d'un asthme bronchique aigu ou sévère, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, une élévation du taux sanguin de dioxyde de carbone ou un cœur pulmonaire.
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de délire alcoolique ou d'un trouble convulsif.
- Patients présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou un traumatisme crânien.
- Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours).
- Femmes allaitantes, enceintes ou en couches.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions relatives à l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus d'opioïdes et de mauvaise utilisation, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, NUBAIN ne doit être administré qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérés ou ne conviennent pas pour soulager efficacement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme pour tout autre dépresseur du SNC, les patients qui ont reçu du fentanyl doivent être surveillés de près. Il faut avoir à portée de la main, pour traiter l'apnée, du matériel de réanimation et un antagoniste des narcotiques comme la naloxone.

Dépendance et emploi abusif ou détourné

L'administration de NUBAIN entraîne un risque de dépendance aux opioïdes ou encore d'emploi abusif ou détourné qui peuvent mener à une surdose ou à la mort. Ce risque doit être évalué chez chaque patient avant la prescription de NUBAIN. Tous les

patients chez qui ce médicament est employé doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Emploi abusif ou détourné). NUBAIN doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir durant l'utilisation de NUBAIN. Les nourrissons exposés in-utero ou via le lait maternel sont à risque de développer une dépression respiratoire potentiellement mortelle lors de l'accouchement ou pendant l'allaitement. Il faut donc surveiller l'apparition d'une dépression respiratoire, particulièrement au moment de la mise en route de l'analgésie par NUBAIN ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Exposition accidentelle

L'exposition accidentelle à NUBAIN, même à une seule dose, peut causer une surdose mortelle, particulièrement chez les enfants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mise au rebut, pour obtenir des directives afin de mettre le produit au rebut de façon appropriée).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'emploi prolongé de NUBAIN durant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, qui peut s'avérer mortel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes).

Interaction avec l'alcool

Il faut éviter de consommer de l'alcool lors de l'emploi de NUBAIN, car des effets additifs dangereux peuvent en résulter et causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions du médicament sur le mode de vie).

Risques liés à l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du CNS

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), dont l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Il faut réserver l'utilisation concomitante de NUBAIN avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour les patients chez qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.
- Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire.
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

Les patients sont avisés de ne pas donner NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) à une personne autre que le patient pour lequel le médicament a été prescrit, car cette utilisation inappropriée pourrait entraîner de graves répercussions médicales, y compris la mort. NUBAIN doit être conservé dans un lieu sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

NUBAIN doit uniquement être prescrit par des personnes expérimentées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes des opioïdes.

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.

Il faut mettre les patients en garde contre la consommation d'alcool durant un traitement par NUBAIN, car leur utilisation concomitante peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort.

Il se peut qu'une hyperalgésie ne répondant pas aux augmentations de la dose de fentanyl survienne à des doses très élevées. Il peut être nécessaire de réduire la dose de fentanyl ou de passer à un opioïde différent.

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, NUBAIN est un médicament qui peut faire l'objet d'abus et de mauvaises utilisations provoquant une surdose et la mort. Par conséquent, NUBAIN doit être prescrit et manipulé avec soin.

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie chez les patients avant de leur prescrire des opioïdes. Il faut aussi systématiquement surveiller les signes d'abus et de mauvaise utilisation chez les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes tels que NUBAIN doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque d'abus, de toxicomanie ou de détournement ne doivent pas faire obstacle à une prise en charge efficace de la douleur.

Cancérogénicité et mutagénicité

Consulter la section TOXICOLOGIE.

Effets cardiovasculaires

L'administration de NUBAIN peut se solder par une grave hypotension chez les patients incapables de maintenir une pression sanguine suffisante en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines ou d'autres

tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux. Il faut surveiller chez ces patients l'apparition de signes d'hypotension à la suite de l'administration de la dose de départ ou d'une augmentation graduelle de la dose de NUBAIN.

L'utilisation de NUBAIN chez les patients en état de choc circulatoire doit être évitée, car le médicament peut causer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la pression artérielle.

On doit éviter d'injecter rapidement les analgésiques opioïdes par voie intraveineuse, car cette manœuvre augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Comme dans le cas des autres opioïdes, l'administration répétée de NUBAIN est associée à un risque de tolérance et de dépendance physique et psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat d'une neuroadaptation des récepteurs opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde, et de ce fait, se distinguent de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique, qui peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, ne sont pas en soi des signes de toxicomanie ni d'abus.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent graduellement cesser de prendre le médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour atténuer la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après une interruption soudaine des doses ou à la suite de l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Parmi les symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain d'analgésiques opioïdes, citons les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes abdominales, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la sudation, les palpitations, la fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements (voir EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose).

Utilisation dans le cadre d'une toxicomanie attribuable à un médicament ou à l'alcool :

NUBAIN est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement des toxicomanies n'a pas été autorisée. Il convient de l'administrer à des personnes ayant une dépendance à un médicament ou à l'alcool, en dépendance active ou en rémission, pour un soulagement de la douleur nécessitant un analgésique opioïde.

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés à la suite de l'emploi d'opioïdes, et à une fréquence accrue lorsque l'utilisation dépassait un mois. Les manifestations de l'insuffisance surrénalienne peuvent comprendre des signes et des symptômes non pathognomoniques, notamment : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et hypotension. Tout soupçon d'insuffisance surrénalienne devrait commander des épreuves diagnostiques dans les plus brefs délais. Si le diagnostic est confirmé, il convient d'entreprendre une corticothérapie substitutive à des doses physiologiques. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre le rétablissement de la fonction surrénalienne et poursuivre la corticothérapie jusqu'à la normalisation de la fonction surrénalienne. Il pourrait être judicieux de faire l'essai d'autres opioïdes, car certains n'ont pas entraîné de retour de l'insuffisance surrénalienne. L'information dont on dispose ne permet pas de déterminer quels opioïdes sont plus susceptibles que d'autres d'être associés à une insuffisance surrénalienne.

Effets gastro-intestinaux

Il a été établi que NUBAIN et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent le transit intestinal. La nalbuphine peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus (voir CONTRE-INDICATIONS).

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.

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Chez le nouveau-né, le syndrome de sevrage aux opioïdes se manifeste par les signes suivants : irritabilité, hyperactivité et sommeil anormal, pleurs aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Chez le nouveau-né, l'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage aux opioïdes varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment de la dernière utilisation par la mère et la dernière quantité utilisée, et la vitesse d'élimination de l'opioïde du nouveau-né.

L'utilisation de NUBAIN est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Effets neurologiques

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) : NUBAIN doit être utilisé avec prudence et à une dose réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiants généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des anti-émétiques ayant un effet sur le système nerveux central et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une

hypotension et une profonde sédation, un coma ou la mort pourraient en résulter. Lorsque ce traitement d'association est envisagé, on doit considérablement réduire la dose de l'un ou des deux agents et surveiller étroitement les patients.

Des études d'observations ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité iatrogène, comparativement aux analgésiques opioïdes en monothérapie. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lorsque d'autres déprimeurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des analgésiques opioïdes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). S'il est décidé de prescrire une benzodiazépine ou un autre déprimeur du SNC avec un analgésique opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre déprimeur du SNC doit être plus faible que la dose indiquée en l'absence d'un opioïde, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre déprimeur du SNC, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller de près les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation de NUBAIN avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut également prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni d'actionner de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets résultant de l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC ait été déterminés. Il faut dépister les patients qui pourraient être à risque de présenter un problème de toxicomanie, dont l'abus et l'usage détourné d'opioïdes, et les avertir du risque de surdose et de décès lié à l'utilisation de déprimeurs du SNC additionnels comme l'alcool et les drogues illicites (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

NUBAIN ne doit pas être pris avec de l'alcool, car il peut accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La douleur intense inhibe la dépression respiratoire et les effets subjectifs induits par les analgésiques opioïdes. Lorsque la douleur s'atténue soudainement, ces effets peuvent rapidement se manifester.

Traumatisme crânien : Les effets déprimeurs sur la fonction respiratoire de la nalbuphine, et la capacité d'augmenter la pression exercée par le liquide cérébrospinal peuvent être considérablement augmentés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée causée par un traumatisme. Par ailleurs, la nalbuphine peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Chez ces patients, la nalbuphine doit être utilisée avec la plus grande précaution et uniquement s'il est jugé essentiel (voir CONTRE-INDICATIONS).

Utilisation chez les patients souffrant de troubles convulsifs : Le chlorhydrate de nalbuphine contenu dans NUBAIN peut aggraver les convulsions chez les patients souffrant de troubles

convulsifs, et peut induire ou aggraver les crises dans certaines situations cliniques. De ce fait, NUBAIN ne devrait pas être administré chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

Syndrome sérotoninergique : NUBAIN peut causer un phénomène rare, mais potentiellement mortel, qui découle de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (antidépresseurs, antimigraineux, etc.). On doit mettre fin au traitement par le médicament sérotoninergique dans l'éventualité où survient un tel phénomène (caractérisé par la survenue d'une constellation de symptômes comme l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, une instabilité du système autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, des altérations de l'état mental, comme la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) et on doit amorcer un traitement symptomatique de soutien. À cause du risque de syndrome sérotoninergique, NUBAIN ne doit pas être administrés en association avec un IMAO ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être administré avec prudence aux patients traités par d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations périopératoires

L'administration d'analgésiques en période périopératoire doit être effectuée par un fournisseur de soins de santé ayant reçu une formation et ayant l'expérience nécessaire (p. ex., un anesthésiste).

Dans le cas d'une cordotomie planifiée ou d'une autre intervention chirurgicale visant à atténuer la douleur, NUBAIN ne doit pas être administré aux patients au moins 24 heures avant l'intervention et au cours de la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement et passer de l'analgésie parentérale à une analgésie orale, s'il y a lieu. Le risque de sevrage chez les patients ayant développé une tolérance aux opioïdes doit être pris en compte si cela est nécessaire d'un point de vue clinique.

Il a été établi que la nalbuphine et d'autres opioïdes morphinomimétiques ralentissent le transit intestinal. L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une chirurgie intra-abdominale pour laquelle on a administré des analgésiques opioïdes. Il faut surveiller étroitement le ralentissement du transit intestinal chez les patients recevant des opioïdes en période postopératoire. Un traitement de soutien standard doit être mis en place.

Dysfonctionnement psychomoteur

NUBAIN peut altérer les aptitudes mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de certaines activités potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machinerie. Les patients doivent en être avisés. Ils doivent aussi être mis au courant des effets combinés de l'administration de la nalbuphine avec d'autres déprimeurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la phénothiazine, un sédatif ou un hypnotique, et l'alcool.

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.

Effets respiratoires

Dépression respiratoire : L'utilisation d'opioïdes entraîne une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle, même lorsque ceux-ci sont pris conformément aux recommandations. La dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes, lorsqu'elle n'est pas immédiatement décelée et traitée, peut se solder par un arrêt respiratoire et la mort. Le traitement de la dépression respiratoire peut inclure les éléments suivants : surveillance étroite, mesures de soutien et recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. NUBAIN doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients dont le volume de réserve est considérablement réduit, ayant une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir CONTRE-INDICATIONS).

La dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir à n'importe quel moment au cours de l'utilisation de NUBAIN, mais le risque est le plus élevé au moment de l'amorce du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut donc surveiller étroitement tout signe de dépression respiratoire chez les patients lorsqu'on démarre le traitement avec NUBAIN et à la suite d'une augmentation de la dose.

La dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus fréquente chez les personnes âgées, les patients cachectiques ou affaiblis, car leur pharmacocinétique ou leur clairance peut être modifiée par rapport à celle de patients plus jeunes et en bonne santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il faut administrer la bonne posologie de NUBAIN et réaliser une titration. Le fait de surestimer la dose de NUBAIN lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre peut induire une surdose fatale lors de l'administration de la première dose. Chez ces patients, le recours à un analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes à risques particuliers et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller tout signe de dépression respiratoire chez les patients atteints d'un cœur pulmonaire ou de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance et chez les patients présentant un volume de réserve considérablement réduit, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'amorce du traitement et lors de la titration par NUBAIN. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de NUBAIN peuvent inhiber la commande ventilatoire jusqu'à l'apnée. Chez ces patients, le recours à un autre analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible. L'utilisation de NUBAIN est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une obstruction chronique des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Fonction sexuelle et reproduction

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une baisse des taux d'hormones sexuelles et l'apparition de symptômes comme la diminution de la libido, la dysfonction érectile et l'infertilité (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Données recueillies après la commercialisation).

Populations particulières

Groupes à risques particuliers : La nalbuphine doit être administrée avec prudence aux patients présentant des antécédents d'emploi abusif d'alcool et de drogues. De plus, il convient de réduire la dose chez les patients affaiblis et ceux qui sont atteints d'insuffisance respiratoire grave, de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou d'un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucun signe d'effet nuisible pour le fœtus attribuable à NUBAIN. Toutefois, comme les études chez l'humain n'ont pas été menées, et comme NUBAIN traverse la barrière placentaire, NUBAIN est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut occasionner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, tout comme le syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, peuvent être potentiellement mortels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience post-commercialisation).

Les femmes enceintes utilisant des opioïdes ne devraient pas interrompre leur traitement abruptement car cela pourrait causer certaines complications, comme une fausse-couche ou une naissance prématurée. La diminution de la dose devrait se faire lentement et sous surveillance médicale afin d'éviter des effets indésirables graves chez le fœtus.

Travail, accouchement et allaitement : Comme les opioïdes risquent de traverser la barrière placentaire et d'être excrétés dans le lait maternel, NUBAIN est contre-indiqué chez les femmes en travail et allaitant. Le nourrisson peut présenter une dépression respiratoire si des opioïdes sont administrés au cours du travail.

La naloxone, un médicament pouvant contrer les effets des opioïdes, doit être à portée de main si NUBAIN est utilisé chez cette population

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 sinusoidal du rythme cardiaque fœtal, associé à l'utilisation de la nalbuphine, a également été signalé.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de NUBAIN n'ont pas été évaluées dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'utilisation de NUBAIN n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale, qui doit normalement se situer dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, peut être augmentée graduellement, compte tenu de la fréquence plus grande d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables de l'injection de NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) sont semblables à ceux d'autres analgésiques opioïdes, et sont le prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux dangers liés aux opioïdes sont les suivants : dépression respiratoire et dépression du système nerveux central et à un degré moindre, défaillance circulatoire, arrêt respiratoire, état de choc et arrêt cardiaque.

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes naïves aux opioïdes. La sédation pourrait notamment s'expliquer par le fait que les patients ont souvent besoin de récupérer en raison de la fatigue prolongée qui fait suite au soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas grave, ils ne nécessiteront pas de traitement, mais plutôt d'un réconfort. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et d'autres causes doivent être examinées. Certaines des causes possibles sont les suivantes : médicament ayant un effet dépresseur sur le SNC administré en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, il faut faire preuve de vigilance lorsqu'on l'augmente de nouveau après trois à quatre jours, car, manifestement, la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être attribuables à une hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent s'atténuer lorsque le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : La nausée est un effet indésirable courant à la suite de l'amorce du traitement par des analgésiques opioïdes, et on croit qu'elle est induite par l'activation d'une zone stimulant des chimiorécepteurs, par la stimulation de l'appareil vestibulaire et par une vidange gastrique plus lente. La fréquence des nausées diminue lorsque le traitement par les analgésiques opioïdes est continu. Lorsqu'on entame un traitement par un opioïde dans le but de soulager la douleur chronique, on doit envisager systématiquement de prescrire un antiémétique. Chez le patient atteint d'un cancer, l'évaluation des nausées devrait comprendre les causes telles que la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments émetisants. Les nausées qui persistent malgré une réduction de la dose peuvent être attribuables à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents gastro-intestinaux procinétiques.

Constipation : Pratiquement tous les patients sont constipés à la suite de la prise d'opioïdes en continu. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou les personnes alitées, un fécalome peut apparaître. Il est crucial d'en aviser les patients et de mettre en place une prise en charge de l'élimination intestinale au début d'un traitement au long cours par des opioïdes. Il

convient d'utiliser des laxatifs stimulants, des laxatifs émoullissants et d'autres mesures appropriées, le cas échéant. Comme le fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant le traitement initial de la diarrhée.

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 peu courants du médicament observés lors des essais cliniques (< 1 %)

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.

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et ainsi entraîner un déficit androgénique pouvant se manifester de diverses façons (faible libido, impuissance, dysfonction érectile, aménorrhée, infertilité). On ignore s'il existe un lien de cause à effet entre les opioïdes et les manifestations cliniques de l'hypogonadisme, puisque jusqu'à présent, les divers facteurs (médicaux, physiques,

comportementaux et psychologiques) susceptibles d'agir sur les taux d'hormones produites par les gonades n'ont pas été rigoureusement pris en compte dans les études. La présence de symptômes de déficit androgénique commande des analyses de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central (incluant l'alcool)

La dose de NUBAIN doit être établie avec prudence, et le traitement doit être mis en route à une dose réduite en cas d'administration concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central (p. ex. autres opioïdes, sédatifs, hypnotiques, antidépresseurs, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques) ou de bêta-bloquants, car ces produits peuvent accroître l'effet dépresseur sur le SNC (p. ex., dépression respiratoire) de NUBAIN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) et Troubles psychomoteurs). NUBAIN ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car le risque d'effets indésirables dangereux peut s'en trouver augmenté.

Interactions médicamenteuses

Dépresseurs du système nerveux central : D'autres dépresseurs du SNC (tels les barbituriques, les tranquillisants, les narcotiques et les anesthésiques généraux) produisent un effet d'addition ou de potentialisation avec la nalbuphine. Il faut donc diminuer la dose de fentanyl chez les patients qui ont reçu ces médicaments. De même, on réduira la dose des autres dépresseurs du SNC consécutivement à l'administration de la nalbuphine.

Inhibiteurs MAO : Il est recommandé de discontinuer les inhibiteurs de la MAO 2 semaines avant toute chirurgie ou procédure anesthésiques.

Agents sérotoninergiques : La co-administration de la nalbuphine avec un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif à la recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, une condition potentiellement mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

Effets du médicament sur le mode de vie

Les personnes prenant ce médicament doivent s'abstenir de consommer de l'alcool (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Effets du médicament dans les essais en laboratoire

Surveillance et essais de laboratoire : NUBAIN peut interférer avec les méthodes enzymatiques pour détecter les opioïdes dépendamment de la spécificité et de la sensibilité des tests de laboratoire. Veuillez consulter le fabricant du test pour des détails plus spécifiques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

NUBAIN (chlorhydrate de nalbuphine) doit être utilisé avec prudence dans les 12 heures précédant une intervention chirurgicale et dans les 12 à 24 heures suivant l'intervention (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).

L'administration rapide d'analgésiques opioïdes par voie intraveineuse augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire.

Pour le soulagement de la douleur aiguë, il est recommandé que NUBAIN soit utilisé pendant un maximum de sept jours à la dose la plus faible qui soulage adéquatement la douleur.

Des risques d'effets indésirables mortels et non mortels sont inhérents à toutes les doses d'opioïdes. Le risque est accru aux doses plus élevées. Pour le soulagement des douleurs chroniques non liées à un cancer, dans un contexte autre que palliatif, il est recommandé de ne pas excéder la dose de 0,9 mg (équivalent à 90 mg de morphine) de NUBAIN. Les risques devraient être évalués pour chaque patient avant de leur prescrire NUBAIN, car la probabilité d'éprouver des effets indésirables graves dépend du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du degré de tolérance du patient. De plus, l'intensité de la douleur devrait être évaluée de façon régulière afin de confirmer la dose la plus appropriée et le besoin de continuer l'utilisation NUBAIN (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

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

Roulement d'opioïdes

Les taux de conversion pour les opioïdes sont sujets à des variations cinétiques régies entre autres par des facteurs génétiques. Lors d'une permutation de deux opioïdes, il faut envisager une réduction de la dose calculée de 25-50 % pour réduire au minimum le risque de surdose. La dose peut, au besoin, être augmentée jusqu'à la dose de maintien appropriée.

ANALGÉSIFIQUES OPIOÏDES : ÉQUIVALENCES APPROXIMATIVES¹

Médicament	Dose équivalente (mg) ² (comparativement à 10 mg de morphine IM)		Durée d'action (heures)
	Parentéral	Oral	
Agonistes puissants des opioïdes :			
Morphine	10	60 ³	3 à 4
Oxycodone	15	30 ⁴	2 à 4
Hydromorphone	1,5	7,5	2 à 4
Aniléridine	25	75	2 à 3
Lévorphanol	2	4	4 à 8
Mépéridine ⁶	75	300	1 à 3
Oxymorphone	1,5	5 (rectal)	3 à 4
Méthadone ⁵	-	-	-
Héroïne	5 à 8	10 à 15	3 à 4
Agonistes faibles des opioïdes :			
Codéine	120	200	3 à 4
Propoxyphène	50	100	2 à 4
Analgésiques à effets antagonistes et agonistes ⁷:			
Pentazocine ⁶	60	180	3 à 4
Nalbuphine	10	-	3 à 6
Butorphanol	2	-	3 à 4

Notes de bas de page :

¹Références :

Comité consultatif d'experts pour le traitement des algies chroniques intenses chez les cancéreux, Santé et Bien-être social Canada. Douleurs cancéreuses : une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis des douleurs cancéreuses. Ministère des Approvisionnements et Services Canada, 1984. N° de cat. H42-2/5-1984E.

Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985;313(2):84-95.

Aronoff GM, Evans WO. Pharmacological management of chronic pain: A review. In: Aronoff GM, editor. Evaluation and treatment of chronic pain. 2e éd. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1992. p. 359 à 368.

Cherny NI, Portenoy RK. Practical issues in the management of cancer pain. Dans : Wall PD, Melzack R, editors. Textbook of pain. 3e éd. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 1437 à 1467.

² La plupart des données proviennent d'études sur la douleur aiguë traitée à l'aide d'une seule dose et doivent être considérées comme une approximation permettant de choisir les doses dans le cadre d'un traitement de la douleur chronique. Comme les facteurs de conversion sont approximatifs et que la réponse du patient peut varier, la posologie doit être personnalisée en fonction de l'atténuation de la douleur recherchée et des effets indésirables. En raison d'une tolérance croisée incomplète, il se peut qu'il faille réduire la dose équianalgésique de 25 % à 50 % chez certains patients lorsqu'on passe d'un opioïde à un autre, surtout à des doses élevées.[†] La titration à la hausse peut être nécessaire pour obtenir les doses d'entretien.

[†]Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 1996;335:1124-1132.

³ Dans le cas d'une douleur aiguë, la dose de morphine par voie orale ou rectale est de six fois la dose administrée par injection. Toutefois, lorsqu'il faut continuellement administrer l'analgésique, l'expérience clinique indique que le ratio est de 2-3:1 (c.-à-d., 20 à 30 mg de morphine par voie orale ou rectale, dose équivalente à 10 mg de morphine administrée par voie parentérale).

⁴ Fondé sur de l'oxycodone à un seul composant administré par voie orale pour atténuer la douleur aiguë.

⁵ Dose équianalgésique extrêmement variable. Il faut personnaliser la titration et commencer par une dose équivalente à 1/10 de la dose de morphine.

⁶ Non recommandé pour le traitement de la douleur chronique.

⁷ Les analgésiques agonistes-antagonistes peuvent précipiter les symptômes de sevrage chez les patients prenant des agonistes purs des opioïdes.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Les patients souffrant de troubles rénaux ou hépatiques pourraient présenter des réactions exagérées aux doses habituelles. NUBAIN devrait être utilisé avec prudence et administré à une plus faible dose chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Les patients souffrant de troubles rénaux ou hépatiques pourraient présenter des réactions exagérées aux doses habituelles. NUBAIN devrait être utilisé avec prudence et administré à une plus faible dose chez ces patients.

Gériatrie :

Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées ayant reçu de fortes doses initiales d'opioïdes alors qu'elles n'étaient pas tolérantes aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments pouvant causer la dépression respiratoire. Le traitement par NUBAIN doit être mis en route à une dose faible, laquelle peut être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Administration concomitante de médicaments non opioïdes :

Si un analgésique non opioïde est administré, le traitement peut se poursuivre. Si on arrête l'administration du médicament non opioïde, il faut envisager d'augmenter la dose d'opioïdes pour compenser les effets de l'analgésique non opioïde. NUBAIN peut être utilisé en toute sécurité en même temps que d'autres analgésiques non opioïdes aux doses habituelles.

Titration de la dose :

L'augmentation graduelle de la dose est la clé de la réussite d'un traitement par des analgésiques opioïdes. **Pour optimiser la dose aboutissant à l'atténuation de la douleur du patient, on doit viser l'administration de la dose la plus faible qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, soit un soulagement de la douleur satisfaisant accompagné d'effets indésirables acceptables.**

L'ajustement de la dose doit être fonction de la réponse clinique du patient.

Ajustement ou réduction de la dose :

La dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique se manifeste généralement avec une administration chronique d'opioïdes, dont NUBAIN. Des syndromes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite de l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes sont notamment les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, sudation plus abondante inhabituelle, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent être sevrés graduellement du médicament, si l'effet analgésique n'est plus nécessaire. Chez les patients recevant un traitement satisfaisant par

des analgésiques opioïdes, le sevrage graduel du médicament entraîne des symptômes généralement légers (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le sevrage devrait être individualisé et réalisé sous surveillance médicale.

Les patient doivent savoir que la réduction et/ou l'arrêt des opioïdes diminuent leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, la plus petite dose doit être administrée aux patients, puis augmentée graduellement pour éviter la surdose.

Élimination

NUBAIN doit être conservé en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. **NUBAIN ne doit jamais être jeté à la poubelle.** Il est recommandé de rapporter le médicament à une pharmacie participant à un programme de récupération. Les préparations de NUBAIN inutilisées ou périmées doivent être éliminées dès qu'ils ne servent plus afin de prévenir les expositions accidentelles au produit (notamment chez les enfants et les animaux de compagnie).

Dose oubliée

S'il oublie de prendre une ou plusieurs doses, le patient doit prendre la dose suivante (quantité prévue) au moment prévu.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

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. La nalbuphine 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.

Système nerveux central : La nalbuphine produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable tant à une baisse de la réponse des centres du tronc cérébral qu'à une augmentation de la concentration en CO₂ et à une stimulation électrique.

La nalbuphine réduit le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux situé dans la médulla. Des effets antitussifs peuvent apparaître aux doses inférieures à celles généralement nécessaires pour obtenir une analgésie.

La nalbuphine cause un myosis, même dans la noirceur la plus complète. Les micropupilles sont un signe de surdose aux opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex., des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire une manifestation similaire). On peut observer une mydriase marquée plutôt qu'un myosis en présence d'une hypoxie liée à une surdose à l'oxycodone.

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses : NUBAIN cause une réduction du transit intestinal associé à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antré de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et le péristaltisme est réduit. Les ondes péristaltiques du colon sont moins nombreuses, mais le tonus peut augmenter jusqu'à se transformer en spasmes, ce qui entraîne la constipation. Parmi les autres effets induits par les opioïdes, citons la diminution des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

Système cardiovasculaire : La nalbuphine peut induire une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique. Des manifestations d'une sécrétion d'histamine ou d'une

vasodilatation périphérique peuvent comprendre un prurit, une rougeur, des yeux rouges, une hyperhidrose ou une hypotension orthostatique.

Système endocrinien : Les opioïdes peuvent influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou l'axe gonadotrope. On peut observer certains changements, comme une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatique. Des signes et des symptômes cliniques peuvent se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Système immunitaire : Les études animales et *in vitro* indiquent que les opioïdes exercent divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte d'utilisation. Toutefois, on ignore l'importance clinique de ces observations.

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.

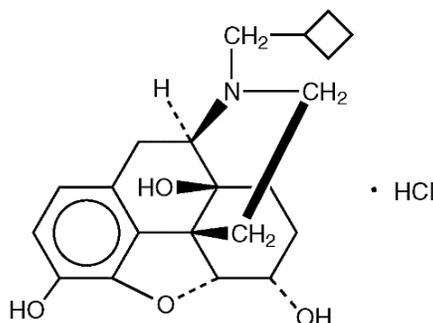
NUBAIN est disponible en ampoules de 1 mL, en boîtes de 2 x 5 ampoules.

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.

**VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS POUR UTILISER VOTRE MÉDICAMENT
EFFICACEMENT ET EN TOUTE SÉCURITÉ
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT**

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

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre NUBAIN et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Discutez de votre maladie et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements au sujet de NUBAIN.

Mises en garde et précautions importantes

- **NUBAIN vous sera administré par un professionnel de la santé spécialement formé pour administrer ce genre de médicament.**
- **Même si vous prenez NUBAIN de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peut entraîner une surdose et la mort.**
- **Vous pourriez avoir des problèmes de respiration potentiellement mortels lorsque vous prenez NUBAIN. Cet effet indésirable risque peu de se produire si vous prenez le médicament comme l'a recommandé votre médecin.**
- **Si NUBAIN ne vous a pas été prescrit, le fait de prendre une dose peut causer une surdose fatale. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous avez pris NUBAIN au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après la naissance. Ces symptômes se manifestent dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
 - **La respiration change (p. ex., respiration faible, difficile ou rapide)**
 - **Il est anormalement difficile de reconforter le bébé.**
 - **Le bébé tremble.**
 - **Ses selles sont plus importantes, il éternue, bâille ou vomit, ou il fait de la fièvre. Consultez un médecin immédiatement.**
- **La prise de NUBAIN avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer de la somnolence sévère, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.**

À quoi sert NUBAIN ?

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.

Comment NUBAIN agit-il ?

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.

NUBAIN sert à traiter la douleur aiguë chez les patients qui nécessitent une administration d'opioïdes par injection. Le médicament est injecté sous la peau, dans le muscle ou dans une veine à des doses ou des concentrations plus élevées que la normale.

Quels sont les ingrédients contenus dans NUBAIN ?

Ingrédients médicinaux: Chlorhydrate de nalbuphine

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, acide citrique and et l'eau pour injection, pH a été ajusté avec de l'acide chlorhydrique.

NUBAIN est offert dans les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection: 10 mg/mL.

Ne pas utiliser NUBAIN si :

- votre médecin ne l'a pas prescrit pour vous.
- vous êtes allergique au chlorhydrate de nalbuphine ou à tout autre ingrédient de NUBAIN.
- vous pouvez soulager votre douleur en prenant occasionnellement d'autres analgésiques, notamment ceux qui sont en vente libre.
- vous présentez un asthme sévère, un trouble de la respiration ou d'autres problèmes respiratoires.
- vous présentez un problème cardiaque.
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins.
- vous ressentez une douleur intense dans l'abdomen.
- vous avez un traumatisme crânien.
- vous risquez de subir des convulsions.
- vous souffrez d'alcoolisme.
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline).
- vous subirez bientôt une intervention chirurgicale planifiée.
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir, ou vous êtes en travail.

- vous allaitez.
- vous avez moins de 18 ans.

Pour éviter les effets indésirables et utiliser correctement le médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NUBAIN. Discutez de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si :

- vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de substances illicites.
- vous êtes atteints d'une maladie rénale grave.
- vous êtes atteints d'une maladie hépatique grave.
- votre pression artérielle est basse.
- vous avez ou avez eu une dépression.
- vous souffrez d'une constipation chronique ou grave.
- vous avez des problèmes avec votre thyroïde, votre glande surrénale ou votre prostate.
- vous avez ou avez eu des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale graves.
- vous allaitez.
- vous souffrez de migraine.
- vous prévoyez devenir enceinte.

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe des différences importantes entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous parliez à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de la surconsommation, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement :

N'utilisez pas NUBAIN pendant la grossesse, l'allaitement, le travail et l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transmis à l'enfant à naître ou allaité. NUBAIN peut causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou allaité. Votre médecin déterminera si l'utilisation de NUBAIN l'emporte sur les risques pour l'enfant à naître ou allaité.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez NUBAIN, il est important que vous n'arrêtiez pas brusquement de prendre le médicament, car cela pourrait causer une fausse couche ou une naissance prématurée. Votre médecin surveillera et guidera l'arrêt graduel de la prise de NUBAIN. Cela peut contribuer à éviter de graves torts à l'enfant à naître.

Trouble des glandes surrénales : Vous pouvez développer un trouble des glandes surrénales appelé insuffisance surrénale. Cela signifie que vos glandes surrénales ne produisent pas assez de certaines hormones. Vous pourriez éprouver des symptômes comme les suivants :

- nausées et vomissements ;
- se sentir fatigué, faible ou étourdi ;
- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible d'avoir des problèmes associés à vos glandes surrénales si vous prenez des opioïdes pendant plus d'un mois. Votre médecin peut faire des examens, vous donner un autre médicament, ou vous faire cesser lentement de prendre NUBAIN.

Syndrome sérotoninergique : NUBAIN peut causer le syndrome sérotoninergique, une affection rare mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut causer de graves changements dans la manière dont votre cerveau, vos muscles et votre système digestif fonctionnent. Vous pouvez développer le syndrome sérotoninergique si vous prenez NUBAIN avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- raideur, tremblements ou convulsions musculaires, mouvements brusques, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, changement dans la tension artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation à long terme des opioïdes peut mener à une diminution du niveau des hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), à la dysfonction érectile ou à l'infertilité.

Conduite et manipulation de machinerie : N'accomplissez pas de tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à NUBAIN. NUBAIN peut causer les symptômes suivants :

- somnolence
- étourdissements
- sensation de tête légère

Ces manifestations se produisent habituellement après l'ingestion de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les drogues, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec NUBAIN :

- Alcool. Cette catégorie comprend les médicaments sur ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. **Ne pas** boire d'alcool lorsque vous prenez NUBAIN. Cela peut entraîner les effets suivants :
 - somnolence
 - respiration anormalement lente ou faible
 - effets indésirables graves
 - surdose mortelle
- autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur)

- anesthésiques généraux (médicaments utilisés au cours d'une intervention chirurgicale)
- médicaments utilisés pour favoriser le sommeil et réduire l'anxiété.
- antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et d'autres troubles de l'humeur). **Ne pas** prendre NUBAIN en même temps que des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours.
- médicaments utilisés pour traiter un trouble mental ou émotionnel grave (par exemple la schizophrénie)
- antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)
- antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos.
- warfarine (par exemple le coumadin) et d'autres anticoagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins)
- antirétroviraux (utilisés pour traiter les infections virales)
- antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques (par exemple les bêta-bloquants)
- jus de pamplemousse
- millepertuis

Comment prendre NUBAIN :

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.

Votre dose a été personnalisée. Assurez-vous de suivre à la lettre la posologie recommandée par votre médecin. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre dose sans l'avoir consulté.

Évaluez votre douleur régulièrement en compagnie de votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin de NUBAIN. N'utilisez que NUBAIN pour l'affection pour laquelle il a été prescrit.

Si votre douleur s'intensifie ou si vous manifestez un effet indésirable à la suite de la prise de NUBAIN, consultez votre médecin immédiatement.

Arrêt du médicament

Si vous prenez NUBAIN pendant une période dépassant quelques jours, vous ne devez pas cesser brusquement de le prendre. Il faut consulter votre médecin pour obtenir des directives sur la façon d'arrêter graduellement le médicament. Vous éviterez ainsi des symptômes inconfortables, tels que :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule

- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes abdominales
- fréquence cardiaque accrue (tachycardie)
- troubles du sommeil
- sudation anormalement augmentée
- fièvre inexplicée
- faiblesse
- bâillements

Surdose :

Si vous croyez avoir trop ingéré de NUBAIN, consultez votre professionnel de la santé ou rendez-vous aux urgences ou au centre antipoison régional sur-le-champ, même si vous ne manifestez aucun symptôme.

Les signes de surdose sont entre autres les suivants :

- respiration anormalement lente ou faible
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, avisez votre médecin ou votre professionnel de la santé le plus tôt possible. La prochaine dose devrait vous être administrée à la prochaine date prévue et à la dose prévue.

Quels sont les effets indésirables possibles de NUBAIN ?

Voici quelques effets indésirables que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NUBAIN. Si vous manifestez un effet indésirable qui n'a pas été énuméré, consultez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables sont notamment les suivants :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou perte d'appétit
- Bouche sèche

- Céphalées
- Problèmes de vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Sudation
- Constipation
- Baisse du désir sexuel, impuissance (troubles de l'érection), infertilité

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre NUBAIN.

Effets indésirables graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin sur-le-champ
		Uniquement s'il est grave	Dans tous les cas	
RARE	Peau : Réactions au site d'injection comme de la douleur, de l'enflure, de la rougeur, une sensation de brûlure et de chaleur, de la démangeaison et de l'irritation.	√		
	Surdose : hallucinations, confusion, démarche anormale, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles flasques, faible tonus musculaire épiderme froid et moite.			√
	Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle ou faible			√
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, œdème du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation sévère, nausées			√
	Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, sudation.		√	
	Fréquente cardiaque rapide, lente ou irrégulière : palpitations cardiaques.		√	
	Faible pression artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	√		
Syndrome sérotoninergique : Agitation et impatience, perte de contrôle des muscles ou contractions musculaires, tremblements, diarrhée.			√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable pénible qui n'est pas énuméré ici ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne, à **MedEffet**; (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>)
- Par téléphone au 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur et en l'envoyant par l'une ou l'autre des façons :
 - Par télécopieur, au 1-866-678-6789 (sans frais),
 - Par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur sont offerts sur le site Internet de **MedEffet** (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>)

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Les préparations de NUBAIN inutilisées ou périmées doivent être conservées en lieu sûr afin de prévenir le vol, la mauvaise utilisation ou une exposition accidentelle.
- 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 NUBAIN hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne prenez jamais votre médicament devant de jeunes enfants car ils risquent de vouloir vous imiter. Une exposition accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut résulter en la mort. Si un enfant prend NUBAIN, rendez-vous aux urgences sur-le-champ.

Pour en savoir davantage au sujet de NUBAIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir les renseignements d'ordonnance complets rédigés à l'intention des professionnels de la santé, incluant les renseignements sur les médicaments destinés aux consommateurs, sur le site Internet de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante->

canada.html); le site Web du fabricant (<http://www.sandoz.com>), ou en appelant au 1-800-361-3062.

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 03 avril 2018