

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS SUR LES MÉDICAMENTS DESTINÉS AUX
PATIENTS

^N**MYLAN-BUPRENORPHINE/NALOXONE**

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

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

Agoniste opioïde partiel
et
antagoniste opioïde

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : 29 mars 2019

N° de contrôle de la présentation : 225699

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	20
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	31
PHARMACODÉPENDANCE ET TOXICOMANIE	37
SURDOSAGE.....	38
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
CONSERVATION ET STABILITÉ	44
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	44
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	44
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	46
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	46
ÉTUDES CLINIQUES	48
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	50
TOXICOLOGIE	51
RÉFÉRENCES	53
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT.....	55

^NMYLAN-BUPRENORPHINE/NALOXONE

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
sublinguale	comprimés sublinguaux 2 mg buprénorphine / 0,5 mg naloxone 8 mg buprénorphine / 2 mg naloxone	aspartame, acide citrique anhydre, dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, lactose monohydraté, saveur de lime et de citron, stéarate de magnésium, mannitol et citrate de sodium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Mylan-Buprenorphine/Naloxone (buprénorphine et naloxone) est indiqué pour le traitement substitutif de l'adulte aux prises avec une dépendance aux opiacés.

Gériatrie (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de buprénorphine et naloxone n'ont pas été établies chez les adultes de plus de 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et conditions, personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de buprénorphine et naloxone n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, et il n'est donc pas recommandé d'utiliser Mylan-Buprenorphine/Naloxone pour cette population de patients.

Informations posologiques destinées aux médecins

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

Les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne doivent être prescrits que par les médecins qui répondent aux critères suivants :

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

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

- la formation des médecins prescripteurs sur l'emploi des comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone;**
- la tenue d'une liste des médecins ayant reçu cette formation sur la buprénorphine et la naloxone;**
- dosage quotidien supervisé par un professionnel de la santé, progressant vers une administration sans surveillance quand la stabilité clinique du patient le permet;**
- doses à emporter à la maison une fois que le patient est assez stable et peut entreposer de façon sécuritaire les doses de Mylan-Buprenorphine/Naloxone. La prise de doses sans supervision doit faire l'objet d'une évaluation et d'un examen réguliers.**

Les médecins peuvent obtenir de plus amples renseignements sur le programme de formation sur la buprénorphine et la naloxone en composant le numéro sans frais suivant : 1-844-596-9526.

CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone sont contre-indiqués pour :

- Les patients hypersensibles à la buprénorphine, à la naloxone ou à tout autre ingrédient présent dans la composition. Pour une liste complète, voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Les patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes.
- Les patients atteints d'une insuffisance respiratoire grave : p. ex., asthme bronchique grave, syndrome obstructif grave, état de mal asthmatique, dépression respiratoire aiguë et/ou cœur pulmonaire.
- Les patients atteints de détérioration hépatique.
- Les patients souffrant d'intoxication alcoolique aiguë ou de delirium tremens.
- Les patients souffrant d'obstruction gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (p. ex., occlusion intestinale ou sténose) ou toute affection qui a des répercussions sur le transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).

- Les patients présentant un abdomen aigu présumé (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë).
- Les patients présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou un traumatisme crânien.
- Les patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours).
- Les patients présentant un trouble convulsif ou épileptique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions relatives à son utilisation

Les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone doivent être remis au patient tous les jours sous la supervision d'un professionnel de la santé jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et en mesure de conserver ses doses de Mylan-Buprenorphine/Naloxone en lieu sûr (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il convient donc de prendre toutes les mesures de sécurité nécessaires pour empêcher tout détournement des stocks de Mylan-Buprenorphine/Naloxone.

Dépendance, abus et utilisation non appropriée

L'abus et le détournement de buprénorphine, une composante de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, et de Mylan-Buprenorphine/Naloxone lui-même, ont été signalés. Tous les patients doivent être surveillés régulièrement pour détecter l'apparition éventuelle de ce type de comportement ou d'état (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut se produire en lien avec la prise de Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Les bébés qui y sont exposés *in utero* ou par le lait maternel risquent une dépression respiratoire potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement.

Aviser les patients qu'ils doivent garder les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone sous leur langue jusqu'à ce que ces comprimés soient complètement dissous. Modifier les comprimés pour les administrer autrement que de manière sublinguale peut causer des effets indésirables graves, incluant le décès. Les comprimés Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne doivent pas être coupés, brisés, écrasés, mâchés ou avalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En outre, prévenez les patients des risques associés à l'utilisation d'opioïdes, notamment celui d'une surdose mortelle.

Interaction avec l'alcool

L'ingestion d'alcool avec Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit être évitée parce qu'elle peut avoir des effets cumulatifs dangereux, causant des blessures graves et même la mort (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Interactions avec d'autres dépresseurs du système nerveux central

L'utilisation concomitante d'opiacés et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris, l'alcool, peut provoquer une profonde somnolence, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

- **Limiter la prescription concomitante de Mylan-Buprenorphine/Naloxone et de benzodiazépines ou d'autres dépresseur du SNC aux patients pour lesquels les autres traitements ne sont pas adaptés.**
- **Considérer une réduction du dosage des dépresseurs du SNC, des comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone, ou des deux en cas de prescription concomitante.**
- **Suivre les patients pour surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de somnolence.**

Utilisation accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, par des personnes non physiquement dépendantes aux opiacés, en particulier des enfants, peut conduire un surdosage mortel de buprénorphine (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination, pour des instructions sur l'élimination appropriée).

Syndrome de sevrage des opiacés chez les nouveau-nés

Une utilisation prolongée de Mylan-Buprenorphine/Naloxone par la mère au cours de la grossesse peut conduire à l'apparition d'un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, une affection qui peut être mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Généralités

L'emploi des comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone est indiqué pour le traitement de substitution pour les adultes aux prises avec une dépendance aux opioïdes et, comme c'est le cas avec les autres médicaments de remplacement des opiacés, le médicament doit être utilisé dans le cadre d'un programme global de désintoxication reposant sur une prise en charge médicale, sociale et psychologique du patient.

Abus et mauvaise utilisation potentiels

Mylan-Buprenorphine/Naloxone contient de la buprénorphine, une substance qui peut être utilisée de manière abusive ou inappropriée, comme c'est le cas pour d'autres opioïdes, légaux ou non, ce qui peut provoquer un surdosage et la mort. Ce risque augmente lorsque la buprénorphine est employée en association avec de l'alcool ou d'autres substances, surtout avec des benzodiazépines. Il faut tenir compte de ces risques et de la stabilité du traitement contre les

troubles de consommation des opioïdes au moment de déterminer si un traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone convient au patient. La buprénorphine est une substance recherchée par les personnes atteintes d'un trouble de consommation d'opioïdes et est sujette à un détournement illicite. Le médecin doit tenir compte de ce fait lorsqu'il prescrit Mylan-Buprenorphine/Naloxone dans les cas où il estime qu'il y a un risque accru d'usage abusif ou inapproprié ou de détournement.

Il est nécessaire de prendre des précautions appropriées lorsqu'il est question de prescrire ou d'administrer Mylan-Buprenorphine/Naloxone afin de réduire les risques d'usage abusif ou inapproprié ou de détournement et pour assurer que le médicament est conservé en lieu sûr, même au domicile du patient. Il est essentiel d'effectuer un suivi clinique approprié de la stabilité du patient et de réévaluer le traitement à intervalles réguliers. Le médicament ne doit pas faire l'objet d'une prescription renouvelable en début de traitement ou ne doit être prescrit qu'avec des visites de suivi du patient appropriées.

Il faut surveiller tous les patients sous Mylan-Buprenorphine/Naloxone, et diriger ceux d'entre eux dont l'état semble indiquer un problème de détournement du médicament, de progression de la dépendance aux opioïdes ou de comportements liés à la dépendance vers un traitement de la dépendance aux drogues plus structuré et intensif.

Un traitement sous-optimal de Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut entraîner une utilisation inappropriée du médicament par le patient, mener à un surdosage ou à l'abandon du traitement. Un patient à qui on administre une dose insuffisante de Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut continuer à tenter de faire disparaître des symptômes de sevrage non contrôlés consommant des opiacés, de l'alcool ou des sédatifs hypnotiques comme des benzodiazépines.

La combinaison de buprénorphine et de naloxone dans Mylan-Buprenorphine/Naloxone a pour but de décourager les utilisations inappropriées et l'abus de buprénorphine. L'utilisation inappropriée de Mylan-Buprenorphine/Naloxone par voie intraveineuse ou intranasale est censée se produire moins souvent qu'avec buprénorphine seule puisque naloxone, présente dans le Mylan-Buprenorphine/Naloxone, peut accélérer le sevrage chez les personnes dépendantes à l'héroïne, à la méthadone ou à d'autres agonistes opioïdes.

Les surdoses, la dépression respiratoire, les blessures hépatiques et la transmission d'infections virales par le sang font partie des risques d'usage abusif ou inapproprié.

Des précautions supplémentaires sont nécessaires avec les patients également dépendants à des substances agissant sur le SNC, comme l'alcool, et les patients faisant en même temps une utilisation sporadique de médicaments non opioïdes (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Cancérogénicité et mutagénicité

Consulter la section **TOXICOLOGIE**.

Fonction sexuelle et reproductrice

L'utilisation d'opiacés à long terme peut être associée avec une baisse des niveaux d'hormones sexuelles et des symptômes tels que la baisse de libido, la dysfonction érectile ou l'infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience post-commercialisation**).

Effets cardiovasculaires

Hypotension

Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut provoquer une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires.

L'administration de Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut entraîner 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 Mylan-Buprenorphine/Naloxone.

Allongement de l'intervalle QTc

Il a été démontré que l'administration de médicaments à base de buprénorphine était associée à un allongement de l'intervalle QTc (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**).

Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents de syndrome du QT long ou dont un membre de la famille immédiate souffre de ce syndrome, ni à des patients sous antiarythmiques de classe IA (ex. : quinidine, procaïnamide, disopyramide), de classe IC (ex. : flécaïnide, propafénone) ou de classe III (ex. : amiodarone).

L'allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque d'arythmie ventriculaire, notamment de torsades de pointes. La torsade de pointes fait partie des tachycardies ventriculaires polymorphes. Habituellement, le risque de torsade de pointes augmente avec l'allongement de l'intervalle QTc induit par le médicament. Les patients atteints de torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou présenter des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elles ne sont pas interrompues, les torsades de pointes peuvent provoquer une fibrillation ventriculaire et une mort subite d'origine cardiaque. Il faut faire preuve de grande prudence lors de l'administration de Mylan-Buprenorphine/Naloxone à des patients soupçonnés de présenter un risque accru de torsades de pointes durant un traitement qui allonge l'intervalle QTc (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Dans la population générale, les principaux facteurs de risque de torsade de pointes sont les suivants : sexe féminin, âge (65 ans ou plus), allongement de l'intervalle QTc à la visite initiale, facteurs génétiques pathologiques exerçant un effet sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices — surtout dans les cas de syndrome congénital du QT long — antécédents

familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant 50 ans, cardiopathie (ex. : ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, affection touchant le système de conduction électrique), antécédents d'arythmie, déséquilibre des électrolytes (ex. : hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou affections menant à un déséquilibre électrolytique (ex. : vomissements persistants, troubles de l'alimentation), bradycardie, incident neurologique aigu (ex. : hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, AVC, traumatisme intracrânien), diabète sucré et neuropathie autonome.

Lorsqu'un professionnel de la santé administre un médicament qui allonge l'intervalle QTc, il doit renseigner le patient sur la nature des modifications de l'ECG qui s'en suivront et leurs implications, les maladies et troubles sous-jacents qui constituent des facteurs de risque, les interactions médicament-médicament potentielles et démontrées, les signes d'arythmie, les stratégies de prise en charge des risques, et les autres sujets pertinents en lien avec la prise du médicament. Il faut prévenir les patients qu'ils doivent communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé en cas de nouvelles douleurs ou d'inconfort thoraciques, de palpitations, d'étourdissements, de faiblesse ou d'évanouissement, ou encore de modification de leur traitement, notamment en cas de l'ajout ou du retrait d'un médicament.

L'utilisation de Mylan-Buprenorphine/Naloxone 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.

Dépendance

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

La buprénorphine est tout autant susceptible aux abus que les autres opioïdes. Le médecin doit tenir compte de ce fait lors de la prescription ou de l'administration de buprénorphine s'il y a un risque accru d'usage abusif ou inapproprié ou de détournement.

L'interruption soudaine du traitement n'est pas recommandée, car elle peut provoquer un syndrome de sevrage des opiacés qui peut tarder à survenir. Ce syndrome peut se manifester par les signes et les symptômes suivants : douleurs musculaires, diarrhée, perte d'appétit, nausée, nervosité et agitation, anxiété, écoulements nasaux, éternuements, tremblements et frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicite, faiblesse et bâillement (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la posologie**).

Les patients qui décident de cesser leur traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone doivent faire l'objet d'un suivi visant à déceler les signes et les symptômes de sevrage.

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes est un résultat prévisible, mais traitable, de l'utilisation à long terme d'opioïdes durant la grossesse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets gastro-intestinaux

Il a été établi que buprénorphine, qui entre dans la composition de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, et d'autres opiacés morphinomimétiques, réduisent le transit intestinal et augmentent la pression à l'intérieur du cholédoque. Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus et doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'un dysfonctionnement des voies biliaires.

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né

Le syndrome de sevrage des opiacés néonatal (SSON) est un effet indésirable prévisible et traitable de l'utilisation prolongé d'opiacés pendant la grossesse, que cette utilisation soit autorisée médicalement ou non. Contrairement au syndrome de sevrage des opiacés chez les adultes, le SSON peut engager le pronostic vital s'il n'est pas reconnu et traité chez le nouveau-né. Les professionnels de la santé doivent demeurer à l'affût des signes de syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes chez les nouveau-nés et en tenir compte dans leur prise en charge.

Le SSON est reconnaissable aux symptômes suivants : irritabilité, hyperactivité et sommeil anormale, pleurs aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Les symptômes de sevrage néonatal surviennent en général dès les premiers jours après la naissance. Leur durée et leur gravité peuvent varier. Buprénorphine a une longue demi-vie, il faut donc assurer le suivi du nouveau-né pendant plusieurs jours à la fin de la grossesse afin de réduire le risque d'apparition de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage du nouveau-né. L'incidence du syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes ne peut pas être clairement établie à partir des données actuelles, et il ne semble pas y avoir de relation entre la dose et l'effet.

Il faut avertir les femmes enceintes traitées pour une dépendance aux opiacés avec Mylan-Buprenorphine/Naloxone des risques de SSON et s'assurer qu'un traitement approprié destiné au nouveau-né est disponible.

Les risques en lien avec le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes et l'exposition à Mylan-Buprenorphine/Naloxone durant la grossesse doivent être évalués à la lumière du risque relié à une dépendance aux opioïdes non traitée chez la mère. La décision d'interrompre le traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone durant la grossesse doit être prise dans le cadre d'un plan de traitement global (voir **Populations particulières, Femmes enceintes**).

Effets neurologiques

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) :

Buprénorphine doit être utilisé avec prudence 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 (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interaction avec l'alcool et Interactions avec d'autres dépresseurs du système nerveux central**).

Des études par observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'opiacés et de benzodiazépines augmente le risque de décès associé à l'usage de médicaments par rapport à l'utilisation exclusive d'opiacés. À cause de leurs propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à des risques similaires avec l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs de SNC et d'opiacés (**voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) En cas de décision de prescrire en même temps de la benzodiazépine ou d'autres dépresseurs du SNC avec un opiacé, prescrire les dosages efficaces le plus bas pour une durée minimale. Pour les patients recevant un opiacé, prescrire la dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus basse que celle indiquée en l'absence d'opiacés, et l'administrer en fonction de la réponse clinique. Si un opiacé est prescrit à un patient prenant déjà de la benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, prescrire une dose initiale d'opiacée plus basse et l'administrer en fonction de la réponse clinique. Suivre les patients pour surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Informez à la fois les patients et le personnel soignant des risques de dépression respiratoire et de somnolence quand Mylan-Buprenorphine/Naloxone est pris avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Informez les patients qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine et de l'autre dépresseur du SNC aient été établis. Détectez les patients à risque de toxicomanie, y compris d'abus et de mauvaise utilisation d'opiacés, et les informez des risques de surdose et de décès associés à l'utilisation de dépresseurs du SNC supplémentaires, y compris l'alcool et les drogues illicites (**voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne doit pas être pris avec de l'alcool parce qu'il est susceptible d'augmenter les risques d'effets secondaires dangereux, y compris le décès (**voir les sections CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES, Somnolence et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Syndrome sérotoninergique :

Mylan-Buprenorphine/Naloxone pourrait provoquer un trouble rare mais pouvant mettre la vie en danger lors de l'administration concomitante de substances sérotoninergiques (par ex.

antidépresseurs, médicaments pour la migraine). Tout traitement comprenant l'administration d'une substance sérotoninergique doit être arrêté en cas d'apparition d'un événement caractérisé par des symptômes tels que l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité du système nerveux autonome avec de possibles fluctuations rapides des signes vitaux, des modifications de l'état mental comprenant la confusion, l'irritabilité, l'extrême agitation évoluant vers le délire et le coma. Un traitement de soutien doit alors être mis en place. Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne doit pas être utilisé en combinaison avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane ou l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence en combinaisons avec d'autres substances sérotoninergiques (les triptans, certains antidépresseurs tricycliques, le lithium, le tramadol, le millepertuis) à cause du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Baisse de la capacité du patient à conduire ou à faire fonctionner des machines

Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut affecter les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à certaines activités dangereuses, telles que la conduite d'une voiture ou l'utilisation d'une machine.

On doit recommander aux patients de faire preuve de prudence quant à l'utilisation de machines pouvant être dangereuses et de véhicules automobiles, jusqu'à ce qu'ils soient suffisamment certains que leur traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne diminue pas leur aptitude à entreprendre de telles activités.

Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut provoquer une hypotension orthostatique, de la somnolence, des étourdissements ou de la confusion, surtout pendant les phases d'induction du traitement et d'ajustement du dosage. Cet effet peut être exacerbé par d'autres substances, comme l'alcool et les déprimeurs du système nerveux central (comme les benzodiazépines, les tranquillisants, les sédatifs ou les hypnotiques).

Élévation de la pression du liquide céphalorachidien

Buprénorphine, comme d'autres opiacés, peut entraîner une élévation de la pression du liquide céphalorachidien et doit donc être utilisée avec circonspection chez les patients avec antécédents d'épilepsie, souffrant d'un traumatisme crânien, de lésions intracrâniennes et dans d'autres circonstances où une hypertension intracrânienne est à craindre. Buprénorphine peut provoquer un myosis ainsi qu'une altération du degré de conscience du patient ou encore de la perception de la douleur de celui-ci, ce qui peut nuire à l'examen de ce dernier ou encore compliquer le diagnostic ou masquer l'évolution clinique d'une maladie concomitante. Comme buprénorphine est un opiacé, il peut atténuer une douleur d'origine pathologique.

Considérations périopératoires

Mylan-Buprenorphine/Naloxone n'est pas indiqué pour traiter la douleur. Pour des patients qui ont besoin de gérer la douleur en période postopératoire, veuillez consulter la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Analgésiques opioïdes**).

Dépression respiratoire pouvant engager un pronostic vital : SURDOSE

L'utilisation de Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut provoquer une dépression respiratoire significative sur le plan clinique, voire la mort. On a signalé des cas de décès imputables à une dépression respiratoire, surtout lorsque la buprénorphine avait été employée par voie intraveineuse et en combinaison avec des benzodiazépines, lorsqu'une dose élevée de buprénorphine était administrée à des personnes dépendantes physiquement à des drogues autres que des opioïdes, ou à la suite de l'emploi concomitant de buprénorphine et d'autres agents déprimeurs comme l'alcool ou d'autres opioïdes. Des décès ont également été rapportés en association avec l'emploi concomitant de buprénorphine et d'autres dépressions du système nerveux central. On doit mettre les patients en garde contre les dangers possibles de l'auto-administration intraveineuse de benzodiazépines ou d'autres agents déprimeurs pendant qu'ils sont traités par Mylan-Buprenorphine/Naloxone, surtout si Mylan-Buprenorphine/Naloxone n'est pas employé adéquatement ou est employé en excès.

Les bébés qui y sont exposés *in utero* ou par le lait maternel risquent de présenter une dépression respiratoire potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement (voir **Populations particulières**).

Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut causer une dépression respiratoire sérieuse, possiblement mortelle, chez les enfants qui l'ingère par accident. Protéger les enfants contre toute exposition et tout accès (voir la section **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**).

Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (par ex., baisse de la réserve pulmonaire, hypoxie, hypercapnie ou cyphoscoliose), chez les personnes âgées et chez les patients débilisés. Les patients présentant les facteurs de risque physiques ou pharmacologiques ci-dessus doivent faire l'objet d'une surveillance et, dans leur cas, on pourrait envisager une réduction de la dose.

La prise en charge d'une surdose doit d'abord viser le rétablissement d'une ventilation appropriée par respiration assistée, si nécessaire. En cas de dépression respiratoire, on doit mettre en œuvre un traitement symptomatique après avoir prodigué les soins intensifs standards (voir **SURDOSAGE**).

Effets hépatiques

Des cas de cytolysse hépatique et d'hépatite ictérique ont été observés chez des toxicomanes recevant de la buprénorphine lors d'essais cliniques et dans des rapports d'effets indésirables consécutifs à la mise en marché. Les anomalies relevées s'étendent des augmentations asymptomatiques et transitoires des transaminases hépatiques aux cas répertoriés de cytolysse hépatique, d'insuffisance hépatique, de nécrose hépatique, de syndrome hépatorénal, d'encéphalopathie hépatique et de décès. Souvent, ces atteintes sont liées à la présence d'une anomalie des enzymes hépatiques ou d'une infection virale (hépatite B, hépatite C) ou encore à l'usage concomitant d'autres médicaments à risque hépatotoxique ou de drogues par injection.

Dans d'autres cas, le peu de données disponibles n'a pas permis de déterminer l'étiologie de l'anomalie. Dans certains cas, le retrait de buprénorphine a amélioré l'hépatite aiguë; cependant, dans d'autres cas, la réduction de la posologie n'a pas été nécessaire. Il est possible que la buprénorphine ait été la cause de certains cas de développement de l'anomalie hépatique, ou y ait contribué. Il est recommandé d'effectuer des tests de la fonction hépatique, avant de lancer le traitement, pour établir une référence. La surveillance périodique de la fonction hépatique pendant le traitement est également souhaitable. On recommande de procéder à un bilan biologique et étiologique si l'on soupçonne une atteinte hépatique. Selon le cas, Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit être prudemment arrêté pour empêcher l'apparition de symptôme de sevrages et un retour du patient à l'utilisation de drogues illicites. Une surveillance étroite du patient doit alors être mise en place.

Immunitaire

Réactions allergiques

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

Accélération de l'apparition des symptômes de sevrage des opiacés

La buprénorphine a des propriétés d'agoniste partiel, Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut donc accélérer l'apparition des symptômes de sevrage d'un patient avec une dépendance aux opioïdes s'il est administré avant que les effets agonistes des opioïdes utilisés récemment ou de manière inappropriée ne se soient dissipés. Mylan-Buprenorphine/Naloxone contient de la naloxone et peut donc entraîner l'apparition de signes et symptômes de sevrage marqués et intenses s'il est utilisé de manière inappropriée ou en excès par voie intranasale ou par injection par des personnes dépendantes aux agonistes opioïdes complets comme l'héroïne, la morphine ou la méthadone.

Pour éviter l'apparition précipitée des symptômes de sevrage lors de l'initiation avec Mylan-Buprenorphine/Naloxone d'opioïdes à action brève à action prolongée, il faut que le patient montre des signes et des symptômes objectifs de sevrage modéré avant même le dosage d'induction. Ainsi, un score de sevrage modéré d'une valeur égale ou supérieure à 13 sur l'Échelle clinique des symptômes de sevrage des opioïdes (Clinical Opiate Withdrawal Scale – COWS, en anglais), peut s'avérer être un point de référence utile.

Les symptômes de sevrage peuvent également être associés à un dosage sous-optimal.

Précautions générales

Comme c'est le cas avec les autres opioïdes, l'emploi de Mylan-Buprenorphine/Naloxone devrait s'effectuer avec prudence dans le cas de patients aux prises avec les problèmes suivants :

- myxoedème, hypothyroïdie ou insuffisance surrénale (c.-à.-d. maladie d'Addison);
- psychoses toxiques;
- hypotension, hypertrophie de la prostate ou sténose de l'urètre.

Un myosis dû aux opiacés ainsi qu'une altération du degré de conscience du patient ou encore la perception de la douleur de celui-ci, ce qui peut nuire à l'examen de ce dernier ou encore compliquer le diagnostic ou masquer l'évolution clinique d'une maladie concomitante. Les opiacés doivent être administrés avec prudence chez les personnes âgées et les patients affaiblis (voir **Populations et conditions particulières**).

Populations particulières

Femmes enceintes

Nous ne disposons que de données limitées tirées d'études cliniques et observationnelles ainsi que de cas répertoriés concernant la prise de buprénorphine durant la grossesse. Par contre, ces données ne font pas ressortir un risque accru de malformations fœtales graves. La buprénorphine peut traverser la barrière placentaire et mettre en jeu la vie du fœtus. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi des comprimés sublinguaux de buprénorphine et naloxone chez les femmes enceintes. Par conséquent, buprénorphine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels pour la mère justifient les risques potentiels pour le fœtus.

L'utilisation prolongée d'un opioïde par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes de l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut mettre en jeu le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal**).

Les femmes enceintes sous traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne devraient pas cesser brusquement de prendre ce médicament, car cela pourrait mener à des complications de la grossesse comme une fausse couche ou une mortinaissance. En cas de cessation du traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone, la diminution des doses doit se faire lentement et progressivement, sous supervision médicale, afin d'éviter des effets indésirables graves chez le fœtus, des symptômes de sevrage chez la femme enceinte, et une éventuelle rechute menant à la prise de drogues illicites. La décision d'interrompre le traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone durant la grossesse doit être prise collectivement par le médecin traitant, la patiente et l'équipe de conseillers ou de soutien, dans le cadre d'un plan de traitement global. Il faut tenir compte du risque de rechute après le sevrage du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les professionnels de la santé doivent continuer de rencontrer les patientes tout au long de leur grossesse afin d'assurer le suivi de la prise en charge de la dépendance aux opioïdes, de réduire le risque d'une récurrence de l'utilisation inappropriée des

opioïdes et, au besoin, de reprendre le traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone à la dose appropriée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les études de reproduction et développementales effectuées sur les rats et les lapins ont montré des effets indésirables à des doses thérapeutiques. Les études sur le développement pré et postnatal chez les rats ont montré des cas de dystocie, une fréquence plus élevée de décès néonataux et des retards de développement. Aucun effet tératogénique clair n'a été observé avec l'administration de doses équivalentes ou supérieures aux doses administrées aux êtres humains. Cependant, dans quelques études, certains événements tels que des fœtus acéphales, des omphalocèles ou des anomalies du squelette ont été observés, mais le lien entre ces observations et le traitement n'a pas été clairement établi. Le décès embryofœtal a également été observé à la fois chez les rats et chez les lapins.

Travail et accouchement

Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés dans le lait maternel, l'utilisation de Mylan-Buprenorphine/Naloxone n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent et pendant le travail et l'accouchement, à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques. L'administration d'opioïdes à la mère durant sa grossesse peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né. Ce risque augmente d'autant plus si un autre opioïde est administré durant le travail et l'accouchement. Il faut surveiller attentivement les signes de dépression respiratoire chez les nouveau-nés. Un antagoniste opioïde tel que la naloxone doit être utilisable pour traiter une dépression respiratoire induite par des opioïdes chez le nouveau-né. La posologie de la naloxone doit être déterminée avec prudence chez le nouveau-né afin d'éviter de déclencher chez lui un syndrome de sevrage aigu et iatrogène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes**).

Femmes qui allaitent

Nous ne disposons d'aucune donnée sur les effets de l'administration d'un médicament associant de la buprénorphine et de la naloxone durant l'allaitement. Il faut toutefois noter que l'absorption orale de la naloxone est limitée. La buprénorphine et ses métabolites de norbuprénorphine sont excrétés dans le lait maternel ainsi que dans l'urine du nourrisson. Des données limitées provenant de deux études publiées portant sur 13 femmes qui allaitaient et qui recevaient des doses sublinguales quotidiennes de 2,4 à 24 mg n'ont pas mis en évidence de réactions indésirables chez les nourrissons exposés à la buprénorphine par le biais du lait maternel. De plus, selon ces études, le lait maternel expose les nourrissons à moins de 1 % de la dose quotidienne de buprénorphine qui est administrée à leur mère.

Il faut être prudent dans l'administration de Mylan-Buprenorphine/Naloxone à une femme qui allaite. Les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte, ainsi que le besoin clinique de Mylan-Buprenorphine/Naloxone de la mère et que les effets indésirables potentiels sur l'enfant nourri au sein, par rapport aux effets du médicament ou de l'état de la mère. Les mères qui allaitent tout en prenant Mylan-Buprenorphine/Naloxone

doivent être averties qu'elles doivent surveiller une éventuelle augmentation de la somnolence ou des difficultés respiratoires chez leur enfant et celui-ci doit être étroitement surveillé par un professionnel de la santé.

Une dépression respiratoire potentiellement mortelle peut frapper le nouveau-né si des opioïdes sont administrés à sa mère et qu'elle l'allaita.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'emploi de Mylan-Buprenorphine/Naloxone chez les patients âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandé. L'innocuité et l'efficacité de Mylan-Buprenorphine/Naloxone chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie (<65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Mylan-Buprenorphine/Naloxone chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

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 les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et conditions, personnes âgées**).

Patients atteints de détérioration hépatique :

Mylan-Buprenorphine/Naloxone est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave et peut ne pas être approprié pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée. Si Mylan-Buprenorphine/Naloxone est utilisé chez un patient de ce type, il faut être prudent (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et conditions, Insuffisance hépatique**).

Buprénorphine et naloxone sont toutes deux essentiellement métabolisées par le foie. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave, on a observé que les niveaux de plasma et les valeurs de demi-vie à la fois de buprénorphine et de naloxone augmentaient de façon significative par rapport aux sujets en bonne santé. Cet effet est plus prononcé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

L'insuffisance hépatique diminue l'élimination de naloxone de façon plus marquée que celle de buprénorphine, et les doses de buprénorphine et de naloxone dans ce produit à dosage fixe ne peuvent pas être modifiées individuellement. Par conséquent, les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave seront exposés à des niveaux de naloxone beaucoup plus élevés que les patients en bonne santé hépatique. Cela peut augmenter les risques d'accélération de symptômes de sevrage au début du traitement (à la phase d'induction) et peut nuire à l'efficacité de buprénorphine pendant le traitement. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique

modérée, la différence entre la diminution de l'élimination de naloxone et celle de buprénorphine n'est pas aussi grande que chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave. L'ajustement de la posologie peut être envisagé dans les cas d'insuffisance hépatique faible ou modérée, et l'apparition de signes et de symptômes d'accélération de sevrage des opiacés, de toxicité ou de surdose causées par des niveaux plus élevés de naloxone et/ou de buprénorphine.

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

Patients atteints de détérioration rénale :

L'élimination rénale joue un rôle relativement faible (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et conditions, Insuffisance rénale**) dans l'élimination globale de la buprénorphine; par conséquent, il est rarement nécessaire d'ajuster la posologie en fonction d'une insuffisance rénale. Cependant, les métabolites de la buprénorphine s'accumulent chez le patient atteint d'insuffisance rénale. La prudence est de mise dans la posologie pour les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (CLcr <30 ml/min), et un ajustement de la posologie peut être nécessaire.

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la naloxone sont inconnus.

Système endocrinien

Insuffisance surrénale : des cas d'insuffisance surrénale ont été signalés avec l'utilisation d'opiacés, le plus souvent après une utilisation prolongée. L'insuffisance surrénale peut se signaler par des symptômes et des signes non spécifiques comme des nausées, des vomissements, de l'anorexie, de la fatigue, de la faiblesse, de la somnolence et une basse pression sanguine. Si on soupçonne une insuffisance surrénale, confirmer le diagnostic avec un test diagnostique le plus rapidement possible. En cas de diagnostic d'insuffisance surrénale, traiter avec des doses de remplacement physiologiques de corticostéroïdes. Sevrer le patient des opiacés pour permettre à la fonction surrénale de se rétablir et continuer le traitement de corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénale.

Surveillance et tests de laboratoire

Il est recommandé de procéder à des tests de fonction hépatique et de documenter l'état d'une quelconque hépatite virale avant d'entreprendre un traitement. Il est également recommandé de surveiller régulièrement la fonction hépatique. Les patients ayant été testés positifs pour une hépatite virale, qui utilisent des médicaments en concomitance ou qui ont un problème préexistant de dysfonction hépatique sont plus à risque de développer des blessures hépatiques.

Renseignements destinés aux patients

- On doit conseiller aux patients de conserver Mylan-Buprenorphine/Naloxone hors de la portée des enfants, afin d'éviter toute ingestion accidentelle pouvant entraîner la mort. On doit leur conseiller de ne pas prendre ce médicament devant des enfants. On doit également leur conseiller de chercher une aide médicale immédiate si un enfant est exposé aux comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone.
- Il faut informer les patients qu'il est extrêmement dangereux de s'autoadministrer des benzodiazépines, sédatifs, tranquillisants et antidépresseurs non prescrits ou de consommer de l'alcool pendant qu'ils prennent Mylan-Buprenorphine/Naloxone, en raison du risque d'effets nocifs graves ou de décès. On doit prévenir les patients auxquels on prescrit des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC qu'il faut les prendre en respectant scrupuleusement les recommandations de leur médecin.
- Les patients doivent informer leur médecin s'ils prennent d'autres médicaments d'ordonnance ou si de tels médicaments leur sont prescrits en vue d'un usage futur.
- Les patients doivent être prévenus qu'ils doivent conserver leurs comprimés dans un endroit sûr, à l'abri du vol. Les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent en aucun cas donner des comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone à une autre personne; cela pourrait avoir des conséquences néfastes, voire mortelles. Il est illégal de vendre ou donner ce médicament.
- Les patients doivent informer les membres de leur famille qu'en cas de surdose, il faut prévenir le médecin traitant ou le personnel de la salle d'urgence que le patient est physiquement dépendant aux narcotiques et qu'il est traité par Mylan-Buprenorphine/Naloxone.
- On doit prévenir les patients qu'il leur est déconseillé de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner des machines dangereuses, notamment des automobiles, jusqu'au moment où ils sont raisonnablement certains que le traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone n'altère pas leur capacité à s'engager dans de telles activités. Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut entraver les capacités mentales ou physiques nécessaires pour s'engager dans des activités pouvant être dangereuses, comme celle de conduire une automobile ou faire fonctionner des machines, particulièrement pendant la phase d'induction et d'adaptation posologique.
- On doit mettre en garde les patients que, comme les autres opioïdes, Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut provoquer de l'hypotension orthostatique chez les personnes ambulatoires.
- Il faut prévenir les patients qu'ils doivent prendre les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone une fois par jour. On doit leur recommander de ne pas changer la posologie des comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone sans consulter leur médecin au préalable.
- Les patients doivent être avisés que les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone peuvent causer une dépendance aux opiacés; des signes et symptômes de sevrage des opiacés peuvent donc faire leur apparition en cas d'interruption du traitement. Les patients qui souhaitent interrompre leur traitement à la buprénorphine pour gérer leur dépendance aux opioïdes doivent agir en étroite collaboration avec leur médecin pendant une période préparatoire et doivent être informés des risques de rechute potentielle.

- Les femmes en âge de procréer, notamment les femmes qui planifient une grossesse ou qui sont enceintes, doivent consulter leur médecin pour connaître les risques qui guettent les bébés en cas d'exposition à Mylan-Buprenorphine/Naloxone (administré sous forme de comprimés sublinguaux) pendant la grossesse. Les patientes qui allaitent doivent être averties qu'elles doivent surveiller toute somnolence et difficulté respiratoire chez leur enfant.
- Les athlètes doivent savoir que ce médicament peut entraîner un résultat positif aux « tests antidopage » et qu'ils doivent informer les autorités qu'ils sont traités par Mylan-Buprenorphine/Naloxone.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'utilisation de Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut provoquer une dépression respiratoire significative sur le plan clinique, voire la mort, en particulier quand il est associé à des benzodiazépines et d'autres déprimeurs du SNC comme d'autres opiacés ou de l'alcool (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les événements indésirables liés au traitement observés le plus souvent au cours des essais cliniques sont les céphalées, et les signes et symptômes habituellement associés au sevrage (par ex. douleur abdominale, anxiété, diarrhée, les douleurs musculaires, l'insomnie, les céphalées, les nausées et l'hypersudation). Des crises d'épilepsie, des vomissements, de la diarrhée et des résultats de tests de fonction hépatique élevée ont également été rapportés et considérés comme sérieux.

Chez les patients présentant une dépendance marquée aux opioïdes, l'administration initiale de Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut produire des effets de sevrage semblables à ceux associés à la naloxone.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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

la buprénorphine et la naloxone) figurent au tableau 1.

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

	Comprimés sublinguaux de buprénorphine et naloxone N = 472
Organisme en entier	
Céphalées	202 (42,8 %)
Douleur	197 (41,7 %)
Syndrome de sevrage	194 (41,1 %)
Infection	149 (31,6 %)
Dorsalgie	132 (28,0 %)
Syndrome grippal	89 (18,9 %)
Douleur abdominale	77 (16,3 %)
Blessure accidentelle	72 (15,3 %)
Asthénie	48 (10,2 %)
Frissons	44 (9,3 %)
Fièvre	36 (7,6 %)
Douleur thoracique	23 (4,9 %)
Abcès	17 (3,6 %)
Douleur cervicale	12 (2,5 %)
Malaise	9 (1,9 %)
Réaction allergique	8 (1,7 %)
Œdème facial	8 (1,7 %)
Kyste	7 (1,5 %)
Infection virale	5 (1,1 %)
Rigidité cervicale	5 (1,1 %)
Cardiovasculaire	
Vasodilatation	29 (6,1 %)
Hypertension	17 (3,6 %)
Migraine	13 (2,8 %)
Digestif	
Constipation	115 (24,4 %)
Nausées	76 (16,1 %)
Vomissements	61 (12,9 %)
Dyspepsie	45 (9,5 %)
Diarrhée	50 (10,6 %)
Troubles dentaires	37 (7,8 %)
Fonction hépatique anormale	18 (3,8 %)
Anorexie	16 (3,4 %)
Nausées/Vomissements	13 (2,8 %)
Flatulences	11 (2,3 %)
Abcès parodontal	10 (2,1 %)
Troubles gastro-intestinaux	7 (1,5 %)

	Comprimés sublinguaux de buprénorphine et naloxone N = 472
Ulcère buccal	6 (1,3 %)
Stomatite	5 (1,1 %)
Hématologique et Lymphatique	
Anémie	7 (1,5 %)
Ecchymose	6 (1,3 %)
Adénopathie	5 (1,1 %)
Métabolisme et Nutritionnelle	
Œdème périphérique	24 (5,1 %)
Perte pondérale	15 (3,2 %)
Hyperglycémie	5 (1,1 %)
Musculosquelettique	
Myalgie	31 (6,6 %)
Arthralgie	20 (4,2 %)
Contractions musculaires dans les jambes	13 (2,8 %)
Troubles des articulations	9 (1,9 %)
Arthrite	5 (1,1 %)
Neurologique	
Insomnie	138 (29,2 %)
Dépression	70 (14,8 %)
Anxiété	65 (13,8 %)
Nervosité	42 (8,9 %)
Somnolence	40 (8,5 %)
Étourdissements	33 (7,0 %)
Paresthésie	28 (5,9 %)
Agitation	10 (2,1 %)
Rêves anormaux	9 (1,9 %)
Toxicomanie	9 (1,9 %)
Hypertonie	9 (1,9 %)
Diminution de la libido	9 (1,9 %)
Tremblements	7 (1,5 %)
Pensée anormale	6 (1,3 %)
Respiratoire	
Rhinite	75 (15,9 %)
Pharyngite	64 (13,6 %)
Augmentation de la toux	36 (7,6 %)
Asthme	21 (4,4 %)
Pneumonie	12 (2,5 %)
Troubles pulmonaires	10 (2,1 %)
Bronchite	9 (1,9 %)
Dyspnée	9 (1,9 %)
Troubles respiratoires	7 (1,5 %)

	Comprimés sublinguaux de buprénorphine et naloxone N = 472
Sinusite	7 (1,5 %)
Augmentation des expectorations	5 (1,1 %)
Bâillements	6 (1,3 %)
Dermatologique	
Transpiration	74 (15,7 %)
Éruptions cutanées	23 (4,9 %)
Prurit	11 (2,3 %)
Sécheresse cutanées	6 (1,3 %)
Herpès simplex	6 (1,3 %)
Excroissance nodulaire	6 (1,3 %)
Urticaire	6 (1,3 %)
Acné	5 (1,1 %)
Dermatite de contact	5 (1,1 %)
Sensoriel	
Conjonctivite	14 (3,0 %)
Larmoiement	14 (3,0 %)
Troubles oculaires	8 (1,7 %)
Otalgie	8 (1,7 %)
Amblyopie	5 (1,1 %)
Génito-urinaire	
Dysménorrhée	19 (4,0 %)
Infection des voies urinaires	19 (4,0 %)
Anomalie urinaire	12 (2,5 %)
Impuissance	11 (2,3 %)
Vaginite	11 (2,3 %)
Dysurie	9 (1,9 %)
Hématurie	8 (1,7 %)

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

Nausées : Les nausées constituent un effet secondaire courant des opiacés et semblent être dues à l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, la stimulation de l'appareil vestibulaire et par le retard de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue après une certaine durée du traitement.

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 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.

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

Les réactions indésirables peu courantes consécutives au traitement (< 1 %) observées au cours des essais cliniques sur buprénorphine et naloxone comprenaient :

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

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

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

Système endocrinien : fonction sexuelle anormale

Système hémiqque et lymphatique : leucocytose, leucopénie, méthémoglobine, thrombocythémie, thrombopénie et anomalie leucocytaire.

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

Appareil musculosquelettique : bursite, myasthénie, douleur osseuse, spasmes généraux, troubles tendineux et ténosynovite.

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

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

Peau et annexes : alopécie, dermatite exfoliative, dermatite fongique, troubles capillaires, lichen dermatite, mélanome cutané, néoplasie cutanée, psoriasis, éruption maculopapuleuse, éruption vésiculobulleuse, troubles cutanés et ulcères cutanés.

Organes sensoriels : lésion cornéenne, surdité, troubles otiques, otite moyenne, douleurs oculaires et acouphènes.

Appareil génito-urinaire : aménorrhée, éjaculations anormales, sein fibrokystique, leucorrhée, mastite, ménorragie, troubles menstruels, métrorragie, néoplasie mammaire, néphrolithiase, orchite, douleur mammaire, douleur rénale, résultat suspect au test de Papanicolaou, grossesse non voulue, troubles de la prostate, salpingite, troubles testiculaires, urétrite, troubles de la miction, mictions fréquentes et mictions impérieuses.

Buprénorphine employée seule

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

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

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

Dans les cas d'abus ou d'utilisation inappropriée intentionnelle de médicament, certains effets indésirables ont été attribués à la mauvaise utilisation plutôt qu'au produit lui-même : réactions locales, comme de la cellulite ou un abcès parfois infectieux, hépatite aiguë potentiellement grave, pneumonie, endocardite et autres infections (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

Le SSON a été signalé parmi les nouveau-nés dont les mères avaient reçu des produits de la buprénorphine pendant la grossesse. Il se peut que le syndrome soit plus modéré et plus long que celui plus court des agonistes aux récepteurs μ des opioïdes. La nature du syndrome peut varier

selon l'historique d'utilisation du médicament de la mère (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Expérience post-commercialisation

Tableau 2 énumère les effets secondaires signalés pendant la période de suivi post-commercialisation, qui n'est signalés nulle part ailleurs sur l'étiquette, dont certains peuvent avoir été observés avec la buprénorphine seulement dans le cadre du traitement de la dépendance aux opioïdes. Les effets secondaires causés par le médicament sont présentés selon les classes par système et organe de MedDRA et sont triés selon les termes privilégiés.

Tableau 2 – Réactions indésirables au médicament recueillies lors de la surveillance postcommercialisation

et

Classe des systèmes organiques	Terme privilégié
Troubles hépatobiliaires	Hépatite cytolytique Syndrome hépatorénal Ictère
Investigations	Élévation des taux de transaminases
Troubles du système nerveux	Encéphalopathie hépatique Syncope

Déficience androgénique : L'utilisation chronique d'opiacés peut influencer l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique et mener à une déficience androgénique qui peut se manifester sous forme de baisse de la libido, d'impuissance, de dysfonction érectile, aménorrhée ou d'infertilité. Le rôle des opiacés dans le syndrome clinique de l'hypogonadisme n'est pas établi parce que les différents agresseurs médicaux, physiques, psychologiques et liés au mode de vie qui pourraient influencer les niveaux d'hormone sexuelle n'ont pas été suffisamment contrôlés lors des études effectuées pour le moment. Les patients présentant des symptômes de déficience androgénique doivent se soumettre à une évaluation en laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

Les risques d'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC), notamment l'alcool, peuvent provoquer une profonde somnolence, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- Limiter la prescription concomitante de Mylan-Buprenorphine/Naloxone et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC aux patients pour lesquels les autres traitements ne sont pas adaptés.

- Considérer une réduction du dosage des dépresseurs du SNC en cas de prescription concomitante.
- Suivre les patients pour surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de somnolence.

Aperçu

Interaction avec la benzodiazépine et d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) :

Compte tenu de l'effet pharmacologique cumulatif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (par ex. autres opiacés, sédatifs ou hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêtabloquants augmente les risques de dépression respiratoire, de somnolence profonde, de coma et de décès. Limiter la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour lesquels les autres traitements ne sont pas adéquats. Limiter les dosages et la durée du traitement au minimum nécessaire. Suivre attentivement les patients pour surveiller les signes de dépression respiratoire et de somnolence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologique, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (incluant les benzodiazépines et l'alcool) et Baisse de la capacité du patient à conduire ou à faire fonctionner des machines**). Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne doit pas être pris avec de l'alcool parce qu'il est susceptible d'augmenter les risques d'effets secondaires dangereux.

Interactions médicament-médicament

La consommation d'alcool pendant la prise de Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit être évitée.

Alcool

L'alcool accentue l'effet sédatif des opiacés. Les boissons alcoolisées doivent être évitées pendant la prise de Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Les médicaments contenant de l'alcool doivent être co-administrés avec prudence (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions sérieuses**).

On doit faire preuve de prudence lorsque l'on utilise Mylan-Buprenorphine/Naloxone avec les agents ci-dessous :

Benzodiazépines

Cette association peut être fatale, car elle peut entraîner une dépression respiratoire d'origine centrale. Par conséquent, les patients qui sont traités avec cette combinaison doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Une telle association de médicaments doit être évitée parce qu'elle risque d'être utilisée de manière inappropriée ou en excès. On doit informer les patients des dangers que peut comporter l'auto-administration de benzodiazépines non prescrites tout en usant de Mylan-Buprenorphine/Naloxone; ils doivent également être avertis d'utiliser les

benzodiazépines en même temps que ce produit uniquement de la manière prescrite (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Autres dépresseurs du système nerveux central

L'association de dépresseurs du système nerveux central avec la buprénorphine augmente les effets sur la dépression du système nerveux central. La baisse de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite d'un véhicule automobile et l'utilisation de machines. Parmi les exemples de dépresseurs du système nerveux central, citons les autres opioïdes (comme la méthadone, les analgésiques et les antitussifs), certains antidépresseurs, les inhibiteurs sédatifs des récepteurs H1, les barbituriques, les anxiolytiques, les neuroleptiques, la clonidine et les substances qui y sont apparentées.

Analgésiques opioïdes

Les propriétés analgésiques des autres opioïdes peuvent être réduites chez les patients qui prennent l'association buprénorphine et naloxone en traitement de la dépendance aux opioïdes. Il peut s'avérer difficile d'obtenir une analgésie adéquate lorsqu'on administre un opioïde complet aux patients recevant de Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Par ailleurs, il faut tenir compte du risque de surdosage lorsqu'on administre des doses supérieures aux doses habituelles d'agonistes opioïdes complets, comme la méthadone et les analgésiques, particulièrement lorsqu'on essaie de surmonter les effets d'agoniste partiel de la buprénorphine, ou lorsque les taux de buprénorphine s'abaissent. Les patients ayant besoin d'analgésie et d'un traitement de la dépendance aux opioïdes devraient idéalement être pris en charge par une équipe multidisciplinaire comprenant des spécialistes du traitement de la douleur et des spécialistes du traitement de la dépendance (voir la section **Déclenchement d'un syndrome de sevrage aux opioïdes**).

Naltrexone et autres antagonistes aux opiacés

Les patients maintenus sous Mylan-Buprenorphine/Naloxone peuvent éprouver l'apparition soudaine de symptômes de sevrage des opiacés prolongés et intenses s'ils sont prescrits avec des antagonistes dont le dosage atteint des concentrations systémiques pertinentes d'un point de vue pharmacologique.

Puisque la buprénorphine est un agoniste partiel aux récepteurs mu des opiacés, les antagonistes aux opiacés administrés en même temps, tels que la naltrexone, peuvent réduire ou bloquer complètement les effets de buprenorphine/naloxone.

Inhibiteurs du CYP3A4

Il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on administre de la buprénorphine; une réduction du dosage pourrait être nécessaire si administrée en combinaison avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Une étude sur les interactions entre la buprénorphine et le kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) a montré une hausse des valeurs de C_{max} et d'ASC (aire sous la courbe) de la buprénorphine (50 % et 70 % respectivement) et, dans une moindre mesure, de la norbuprénorphine. Exemple Les inhibiteurs du CYP3A4 comprennent les inhibiteurs des protéases, les antibiotiques macrolides et les antifongiques azolés.

Inducteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et de buprénorphine peut diminuer les concentrations plasmatiques de cette dernière, ce qui peut donner lieu à un traitement insuffisant de la dépendance aux opioïdes par la buprénorphine. Il est recommandé de suivre de près les patients qui reçoivent Mylan-Buprenorphine/Naloxone en cas de coadministration d'un inducteur du CYP3A4 (par ex., phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) et d'adapter adéquatement, si besoin est, la dose de la buprénorphine ou de l'inducteur du CYP3A4.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

L'emploi concomitant d'IMAO peut accentuer les effets des opioïdes.

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de la buprénorphine/naloxone et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble mettant en jeu le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc

Il faut éviter d'administrer Mylan-Buprenorphine/Naloxone en association avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). La liste qui suit est une liste non exhaustive des médicaments ayant été associés à des cas d'allongement de l'intervalle QTc et/ou de torsades de pointes. Les classes chimiques et pharmacologiques ci-dessous sont énumérées, car au moins un de leurs éléments a été impliqué dans un cas d'allongement de l'intervalle QTc et/ou de torsade de pointes : antiarythmiques de classe IA (ex. : quinidine, procaïnamide et disopyramide), de classe III (ex. : amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone), et de classe IC (ex. : flécaïnide, propafénone), antipsychotiques (ex. : chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone), antidépresseurs (ex. : fluoxétine, citalopram, antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques [ex. : amitriptyline, imipramine, maprotiline]), opioïdes (ex. : méthadone), antibiotiques macrolides et analogues (ex. : érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus), antibiotiques quinolones (ex. : moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine), pentamidine, antipaludiques (ex. : quinine, chloroquine), antifongiques azolés (ex. : kétoconazole, fluconazole, voriconazole), dompéridone, anagrélide, ivabradine, antagonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (ex. : ondansétron), inhibiteurs de la tyrosine kinase (ex. : sunitinib, nilotinib, cécitinib, vandétanib), trioxyde de diarsenic, inhibiteurs des histone-désacétylases (ex. : vorinostat), et agonistes des bêta-adrénocepteurs (ex. : salmétérol, formotérol).

Diurétiques

Les opioïdes peuvent réduire l'efficacité des diurétiques en provoquant la libération de l'hormone antidiurétique. Surveiller les patients et demeurer à l'affût des signes associés à la diminution de la diurèse et/ou aux effets sur la pression sanguine, et augmenter la dose du diurétique, au besoin.

Anticholinergiques

L'utilisation concomitante de médicaments anticholinergiques peut augmenter le risque de rétention urinaire et/ou de constipation grave, ce qui peut entraîner un iléus paralytique. Surveillez les patients et demeurez à l'affût des signes de rétention urinaire ou de diminution de la motilité gastrique.

Antirétroviraux

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont principalement métabolisés par le CYP3A4. L'éfavirenz, la névirapine et l'étravine sont des inducteurs connus du CYP3A, tandis que la délavirdine est un inhibiteur du CYP3A. D'importantes interactions pharmacocinétiques ont été observées entre les INNTI et la buprénorphine lors d'essais cliniques, mais ces interactions pharmacocinétiques n'ont toutefois pas donné lieu à des effets pharmacodynamiques significatifs. Faites preuve de prudence au moment de prescrire, et surveillez les concentrations thérapeutiques.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament observés sur les épreuves de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

Alcool

L'alcool peut accentuer l'effet sédatif des opiacés. Les boissons alcoolisées doivent être évitées pendant la prise de Mylan-Buprenorphine/Naloxone.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone doivent être maintenus sous la langue jusqu'à dissolution complète. Modifier les comprimés pour les administrer autrement que de manière sublinguale peut causer des effets indésirables graves, incluant le décès. Ne pas couper, briser, écraser ni mâcher les comprimés de Mylan-Buprenorphine/Naloxone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Adultes :

Il convient de prendre toutes les mesures de sécurité nécessaires pour empêcher tout détournement des stocks de Mylan-Buprenorphine/Naloxone.

Les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone doivent être remis aux patients tous les jours sous la supervision d'un professionnel de la santé jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et en mesure de conserver ses doses de Mylan-Buprenorphine/Naloxone en lieu sûr.

Mylan-Buprenorphine/Naloxone est indiqué pour le traitement substitutif de l'adulte aux prises avec une dépendance aux opioïdes. Le but de l'intégration de la naloxone au médicament est de décourager l'usage inapproprié ou excessif du médicament par voie intraveineuse ou intranasale.

La dépendance aux drogues opioïdes est un trouble récurrent chronique, la durée du traitement doit être adaptée à l'état du patient.

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

Les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne doivent être prescrits que par les médecins qui répondent aux critères suivants :

- i) avoir de l'expérience dans le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes;
- ii) avoir suivi un programme reconnu de formation sur la buprénorphine et la naloxone.

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

- formation des médecins prescripteurs sur l'emploi des comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone;
- tenue d'une liste des médecins ayant reçu cette formation sur la buprénorphine et la naloxone;
- dosage quotidien supervisé par un professionnel de la santé, progressant vers une administration sans surveillance quand la stabilité clinique du patient le permet;
- doses à emporter à la maison une fois que le patient est assez stable et peut entreposer de façon sécuritaire les doses de Mylan-Buprenorphine/Naloxone. La prise de doses sans supervision doit faire l'objet d'une évaluation et d'un examen réguliers.

Les médecins doivent s'abstenir de prescrire les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone s'ils sont dans l'impossibilité de s'assurer que la prise du médicament se fera sous la supervision d'un professionnel de la santé tous les jours jusqu'à ce que le patient ait atteint une stabilité clinique suffisante et qu'il soit en mesure de conserver les doses de Mylan-Buprenorphine/Naloxone qu'il ramènera chez lui en lieu sûr (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les médecins peuvent obtenir de plus amples renseignements sur les programmes de

formation sur la buprénorphine et la naloxone en composant le numéro sans frais suivant : 1-844-596-9526.

Considérations posologiques

Mode d'administration

Les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone doivent être maintenus sous la langue jusqu'à dissolution complète. La dissolution complète demande habituellement de 2 à 10 minutes.

Quand plusieurs comprimés sont nécessaires pour atteindre la dose optimale, le patient doit placer tous les comprimés sous la langue en même temps ou en deux fois, la deuxième prise étant placée sous la langue immédiatement après la dissolution de la première.

Les patients ne doivent pas avaler, ni consommer de la nourriture ou du liquide jusqu'à ce que le comprimé soit complètement dissout.

Précautions à prendre avant l'induction

Avant la phase d'induction du traitement de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, il faut identifier les opioïdes en cause dans la dépendance (à action brève ou prolongée), à quand remonte la dernière prise d'opioïde, ainsi que le degré ou niveau de dépendance aux opioïdes. Pour éviter d'accélérer le sevrage, l'induction du traitement de Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit être entreprise des signes clairs et objectifs de sevrage apparaissent.

Patients sous héroïne (ou autres opiacés à action brève) :

Pour les patients dépendants à l'héroïne ou aux opioïdes à action brève : la première dose de Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit être administrée après l'apparition de signes objectifs d'un sevrage, mais pas moins de six heures après la dernière prise d'opioïdes par le patient. Un score modéré, d'une valeur égale ou supérieure à 13 sur l'Échelle clinique des symptômes de sevrage des opioïdes (Clinical Opiate Withdrawal Scale – COWS, en anglais), peut s'avérer être un point de référence utile.

Patients prenant de la méthadone :

Pour les patients sous méthadone, la dose d'entretien de méthadone doit être réduite à la dose quotidienne minimale que le patient peut tolérer avant de commencer la thérapie au Mylan-Buprenorphine/Naloxone. La première dose de Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit être administrée uniquement après l'apparition de signes objectifs d'un sevrage (par ex., score COWS égal ou supérieur à 13), et généralement pas moins de 24 heures après la dernière prise de méthadone par le patient, à cause de la longue demi-vie de la méthadone.

Il est recommandé de procéder à des tests de fonction hépatique et de documenter l'état d'une

quelconque hépatite virale avant d'entreprendre un traitement. Il est également recommandé de surveiller régulièrement la fonction hépatique.

Les patients qui se sont abstenus de prendre des opioïdes et qui désirent reprendre leur traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone doivent recommencer à la dose de 2 mg. Le médecin traitant augmentera ensuite la dose, selon son bon jugement.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Induction :

La dose de départ recommandée est de 8 mg de Mylan-Buprenorphine/Naloxone le jour 1, en commençant par 4 mg, puis en ajoutant encore 4 mg en fonction des besoins du patient. La dose cible totale suggérée pour le jour 1 du traitement est entre 8 et 12 mg.

Au cours de la mise en place du traitement, une surveillance plus étroite de la posologie est recommandée pour s'assurer que la dose est bien placée sous la langue et pour observer comment le patient réagit au traitement : cela aidera à déterminer une posologie efficace en fonction des effets cliniques.

Les patients qui se sont abstenus de prendre des opioïdes et qui désirent reprendre leur traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone doivent recommencer à la dose de 2 mg. Le médecin traitant augmentera ensuite la dose, selon son bon jugement.

Patients atteints de détérioration hépatique :

Mylan-Buprenorphine/Naloxone est contre-indiqué pour les patients atteints d'une grave insuffisance hépatique et peut ne pas être approprié pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée. L'ajustement de la posologie peut être envisagé dans les cas d'insuffisance hépatique faible ou modérée, et l'apparition de signes et de symptômes d'accélération de sevrage des opiacés, de toxicité ou de surdose causées par des niveaux plus élevés de naloxone et/ou de buprenorphine (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et conditions, Insuffisance hépatique**).

Patients atteints de détérioration rénale :

La prudence est de mise dans la posologie pour les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (CLcr <30 ml/min), et un ajustement de la posologie peut être nécessaire.

Gériatrie (> 65 ans) :

Des dépressions respiratoires sont survenues chez certaines personnes âgées quand les opiacés ont été administrés avec d'autres agents susceptibles de provoquer une dépression respiratoire. En général, le choix du dosage pour un patient plus âgé doit être prudent, commencer par la dose la plus faible possible et augmenter graduellement, et tenir compte de la plus grande fréquence

d'affaiblissements des fonctions hépatique, rénale, respiratoire ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres médicaments (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et conditions, personnes âgées**).

Patientes enceintes ou en période de post-partum :

Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires durant la grossesse, même chez la patiente qui recevait une dose stable avant d'être enceinte. Il faut demeurer à l'affût des signes et des symptômes de sevrage, et ajuster la dose en conséquence. Si une femme enceinte qui avait cessé son traitement durant la période de grossesse ou de post-partum (voir Réduction du dosage et interruption du traitement (Diminution posologique)) décide par la suite de reprendre le traitement, elle devra le recommencer à la dose de 2 mg. Le médecin traitant augmentera ensuite la dose, selon son bon jugement.

Titration de la dose :

Stabilisation de la posologie et thérapie d'entretien

Après l'induction du traitement, le patient doit être rapidement stabilisé à une dose d'entretien en adaptant la posologie à l'effet clinique. L'adaptation de la posologie par intervalles ascendants ou descendants de 2 à 8 mg de buprénorphine jusqu'à un niveau qui maintient le patient sous traitement et supprime les effets de sevrage des opiacés doit s'appuyer sur la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient.

Des études cliniques ont montré qu'une dose d'entretien de 12 mg à 16 mg de buprénorphine/naloxone une fois par jour est cliniquement efficace pour la plupart des patients. Le dosage maximal est d'une prise de 24 mg par jour.

Pendant la thérapie d'entretien, il peut être nécessaire de restabiliser régulièrement le patient à un nouveau dosage d'entretien en fonction de ses besoins.

Administration non quotidienne :

Suivant la réussite du traitement d'induction et une fois que le patient reçoit une dose stable, la fréquence d'administration de Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut être réduite à la prise un jour sur deux du double de la dose ajustée en fonction des besoins du patient. Par exemple, le patient qui reçoit une dose quotidienne stabilisée à 8 mg/jour pourrait recevoir 16 mg tous les deux jours et aucun médicament les autres jours. Cependant, la dose administrée en une seule journée ne doit pas dépasser 24 mg.

Suivant la réussite du traitement d'induction et une fois que le patient reçoit une dose stable, la fréquence d'administration de Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut être réduite pour atteindre 3 fois par semaine (par ex. le lundi, le mercredi et le vendredi). La dose du lundi et celle du mercredi doivent correspondre au double de la dose quotidienne titrée individuellement, et la

dose du vendredi, au triple de celle-ci. Aucune dose du médicament n'est administrée les autres jours. Or, la dose administrée chaque jour ne doit pas excéder 24 mg. Par conséquent, les patients qui nécessitent une dose quotidienne > 8 mg/jour ne seront peut-être pas de bons candidats pour ce schéma posologique.

Les patients dépendants à des substances agissant sur le SNC, comme l'alcool, ne doivent pas être traités avec des doses croissantes exigées par une posologie comprenant moins d'une prise par jour destinée à un traitement supervisé. Les patients faisant en même temps une utilisation sporadique de médicaments non opioïdes doivent être étroitement surveillés, et tous les patients recevant moins d'une dose par jour doivent être observés pendant au moins une heure et demie après l'administration de la première multidose du traitement.

Réduction du dosage et interruption du traitement (Diminution posologique) :

La décision de cesser le traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit s'inscrire dans un plan thérapeutique global. Pour empêcher l'apparition de symptômes de sevrage et un retour à la consommation de drogue illicite, la dose de Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit être progressivement diminuée au fil du temps pour les cas favorables jusqu'à ce que le traitement puisse être arrêté. La décision de réduire la dose doit être prise par le médecin prescripteur, le patient et le conseiller ou le personnel de soutien. Le risque de rechute consécutif au sevrage du médicament est à considérer (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Afin de prévenir le surdosage, on doit aviser les patients que le fait de réduire ou d'interrompre leur traitement par des opioïdes, notamment leur traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone, diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être relancé, il faut l'amorcer à la dose la plus faible possible et l'augmenter graduellement, de manière à éviter une surdose chez le patient.

Supervision clinique

Le traitement doit débuter avec une administration supervisée et doit progresser vers une administration non supervisée lors que la stabilité clinique du patient le permet. Au cours de cette phase, une surveillance plus étroite de la posologie est recommandée pour s'assurer que la dose est bien placée sous la langue et pour observer comment le patient réagit au traitement : cela aidera à déterminer une posologie efficace en fonction des effets cliniques.

Lorsque le patient se stabilise, il peut être approprié d'allonger l'intervalle entre ses évaluations en fonction de son respect du traitement, de l'efficacité de celui-ci et des progrès généraux du patient. Il est également recommandé de tenir compte de la fréquence des visites du patient et de sa capacité à gérer les médicaments qu'il emporte chez lui pour déterminer la quantité prescrite lors de l'administration non supervisée.

PHARMACODÉPENDANCE ET TOXICOMANIE

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes, et son administration prolongée peut entraîner un état de dépendance physique — accompagné ou non d'une dépendance psychologique — semblable à celui qu'engendrent les opioïdes. Cet état est caractérisé par un syndrome de sevrage lorsqu'on met fin abruptement au traitement ou que l'on diminue la dose trop rapidement. Les symptômes de sevrage (c.-à-d. de l'état de manque) peuvent inclure des douleurs musculaires, de la diarrhée, de la chair de poule, une perte d'appétit, des nausées, de la nervosité ou de l'agitation, un écoulement nasal, des éternuements, des tremblements, des frissons, des crampes d'estomac, de la tachycardie, des troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la sudation, des palpitations, une fièvre inexplicquée, de la faiblesse et des bâillements. En revanche, le syndrome de sevrage est moins marqué que celui observé avec les agonistes complets et il peut être retardé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

Élimination

Les comprimés sublinguaux de Mylan-Buprenorphine/Naloxone expirés ou non utilisés doivent être éliminés de façon adéquate pour éviter une exposition accidentelle d'une tierce personne, y compris des enfants et des animaux domestiques. S'il est nécessaire de les entreposer temporairement avant de les jeter, on peut obtenir à la pharmacie un contenant à l'épreuve des enfants, comme un contenant à déchets toxiques ou une boîte à pilules verrouillable.

Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne doit jamais être jeté avec les ordures ménagères. Il est recommandé de s'en débarrasser auprès du programme de récupération d'une pharmacie. Consulter un pharmacien ou se rendre au www.healthsteward.ca pour en savoir plus sur les possibilités d'élimination responsable de produits pharmaceutiques.

Dose oubliée

Les doses manquées peuvent contribuer à une diminution de la tolérance à la buprénorphine. Plus le patient manque de doses, plus la tolérance diminue. Les patients doivent être réévalués pour s'assurer qu'ils ont reçu une dose appropriée lors de la reprise du traitement de Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Il se peut que la dose de reprise doive être ramenée au niveau de celle prescrite pendant la phase d'induction du traitement de Mylan-Buprenorphine/Naloxone (voir **Dosage recommandé et ajustement de dosage, Phase d'induction**).

Si le patient a consommé de nouveau des agonistes opioïdes complets, il faut lui conseiller de suspendre la reprise de Mylan-Buprenorphine/Naloxone jusqu'à l'apparition de signes modérés de sevrage d'opiacés pour éviter les risques de sevrage précipité.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Signes et symptômes : Les signes et symptômes d'une surdose aiguë comprennent le myosis, la sédation, l'hypotension, la dépression respiratoire et la mort. On peut également observer des nausées et des vomissements.

Le principal symptôme nécessitant une intervention est la dépression respiratoire, qui peut mener à un arrêt respiratoire et à la mort.

Traitement :

En cas de surdose, des mesures générales de soutien doivent être mises en place, comme une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient. On doit mettre en oeuvre un traitement symptomatique après avoir prodigué les soins intensifs standards. Il faut immédiatement rétablir les voies respiratoires à l'aide d'une ventilation assistée ou contrôlée. Le patient doit être transféré dans un environnement disposant de moyens de réanimation complets.

Si le patient vomit, on doit veiller à ce qu'il n'aspire pas ses vomissures.

En raison de la dissociation extrêmement lente de la buprénorphine des récepteurs opioïdes, des doses élevées de chlorhydrate de naloxone, à savoir de 10 à 35 mg/70 kg de masse corporelle, peuvent être d'un secours limité dans la prise en charge d'un surdosage de buprénorphine. L'utilisation d'un antagoniste opioïde (comme la naloxone) est recommandée malgré son effet limité sur les symptômes respiratoires provoqués par la buprénorphine comparé à son effet sur les agonistes opioïdes complets.

Si la naloxone est utilisée, on doit prendre en considération la longue durée d'action de la buprénorphine au moment de fixer la durée du traitement nécessaire pour renverser les effets du surdosage. La naloxone peut être éliminée plus rapidement que la buprénorphine, ce qui peut amener les symptômes de surdos de buprénorphine jusque-là contrôlés à réapparaître. Une injection continue peut donc être nécessaire. Les dosages de l'injection intraveineuse continue doivent être adaptés à la réaction du patient. Si l'injection n'est pas possible, un dosage de naloxone à répétition peut être nécessaire. Surveillez attentivement le patient jusqu'à ce qu'une respiration spontanée soit réétablie avec certitude. Même en cas d'amélioration, une surveillance médicale continue est requise pendant au moins 24 heures en raison des effets prolongés de la buprénorphine.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes et un antagoniste des récepteurs κ des opioïdes. La buprénorphine présente une haute affinité pour le récepteur μ et réduit donc la capacité de fixation, et ainsi l'activité, des autres opiacés sur ces récepteurs. Les effets de la buprénorphine dans le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes sont attribués à sa lente dissociation des récepteurs μ dans le cerveau, ce qui, sur une longue période, réduit le besoin en drogue du patient dépendant.

La naloxone est un antagoniste des récepteurs μ (mu), δ (delta) et κ (kappa) des opiacés. En raison du métabolisme de premier passage important et de la faible biodisponibilité sublinguale de la naloxone, l'administration orale ou sublinguale de la naloxone n'entraîne pas d'effet pharmacologique décelable. Cependant, lors d'une utilisation intranasale inappropriée ou en excès ou d'une injection par une personne dépendante aux agonistes opioïdes complets, la présence de naloxone dans Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut produire des effets antagonistes opioïdes graves qui peuvent faire apparaître immédiatement des symptômes de sevrage des opiacés, ce qui décourage ce type d'utilisation.

Pharmacodynamie

Effets subjectifs

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

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

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

Effets physiologiques

Les effets de la buprénorphine ont également été évalués sur des sujets dépendants aux opiacés à qui on a administré 12 mg en comprimés sublinguaux ou jusqu'à 16 mg en injection intraveineuse pour examiner la réponse subjective, respiratoire et cardiovasculaire à des doses comparables à celles utilisées dans le traitement de la dépendance aux opiacés.

Comparativement au placebo, il n'y avait aucune différence significative d'un point de vue statistique quant aux effets du traitement sur la pression sanguine, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la saturation d'O₂ ou la température de la peau. La pression artérielle systolique des sujets auxquels on avait administré 8 mg de buprénorphine par voie intraveineuse était plus élevée que celle des sujets ayant reçu le placebo. Les effets minimaux et maximaux obtenus étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Les sujets réagissaient lorsque l'on s'adressait à eux à voix basse et ils répondaient aux sollicitations des ordinateurs. Certains sujets se sont montrés irritables, mais aucun autre changement n'a été observé.

On a comparé les effets sur la respiration d'une solution de buprénorphine administrée par voie sublinguale (dosée à 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg) à ceux exercés par de la méthadone administrée par voie orale (dosée à 15 mg, 30 mg, 45 mg et 60 mg) à des volontaires masculins en santé ayant déjà pris des opioïdes mais ne présentant pas de dépendance à ceux-ci. Dans cette étude, on a plus fréquemment noté une hypoventilation ne nécessitant pas d'intervention mécanique chez les sujets qui avaient reçu les solutions de buprénorphine sublinguales dosées à 4 mg et plus (la solution dosée à 4 mg se compare à un comprimé dosé à 6 mg environ) que chez ceux qui avaient reçu de la méthadone. Les deux médicaments ont entraîné une diminution semblable de la saturation en O₂.

Effets de la naloxone

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

Le système nerveux central :

Les opiacés provoquent une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres

respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une réduction de la réceptivité des centres du tronc cérébral à la fois à l'augmentation de la tension de CO₂ et à la stimulation électrique.

Les opiacés affaiblissent le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans la zone médullaire. Les effets antitussifs peuvent survenir à des doses plus faibles que celles habituellement utilisées pour calmer la douleur.

Les opiacés provoquent un myosis, même dans la pénombre totale. Les micropupilles constituent un signe de surdose d'opiacés, mais ne sont pas pathognomoniques (par ex., des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des manifestations similaires). Une mydriase marquée, plutôt qu'un myosis, peut être observée dans les cas d'hypoxie lors de surdose d'oxycodone.

Tractus gastro-intestinal et autre muscle lisse :

Les opiacés provoquent une réduction de la motilité associée à une augmentation de la tonicité du muscle lisse dans l'antré de l'estomac et le duodénum. La digestion de la nourriture dans l'intestin grêle est retardée, et les contractions propulsives sont plus faibles. Le péristaltisme propulsif du côlon est affaibli, alors que la tonicité peut être augmentée, provoquant des spasmes et de la constipation. Parmi les autres effets induits par les opiacés figurent la diminution de sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, des spasmes du sphincter d'Oddi et une augmentation transitoire de l'amylase sérique.

Système cardiovasculaire :

Les opiacés peuvent produire une libération d'histamine accompagnée ou non d'une vasodilatation périphérique. Les manifestations de la libération d'histamine et/ou de vasodilatation périphérique peuvent inclure du prurit, des bouffées vasomotrices, des rougeurs aux yeux, une hyperhidrose et une hypertension orthostatique.

Système endocrinien :

Les opiacés peuvent influencer l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien ou gonadique. Certains changements ont été observés, comme une augmentation de prolactine sérique et une diminution du cortisol plasmatique et de la testostérone. Les symptômes et les signes cliniques peuvent provenir de ces changements hormonaux.

Système immunitaire :

Les essais effectués *in vitro* et sur les animaux indiquent que les opiacés ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. L'importance clinique de ces observations est inconnue.

Pharmacocinétique

Buprénorphine

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

Après administration sublinguale, on a noté de grandes variations interpatients, mais peu de variations intra-individuelles quant à l'absorption de la buprénorphine. Les taux plasmatiques de buprénorphine augmentaient lorsque la dose administrée se situait entre 2 et 16 mg, cette augmentation n'étant toutefois pas directement proportionnelle à la dose. La moyenne C_{max} après administration sublinguale de 2 mg, 8 mg ou 12 mg, de 16 mg de buprénorphine était de 0,780, de 2,58, de 4,60 et de 5,51 (ng/mL) respectivement. L'AUC_{0-inf} moyenne après administration sublinguale de 2 mg, 8 mg, 12 mg ou 16 mg de buprénorphine était de 7,651, de 25,31, de 43,9 et de 54,7 (h x ng/mL) respectivement.

Distribution : Buprénorphine est hautement lipophile, ce qui lui permet de pénétrer rapidement la barrière hématoencéphalique. La buprénorphine se lie aux protéines, surtout aux α -globulines et aux β -globulines, dans une proportion de 96 % environ.

Métabolisme : Buprénorphine est surtout métabolisée par N-désalkylation par le CYP3A4 microsomal du foie. La molécule mère et le métabolite désalkylé primaire, la norbuprénorphine, subissent ensuite une glucuronidation.

Norbuprénorphine se fixe aux récepteurs opioïdes in vitro; cependant, on ne sait pas si la norbuprénorphine contribue à l'effet général de la buprénorphine et la naloxone.

Excrétion : La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces (~70%) par excrétion biliaire des métabolites glucuronoconjugués le reste (~30 %) étant éliminé dans l'urine. Presque toute la buprénorphine et la norbuprénorphine retrouvée dans les fèces l'est sous forme libre (buprénorphine : 33 % sous forme libre et 5 % sous forme conjuguée; norbuprénorphine : 21 % sous forme libre et 2 % sous forme conjuguée). À l'inverse, la buprénorphine et la norbuprénorphine retrouvées dans l'urine le sont surtout sous forme conjuguée (buprénorphine : 1 % sous forme libre et 9,4 % sous forme conjuguée; norbuprénorphine : 2,7 % sous forme libre et 11 % sous forme conjuguée).

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

Naloxone

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de naloxone ont été obtenues environ une heure après la dose et ont été mesurables jusqu'à huit heures après la dose. Entre les doses de 1 mg et celles de 4 mg, on a observé une tendance à l'augmentation de l'exposition plasmatique à la naloxone avec l'augmentation de la dose.

On a observé que la naloxone affectait la pharmacocinétique de la buprénorphine. De plus, les comprimés sublinguaux de buprénorphine seule et ceux de buprénorphine/naloxone

entraînent des concentrations plasmatiques similaires de buprénorphine.

Distribution : Suivant l'administration par voie intraveineuse, la naloxone est rapidement distribuée (demi-vie de distribution ~ 4 minutes), et administrée par voie orale, la naloxone est à peine décelable dans le plasma. L'administration sublinguale de buprénorphine et naloxone, pour sa part, est à l'origine de concentrations plasmatiques faibles de naloxone qui déclinent rapidement. La naloxone est liée aux protéines à environ 32-45 %, essentiellement à l'albumine.

Métabolisme : Le médicament est métabolisé par le foie, essentiellement par glucuroconjugaison. La naloxone subit une glucuronidation directe à la naloxone 3-glucuronide, ainsi qu'une N-désalkylation et une réduction du groupe 6-oxo.

Excrétion : Le médicament est éliminé dans les urines. La demi-vie d'élimination de naloxone pour le plasma est en moyenne de 4 à 8 heures.

Populations particulières et conditions

Pédiatrie :

Les individus de moins de 18 ans ne doivent pas prendre de comprimés de Mylan-Buprenorphine/Naloxone.

Gériatrie :

L'innocuité et l'efficacité de Mylan-Buprenorphine/Naloxone n'ont pas été établies chez les adultes de plus de 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

Détérioration hépatique

Mylan-Buprenorphine/Naloxone est contre-indiqué pour les patients atteints d'une grave insuffisance hépatique et peut ne pas être approprié pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée. Si Mylan-Buprenorphine/Naloxone est utilisé chez un patient de ce type, il faut être prudent (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et conditions, Insuffisance hépatique**).

Buprénorphine et naloxone sont toutes les deux essentiellement métabolisées par le foie. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave, on a observé que les niveaux de plasma et les valeurs de demi-vie à la fois de buprénorphine et de naloxone augmentaient de façon significative par rapport aux sujets en bonne santé. Cet effet est plus prononcé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

L'insuffisance hépatique diminue l'élimination de la naloxone de façon plus marquée que celle de la buprénorphine, et les doses de buprénorphine et de naloxone dans ce produit à dosage fixe ne peuvent pas être modifiées individuellement. Par conséquent, les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave seront exposés à des niveaux de naloxone beaucoup plus élevés que les patients en bonne santé hépatique. Cela peut augmenter les risques d'accélération de symptômes de sevrage au début du traitement (à la phase d'induction) et peut nuire à l'efficacité de la buprénorphine pendant le traitement. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, la différence entre la diminution de l'élimination de la naloxone et celle de la buprénorphine n'est pas aussi grande que chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave. L'ajustement de la posologie peut être envisagé dans les cas d'insuffisance hépatique faible ou modérée, et l'apparition de signes et de symptômes d'accélération de sevrage des opiacés, de toxicité ou de surdose causées par des niveaux plus élevés de naloxone et/ou de buprénorphine.

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

Détérioration rénale : L'élimination rénale ne joue qu'un rôle secondaire (~ 30 %) dans la clairance générale de buprénorphine et de naloxone. L'état de la fonction rénale n'exige aucun ajustement de la dose, mais la prudence est de mise au moment de déterminer la dose à administrer aux sujets présentant une insuffisance rénale grave.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Température

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

Lumière

Garder à l'abri de la lumière.

Humidité

Garder à l'abri de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit être conservé dans un endroit sûr, hors de vue et de portée des enfants, avant, pendant et après usage. Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne doit pas être utilisé devant des enfants, parce qu'ils pourraient en faire autant. Ne pas en donner à d'autres personnes.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Mylan-Buprenorphine/Naloxone est présenté sous forme de comprimés sublinguaux :

Comprimés à 2 mg / 0,5 mg : Un comprimé blanc à blanc cassé, rond et plat, d'un diamètre de 0,2500", aux rebords biseautés, portant l'inscription gravée **M** à

l'intérieur d'un hexagone sur une face et **2-5** sur l'autre face. Offert en plaquettes alvéolées de 7 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

Comprimés à 8 mg / 2 mg : Un comprimé blanc à blanc cassé, rond et plat, d'un diamètre de 0,4062", aux rebords biseautés, portant l'inscription gravée **M** à l'intérieur d'un hexagone sur une face et **8-2** sur l'autre face. Offert en plaquettes alvéolées de 7 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : aspartame, acide citrique anhydre, dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, lactose monohydraté, saveur de lime et de citron, stearate de magnésium, mannitol et citrate de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

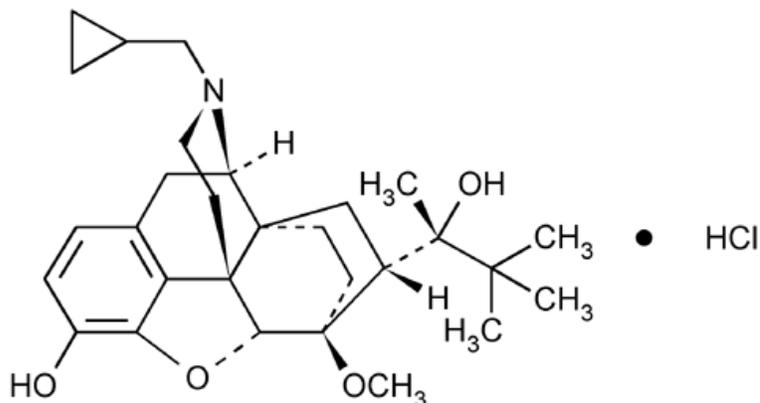
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Buprénorphine

Nom propre :	chlorhydrate de buprénorphine
Nom chimique :	21-cyclopropyl-7a-[(S)-1-hydroxy-1,2,2-triméthyl-propyl]-6, 14-endo-ethano-6,7,8,14-tetrahydrooripavine hydrochloride
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$; 504,10 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique :

Poudre blanche à blanc cassé.

Solubilité :

Légèrement soluble dans le méthanol, dans l'acétonitrile et dans l'eau.

pKa :

$pK_1 = 8,5$
 $pK_2 = 10,0$

pH :

4,0 à 6,0

Coefficient de partage :

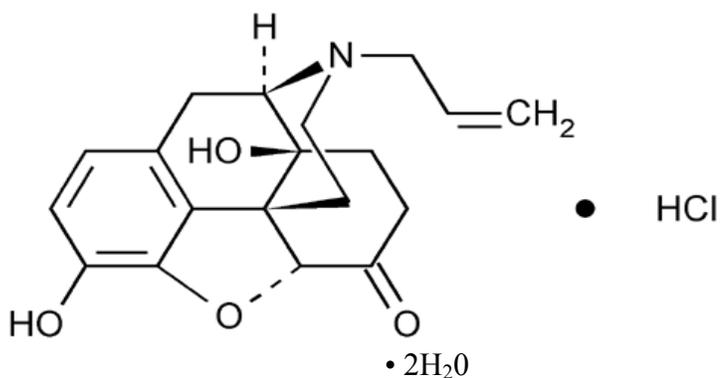
$2,826 \pm 0,595$

Pouvoir rotatoire spécifique : Entre -92° et -98°

Point de fusion :

Environ 272° , avec décomposition

Naloxone

Nom propre :	Chlorhydrate de naloxone dihydraté
Nom chimique :	17-Allyl-4,5 a -epoxy-3, 14-dihydroxymorphinan-6-one hydrochloride dihydrate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$; 363,84 g/mol (anhydre) 399,87 g/mol (dihydraté)
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	
<i>Forme physique :</i>	Poudre blanche à légèrement blanc cassé.
<i>Solubilité :</i>	Très soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'acétonitrile et légèrement soluble dans l'eau.
<i>pKa :</i>	6,71, 9,16 (naloxone)
<i>pH :</i>	2,5 à 3,5
<i>Point de fusion :</i>	200 - 205°C.
<i>Coefficient de partage :</i>	1,775 ± 0,564 (naloxone)
<i>Pouvoir rotatoire spécifique :</i>	Entre -170° et -181°

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée, à dose unique et répartition aléatoire, comportant deux périodes et deux traitements a été menée en insu auprès de 46 adultes en santé et à jeun pour mesurer la bioéquivalence des comprimés sublinguaux Mylan-Buprénorphine/Naloxone (chlorhydrate de buprénorphine /chlorhydrate de naloxone dihydraté) dosés à 8 mg/2 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) aux comprimés sublinguaux SuboxoneTM dosés à 8 mg/2 mg (Schering-Plough Canada Inc.) suite à l'administration d'une seule dose de 8 mg/2 mg (1 x 8 mg/2 mg) par voie orale.

Les résultats de l'étude de bioéquivalence sont résumés dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE

Buprénorphine (1 x 8 mg/2 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng*hr/mL)	15,99 17,00 (34,9 %)	17,02 18,12 (34,4 %)	93,9 %	87,11 %-101,29 %
ASC _I (ng*hr/mL)	19,78 21,26 (46,2 %)	21,32 22,00 (34,2 %)	92,8 %	85,17 %-101,06 %
C _{max} (ng/mL)	1,97 2,196 (47,2 %)	2,21 2,417 (40,3 %)	89,2 %	80,80 %-98,42 %
T _{max} [§] (h)	0,875 (0,5-3,00)	1,000 (0,25-3,00)		
T _{1/2} [€] (h)	31,66 (74,8 %)	30,41 (65,4 %)		

* Comprimés sublinguaux de chlorhydrate de buprénorphine /chlorhydrate de naloxone dihydraté dosés à 8 mg/2 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC

† Comprimés sublinguaux SuboxoneTM dosés à 8 mg/2 mg, Schering-Plough Canada Inc., (Canada) achetés au Canada

§ Pour le t_{max}, la valeur médiane (fourchette) est présentée

€ Pour le t_{1/2}, la moyenne arithmétique (CV %) est présentée

Données sur l'efficacité et l'innocuité de l'association buprénorphine/naloxone (Études CR96/013 et CR96/014)

Il s'agissait d'un essai d'un an multicentrique avec contrôle placebo et répartition aléatoire consistant en une comparaison aléatoire à double insu de comprimés de buprénorphine/naloxone, de buprénorphine et de placebo durant quatre semaines suivie d'une étude ouverte de 48 semaines sur l'innocuité de la buprénorphine/naloxone. Pendant la phase à double insu de quatre semaines, 323 sujets héroïnomanes ont reçu soit un placebo, soit de la buprénorphine à raison de 16 mg/jour, soit un traitement d'association composé de 16 mg de buprénorphine et de 4 mg de naloxone (comprimé renfermant les deux médicaments) par jour. Les sujets des groupes de traitement actifs ont reçu un comprimé de buprénorphine dosé à 8 mg la première journée, puis 2 comprimés de buprénorphine dosés à 8 mg (dose quotidienne totale de 16 mg) la deuxième journée. Ils ont ensuite continué de prendre une dose de 16 mg par jour pendant quatre semaines. La troisième journée, les sujets devant recevoir de la buprénorphine et de la naloxone ont commencé à prendre le comprimé renfermant les deux médicaments. Les sujets se rendaient tous les jours à la clinique (du lundi au vendredi) afin d'y recevoir leur médicament et pour procéder à l'évaluation de l'efficacité du traitement. Les sujets étaient vus en consultation privée pendant une heure chaque semaine; ils ont aussi assisté à une séance d'information sur le VIH. Les critères de jugement étaient le pourcentage d'échantillons d'urine testés négatifs aux opiacés et les signes de manque décrits par les patients eux-mêmes.

Résultats d'études : Le pourcentage d'échantillons d'urine prélevés trois fois par semaine testés exempts d'opiacés était plus important chez les sujets traités à la buprénorphine (20,7 %) ou au moyen du comprimé associant les deux médicaments (17,8 %) que chez ceux qui ont reçu le placebo (à $p < 0,001$). Pour ce qui est des signes de manque décrits par les patients, les groupes traités à la buprénorphine ont signalé significativement moins de signes que le groupe placebo ($p < 0,001$).

Efficacité comparée de la buprénorphine et de la méthadone (Étude CR88/130)

Il s'agissait d'un essai à double insu, selon la technique du double placebo, auprès de groupes parallèles et avec répartitions aléatoires comparant une solution de buprénorphine dans de l'éthanol avec de la méthadone. Dans le cadre de cet essai, 162 sujets de 21 à 50 ans ont reçu de la buprénorphine sublinguale à raison de 8 mg/jour ou de la méthadone à raison de 20 mg/jour et de 60 mg/jour, pendant la phase d'induction, d'une durée de 3 à 10 jours, puis pendant la phase de stabilisation qui s'est étendue sur 16 semaines et, enfin, pendant la phase d'arrêt du traitement d'une durée de 7 semaines. La posologie de la buprénorphine a été ajustée de façon que la dose d'entretien soit atteinte dès le troisième jour, tandis que celle de la méthadone a été ajustée plus progressivement. Les doses d'entretien ont été administrées jusqu'à la semaine 17. Elles ont ensuite été réduites de 70 à 80 % par semaine de la semaine 18 à la semaine 24, puis elles ont été remplacées par un placebo durant les deux dernières semaines. Les sujets étaient vus en consultation privée ou en groupe toutes les semaines. Les critères de jugement étaient le temps de maintien du traitement, l'absence d'opiacés dans les urines et l'incapacité à demeurer abstinent.

Résultats de l'étude :

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Buprénorphine

Buprénorphine est un agoniste partiel aux récepteurs μ des opioïdes et un antagoniste aux récepteurs κ des opioïdes dans les essais impliquant la provocation de la diurèse à l'aide de brémazocine. C'est l'activité de la buprénorphine sur les récepteurs μ des opioïdes qui est à la base de son emploi dans le traitement de la dépendance.

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

Contrairement à ce que l'on observe avec certains agonistes partiels classiques, la buprénorphine génère une courbe dose-réponse biphasique aux divers tests antinociceptifs relativement à ses effets sur les gaz sanguins, la motilité gastro-intestinale, le tracé électroencéphalographique, la catalepsie et la fréquence respiratoire.

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

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

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

Naloxone

La naloxone est un antagoniste puissant des récepteurs μ , δ et κ des opioïdes et entraîne des symptômes de sevrage chez les sujets dépendants aux opioïdes.

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

TOXICOLOGIE

Des doses ou des expositions précliniques et cliniques sont comparées à partir de la dose clinique de 16 mg/4 mg de buprénorphine/naloxone ou de 16 mg de buprénorphine. Les doses ou expositions précliniques sont exprimées en multiples de leur équivalent clinique.

Buprenorphine/Naloxone

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

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

Une hyperplasie minime à modérée du canal cholédoque, accompagnée d'une fibrose à proximité des voies biliaires, s'est manifestée chez le chien suivant 52 semaines d'administration de buprénorphine par voie orale, à raison de 75 mg/kg/jour.

Fertilité

L'administration de buprénorphine/naloxone (ratio de 4:1) à des rats à des doses de 500 ppm ou plus a entraîné une réduction de la fertilité de la femelle, tandis qu'un dosage à 100 ppm (une exposition estimée à cinq fois l'exposition d'un patient humain traité au buprénorphine et naloxone 16 mg/4 mg en fonction de l'ASC plasmatique) n'a pas d'effet indésirable sur la fertilité de la femelle.

Toxicité reproductive

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

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

Mutagénicité

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

Pouvoir cancérigène

Lors d'une étude sur le pouvoir cancérigène chez le rat de la combinaison (ratio 4:1) de buprénorphine et de naloxone dosée à 7, à 31 ou à 123 mg/kg/jour (4, 18 et 44 fois l'exposition clinique), on a observé des augmentations statistiquement significatives de l'incidence d'adénomes bénins des cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) dans tous les groupes étudiés. Aucune autre tumeur associée au médicament n'a été observée.

RÉFÉRENCES

1. Amass, L., *et al.*, “Thrice-weekly Supervised Dosing with the Combination Buprenorphine-Naloxone Tablet is Preferred to Daily Supervised Dosing by Opioid--dependent Humans.” *Drug Alcohol Depend*; **61**: 173-181 (2001).
2. Amass, L., *et al.*, “Efficacy of Daily and Alternate-day Dosing Regimens with the Combination Buprenorphine-Naloxone Tablet.” *Drug Alcohol Depend*; **58**: 143-152 (2000).
3. Bell, J., *et al.*, “A Pilot Study of Buprenorphine - Naloxone Combination Tablet (Suboxone[®]) in Treatment of Opioid Dependence.” *Drug Alcohol Rev*; **23**: 311-317 (2004).
4. Cone E.J., *et coll.*, « The Métabolisme and Excrétion of Buprénorphine in Humans ». *Drug Metabolism and Disposition*. **12(5)** : 577-81 (1984).
5. Fudala, P.J., *et al.*, “Office-based Treatment of Opiate Addiction with a Sublingual-tablet Formulation of Buprenorphine and Naloxone.” *N ENGL J MED*; **349**; 10 (2003).
6. Fudala, P.J., *et al.*, “Effects of Buprenorphine and Naloxone in Morphine-stabilized Opioid Addicts.” *Drug and Alcohol Dependence*; **50**: 1-8 (1998).
7. Fudala, P.J., Jaffe, J.H., Dax, E.M., *et al.*, “Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction. II. Physiologic and Behavioral Effects of Daily and Alternate-day Administration and Abrupt Withdrawal.” *Clin Pharmacol Ther*; **47**: 525-534 (1990).
8. Hand, C.W., *et. al.*, “Buprenorphine Disposition in Patients with Renal Impairment: Single and Continuous Dosing, with Special Reference to Metabolites.” *Br. J Anaesthesia*, **64**: 276-282 (1990).
9. Ilett, K.F., *et. al.*, “Estimated Dose Exposure of the Neonate to Buprenorphine and Its Metabolite Norbuprenorphine via Breastmilk During Buprenorphine Substitution Treatment” *Breastfeeding Medicine*, **7(4)**: 269-274 (2012).
10. Johnson, R.E., *et coll.*, « A Controlled Comparative Trial of Buprenorphine and Methadone Treatment for Opioid Dependence ». *JAMA*; **267**: 2750-2755 (1992).
11. Johnson, R.E., Eissenberg, T., Stitzer, M.L., *et al.*, “A Placebo Controlled Clinical Trial of Buprenorphine as a Treatment for Opioid Dependence.” *Drug Alcohol Depend*; **40**: 17-25 (1995).
12. Lidemalm, S., *et coll.*, « Transfer of Buprenorphine into Breast Milk and Calculation of Infant Drug Dose ». *J. Hum Lact*, **25(2)** : 199-205 (2009).

13. Ling, W., et coll., « A Controlled Trial Comparing Buprenorphine and Methadone Maintenance in Opioid Dependence ». *Arch Gen Psychiatry*; 53: 401-407 (1996).
14. Mendelson, J., *et al.*, “Buprenorphine and Naloxone Combinations: The Effects of Three Dose Ratios in Morphine-stabilized, Opiate-dependent Volunteers.” *Psychopharmacology*; **141**: 37-46 (1999).
15. Mendelson, J., *et al.*, “Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers.” *Clin Pharmacol Ther.*; **60**: 105-114 (1996).
16. Preston, K.L., *et al.*, “Effects of sublingually given naloxone in opioid dependent human volunteers.” *Drug Alcohol Depend.*; **25**: 27-34 (1990).
17. Stoller, K.B., *et al.*, “Effects of Buprenorphine/Naloxone in Opioid-dependent Humans.” *Psychopharmacology*; **54**: 230-242 (2001).
18. Strain, E.C., Preston, K.L., Liebson, I.A., *et al.*, “Buprenorphine Effects in Methadone-maintained Volunteers: Effects at Two Hours after Methadone.” *Clin Pharmacol Ther.*; **272**: 628-638 (1995).
19. Tracqui, A., Tournaud, C., Flesch, F., *et al.*, “Buprenorphine Poisoning in Drug Abusers on Substitution Therapy (29 non-fatal and 20 fatal cases).” *La Presse Médicale*; **27**:12, 557-561 (1998).
20. Walsh, S.L., *et al.*, “Acute Buprenorphine Administration in Humans: Partial Agonist and blockade effects.” *J Pharmacol Exp Therapeutics*, **247**: 361-372 (1995).
21. Walsh, S.L., Preston, K.L., Stitzer, M.L., *et al.*, “Clinical Pharmacology of Buprenorphine: Ceiling Effects at High Doses. *Clin Pharmacol Ther.*; **55**: 569-580 (1994).
22. Walter, D.S. and Inturrisi, C.E., « Absorption, Distribution, Métabolisme, and Excrétion of Buprénorphine in Animals and Humans. » » Dans : Cowan, A. and Lewis, J. W., éditeurs. *Buprenorphine, Combating Drug Abuse with a Unique Opioid*. New York: Wiley-Liss (1995), p. 130.
23. ^NSUBOXONE[®], Indivior UK Limited, Product Monograph dated: January 22, 2019, Control No. 214333.

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

^NMylan-Buprenorphine/Naloxone

Buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine)
et

Naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone)

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

Veillez lire attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Mylan-Buprenorphine/Naloxone et avant chaque renouvellement. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Parlez de votre condition médicale et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de Mylan-Buprenorphine/Naloxone.

Mises en garde et précautions sérieuses

Il est possible que Mylan-Buprenorphine/Naloxone soit utilisé abusivement ou de manière inappropriée, comme c'est le cas pour d'autres opioïdes, légaux ou non, ce qui peut provoquer un surdosage et la mort.

Quand vous prenez Mylan-Buprenorphine/Naloxone, le comprimé doit être placé sous la langue jusqu'à ce qu'il soit dissout. Ne pas couper, briser, écraser ni mâcher les comprimés. Ne pas prendre autrement que sous la langue, cela pourrait provoquer des blessures ou même la mort, ou causer des effets de sevrage des opiacés très désagréables.

Vous pourriez avoir des problèmes respiratoires dangereux pendant votre traitement au Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Cela est moins susceptible de survenir si vous les prenez tel que prescrit par le médecin. Les bébés risquent d'avoir des problèmes respiratoires qui pourraient être mortels si leur mère prend des opioïdes durant la grossesse ou l'allaitement.

Vous ne devriez jamais donné du Mylan-Buprenorphine/Naloxone à quelqu'un. La personne pourrait en mourir. Si son médecin ne lui a pas prescrit de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, le fait d'en prendre même une seule dose peut entraîner une surdose mortelle. C'est particulièrement vrai pour les enfants.

Si vous avez pris Mylan-Buprenorphine/Naloxone pendant votre grossesse, que ce soit sur une courte ou une longue période, en faibles ou en fortes doses, votre bébé peut souffrir, après la naissance, de symptômes de sevrage mettant sa vie en danger. Cela peut survenir

dans les jours qui suivent la naissance et pendant quatre semaines après la naissance. Si votre bébé présente d'un des symptômes suivants :

- **présente des changements dans sa respiration (respiration faible, difficile ou rapide)**
- **est inhabituellement difficile à réconforter**
- **présente des tremblements (frissons)**
- **va plus souvent à la selle, éternue, bâille, vomit ou fait de la fièvre**

Demandez immédiatement de l'aide médicale.

Pendant le traitement de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, l'alcool doit être évité. Mylan-Buprenorphine/Naloxone, mélangé à l'alcool, peut provoquer des effets plus forts que d'habitude tels qu'une plus grande somnolence, des difficultés respiratoires et une perte de conscience. Cela peut éventuellement mener à un surdosage accidentel qui peut être fatal.

Conservez Mylan-Buprenorphine/Naloxone dans un endroit sûr, à l'écart des enfants. Un usage accidentel de ce médicament par un enfant constitue une urgence médicale et peut entraîner la mort. Ne prenez jamais vos médicaments devant des enfants; ils voudront vous imiter par la suite. Si un enfant entre en contact accidentel avec Mylan-Buprenorphine/Naloxone, obtenez une attention médicale sur-le-champ.

Il faut prévenir le vol et l'usage inapproprié de ce médicament. Ne donnez jamais de Mylan-Buprenorphine/Naloxone à qui que ce soit. Il est illégal de vendre ou donner ce médicament.

La prise simultanée de Mylan-Buprenorphine/Naloxone avec d'autres opiacés, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut provoquer une somnolence grave, une baisse de l'attention, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.

À quoi sert Mylan-Buprenorphine/Naloxone?

Mylan-Buprenorphine/Naloxone fait partie d'un programme de traitement médical, social et psychologique destiné aux adultes suivant un traitement de substitution visant leur dépendance problématique à un médicament opioïde.

Les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone (à placer sous la langue) s'adresse aux adultes (personnes de 18 ans et plus), qui doivent le suivre de leur plein gré.

Seul un médecin qualifié peut prescrire Mylan-Buprenorphine/Naloxone. La dose quotidienne de Mylan-Buprenorphine/Naloxone doit être prise sous la supervision d'un professionnel de la santé et jusqu'à ce que vous soyez stable sur le plan clinique et en mesure de conserver en lieu sûr les doses de Mylan-Buprenorphine/Naloxone que vous apportez à la maison.

Comment Mylan-Buprenorphine/Naloxone agit-il?

Buprénorphine, qui entre dans la composition de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, agit dans le cerveau de la même manière que les autres médicaments opioïdes (p. ex. la morphine ou la méthadone). Si vous êtes en sevrage d'opiacés, Mylan-Buprenorphine/Naloxone mettra fin aux symptômes de sevrage.

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

Ne pas utiliser Mylan-Buprenorphine/Naloxone si :

- si votre médecin ne vous l'a pas prescrit
- vous êtes allergique à la buprénorphine, à la naloxone ou à tout autre ingrédient de ce produit (voir ci-dessous la liste complète des ingrédients non médicinaux);

Parlez à votre professionnel de la santé de tout problème de santé que vous pourriez avoir, en particulier si vous :

- souffrez d'asthme sévère ou de troubles respiratoires;
- avez de sérieux problèmes de foie;
- souffrez ou avez souffert d'alcoolisme;
- avez des problèmes cardiaques
- avez une occlusion intestinale ou une sténose de l'estomac ou des intestins
- ressentez une violente douleur dans l'abdomen
- êtes blessé à la tête
- êtes à risque de crises d'épilepsie
- prenez ou avez pris dans les deux dernières semaines un inhibiteur de monoamine-oxydase (MAOI) (tel que du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranylcypromine, du moclobémide ou de la sélégiline)
- devez subir, ou avez subi récemment une chirurgie;
- êtes enceinte ou prévoyez l'être*.

***Grossesse et allaitement :** si vous êtes enceinte ou prévoyez l'être, ou encore si vous allaitez ou prévoyez allaiter votre bébé, c'est votre médecin qui décidera si vous pouvez recevoir un traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone. La buprénorphine, qui est l'ingrédient actif de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, peut être transmise à votre bébé lorsqu'il est dans votre utérus ou par votre lait maternel, quand vous l'allaitiez. Le médicament peut alors causer des troubles respiratoires qui pourraient mettre en danger la vie de votre enfant à naître ou de votre nourrisson (bébé allaité). Ce médicament ne doit être administré à une femme enceinte que si les bienfaits

pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus ou le bébé. Il est important d'en parler avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients contenus dans Mylan-Buprenorphine/Naloxone?

Ingrédients médicinaux : la buprénorphine et la naloxone

Ingrédients non médicinaux : aspartame, acide citrique anhydre, dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, lactose monohydraté, saveur de lime et de citron, stéarate de magnésium, mannitol et citrate de sodium.

Mylan-Buprenorphine/Naloxone est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimé sublingual de Mylan-Buprenorphine/Naloxone 2 mg/0,5 mg.

Comprimé sublingual de Mylan-Buprenorphine/Naloxone 8 mg/2 mg.

Pour contribuer à prévenir des effets secondaires et s'assurer d'une utilisation appropriée, parlez avec votre professionnel de la santé AVANT de prendre Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Parlez-lui de tout problème de santé que vous pourriez avoir, en particulier si vous :

- avez une historique d'abus d'alcool ou de médicament délivrés sur ordonnance ou illicites;
- souffrez d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires ou pulmonaires;
- souffrez d'une maladie grave du rein, du foie ou des poumons;
- souffrez d'une maladie du cœur;
- souffrez de basse pression sanguine ou de chutes de pression;
- souffrez ou avez souffert de dépression;
- souffrez de constipation chronique ou grave;
- avez des problèmes de vésicule biliaire;
- avez des problèmes de pancréas;
- avez des problèmes de glandes surrénales, comme la maladie d'Addison;
- avez un niveau d'hormones thyroïdiennes plus bas que la normale (hypothyroïdisme);
- pour les hommes : avez des problèmes urinaires (surtout liés à l'augmentation de volume de la prostate);
- pour les femmes : êtes enceinte ou prévoyez l'être;
- avez de la difficulté à uriner;
- avez une déformation de la colonne vertébrale qui nuit à votre respiration;
- avez des problèmes psychologiques ou des hallucinations graves (le fait de voir des choses ou d'entendre des sons qui n'existent pas);
- souffrez de migraines.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui peuvent exiger une attention particulière, vous devez attendre de savoir comment vous réagissez à Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut causer :

- somnolence

- étourdissements
- sensation de tête légère

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

Contrôles antidopage pendant des épreuves sportives :

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

Parlez à votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels et de médecine alternative.

La prise de Mylan-Buprenorphine/Naloxone en même temps que des benzodiazépines (médicaments utilisés pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil) peut causer la mort suite à une insuffisance respiratoire (incapacité à respirer). Certaines personnes ont perdu la vie en raison d'une insuffisance respiratoire provoquée par une utilisation inappropriée de buprenorphine ou parce qu'elles avaient pris ce médicament en même temps qu'une benzodiazépine, de l'alcool et d'autres opioïdes. Pendant le traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone, ne prenez pas de benzodiazépines, à moins qu'elles n'aient été prescrites par votre médecin.

Pendant un traitement de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, évitez de boire des boissons alcoolisées et de prendre des médicaments qui contiennent de l'alcool. La consommation d'alcool pourrait entraîner des effets secondaires graves ou une surdose mortelle.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : Les opioïdes peuvent être transmis à votre bébé durant l'allaitement (par le lait maternel) ou durant la grossesse. Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut alors causer des troubles respiratoires qui pourraient mettre en danger la vie de votre enfant à naître ou de votre nourrisson (bébé allaité). Votre médecin déterminera si les avantages liés à l'administration de Mylan-Buprenorphine/Naloxone l'emportent sur les risques pour votre enfant à naître ou votre nourrisson.

Si vous êtes enceinte et prenez Mylan-Buprenorphine/Naloxone, il est important de ne pas arrêter votre traitement brutalement. En effet, un arrêt subit du traitement peut provoquer une fausse couche ou la mort du fœtus. Si vous désirez cesser votre traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone en raison d'une grossesse, parlez-en d'abord à votre médecin qui pourra vous conseiller à ce sujet. Votre médecin vous surveillera et vous guidera pendant l'arrêt graduel de votre traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Cela peut contribuer à éviter de graves torts à l'enfant à naître. Si vous cessez de prendre Mylan-Buprenorphine/Naloxone en raison d'une grossesse, il est important pour vous de continuer à voir le professionnel de la santé qui vous a prescrit Mylan-Buprenorphine/Naloxone, car il pourra vous aider à éviter de faire une rechute et de recommencer à consommer des opioïdes. Si nécessaire, il pourrait même recommencer votre traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone en ajustant votre dose. Il ne faut pas reprendre Mylan-Buprenorphine/Naloxone à l'ancienne dose si le traitement a été interrompu pendant un certain temps. Cela pourrait vous causer de grands torts, à vous et à votre bébé, et vous pourriez faire une surdose (overdose). Parlez à votre médecin avant de reprendre

Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Il vous aidera à reprendre le traitement à une dose sécuritaire.

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 avoir des symptômes tels que :

- nausées et vomissements
- fatigue, faiblesse ou étourdissements
- diminution de l'appétit

Votre risque d'avoir des problèmes de glandes surrénales est plus élevé si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin pourrait vous soumettre à des tests médicaux, vous prescrire un autre médicament et arrêter graduellement votre traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone.

Syndrome sérotoninergique : Mylan-Buprenorphine/Naloxone peut causer le syndrome sérotoninergique, une affection rare, mais potentiellement mortelle. Cette maladie peut entraîner de sérieux changements du fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Le fait de prendre Mylan-Buprenorphine/Naloxone en association avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine pourrait provoquer l'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;
- raideurs, tremblements ou convulsions musculaires, mouvements brusques, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- accélération des battements du cœur, changement dans la tension artérielle (pression sanguine);
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation à long terme des opioïdes peut mener à une diminution des taux d'hormones sexuelles. Elle peut également mener à une baisse de la libido (désir d'avoir des rapports sexuels), à de la dysfonction érectile (difficulté à avoir ou à maintenir une érection) ou à de l'infertilité.

Les produits suivants peuvent interagir avec Mylan-Buprenorphine/Naloxone :

- alcool ou autres médicaments qui pourrait aggraver la somnolence provoquée par Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Cela comprend tant les médicaments délivrés sur ordonnance qu'en vente libre qui contiennent de l'alcool. **Évitez** l'alcool pendant que vous prenez Mylan-Buprenorphine/Naloxone. La combinaison des deux produits pourrait entraîner les effets secondaires suivants :
 - somnolence
 - respiration anormalement lente ou faible
 - effets secondaires graves ou une surdose mortelle
- analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour soulager la douleur)
- anesthésiques généraux (médicaments utilisés pendant une opération)

- benzodiazépines (médicaments utilisés pour vous aider à dormir ou à réduire l'anxiété)
- antidépresseurs (pour traiter la dépression ou les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** Mylan-Buprenorphine/Naloxone avec des inhibiteurs de la MAO (IMAO) ou si vous avez pris des IMAO dans les 14 derniers jours.
- médicaments utilisés pour soigner des troubles mentaux ou émotionnels graves (comme la schizophrénie)
- antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)
- antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les vomissements)
- médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires ou les douleurs au dos
- warfarine (comme le coumadin) et autres anticoagulants (utilisés dans la prévention ou le traitement de caillots sanguins)
- médicaments antirétroviraux (utilisés pour traiter certaines infections virales)
- médicaments antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension sanguine
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants)
- jus de pamplemousse
- médicaments utilisés pour traiter les migraines (par ex. triptans)
- le millepertuis

Pour éviter toute interaction médicamenteuse (influence de l'effet d'un médicament sur celui d'un autre), assurez-vous d'informer votre médecin ou votre pharmacien de tous les autres médicaments que vous prenez.

La prise de Mylan-Buprenorphine/Naloxone fait qu'il est difficile de soulager la douleur complètement en prenant d'autres médicaments opioïdes. Assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez du Mylan-Buprenorphine/Naloxone si vous avez besoin d'un traitement pour la douleur.

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

Les comprimés sublinguaux Mylan-Buprenorphine/Naloxone doivent être maintenus sous la langue jusqu'à dissolution complète. Ne pas couper, briser, écraser ni mâcher les comprimés. Ne pas prendre autrement que sous la langue, cela pourrait provoquer des blessures ou même la mort, ou causer des effets de sevrage des opiacés très désagréables.

Vous devriez informer les membres de votre famille que vous prenez Mylan-Buprenorphine/Naloxone pour traiter votre dépendance aux opioïdes.

Dose initiale habituelle chez l'adulte :

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

Votre dose est adaptée à vos besoins. Assurez-vous de bien suivre les instructions de dosage données par votre médecin. N'augmentez pas et ne diminuez pas votre dosage sans avoir consulté votre médecin.

Après avoir pris votre première dose de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, il est possible que vous éprouviez certains des symptômes associés au sevrage des opiacés, comme des maux de tête, de la douleur, des maux de ventre, des maux de dos, des courbatures, de la diarrhée, des nausées, de l'insomnie, un écoulement nasal et des yeux larmoyants.

Comment prendre Mylan-Buprenorphine/Naloxone:

Placez un comprimé de Mylan-Buprenorphine/Naloxone sous votre langue et laissez-le se dissoudre. Cela demande habituellement de 2 à 10 minutes. **N'avalez pas** les comprimés. La voie sublinguale (sous la langue) est la **seule** façon efficace de prendre ce médicament.

À quelle fréquence devriez-vous le prendre?

Prenez une dose, une fois par jour.

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

Pendant combien de temps faut-il le prendre?

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

Après un certain temps, et s'il constate que votre traitement est une réussite, votre médecin pourra réduire votre dose graduellement jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien plus faible. Si votre état le permet, il sera possible de réduire peu à peu votre dose de Mylan-Buprenorphine/Naloxone jusqu'à ce que vous cessiez complètement de le prendre.

Ne modifiez ou n'arrêtez pas votre traitement sans avoir d'abord obtenu l'accord du médecin qui vous suit. Un arrêt soudain du traitement peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.

Arrêt du médicament

Si vous avez pris Mylan-Buprenorphine/Naloxone pendant plus de quelques jours, vous ne devez pas arrêter le traitement d'un seul coup. Votre médecin vous surveillera et vous guidera dans l'arrêt graduel de Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Vous devez diminuer graduellement pour réduire l'apparition de symptômes de sevrage 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
- palpitations (battements de cœur anormalement rapides)
- fièvre inexplicquée
- faiblesse
- bâillements

En réduisant ou en arrêtant votre traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone, vous ferez en sorte que votre corps perdra sa tolérance aux opioïdes. Si vous commencez le traitement ou si vous recommencez à prendre des opioïdes, votre médecin déterminera quelle est la meilleure dose à laquelle reprendre le traitement. Vous pourriez faire une surdose (overdose) si vous reprenez votre traitement à la dernière dose de Mylan-Buprenorphine/Naloxone que vous preniez avant de cesser graduellement votre traitement.

Surdose :

Si vous pensez avoir trop pris de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, communiquez avec votre professionnel de la santé, les urgences de l'hôpital ou le centre anti-poison de votre région **immédiatement**, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Voici quelques signes de surdose :

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

Dose oubliée :

Que faire si j'ai oublié de prendre une dose?

Si vous avez oublié une seule dose de ce médicament, prenez-la aussitôt que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre votre dose suivante, sautez tout simplement la dose manquée. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Si vous avez oublié de prendre plus d'une dose de Mylan-Buprenorphine/Naloxone, communiquez le plus rapidement possible avec votre pharmacien ou votre médecin prescrivante.

Renouvellement d'ordonnance pour Mylan-Buprenorphine/Naloxone :

Une nouvelle ordonnance écrite par votre médecin est nécessaire chaque fois que vous avez besoin de Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Par conséquent, il est important de communiquer avec votre médecin avant d'être à court de médicament.

Vous devez vous procurer vos ordonnances pour ce médicament uniquement auprès du médecin

qui vous traite. Ne demandez pas à un autre médecin de vous le prescrire, sauf si vous changez de médecin pour le traitement de votre dépendance aux opioïdes.

Quels sont les effets secondaires possibles de Mylan-Buprenorphine/Naloxone?

Ceci ne constitue pas une liste exhaustive de tous les effets secondaires que vous pourriez éprouver en prenant Mylan-Buprenorphine/Naloxone. Si vous éprouvez l'un des effets secondaires énumérés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez consulter également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Voici quelques effets secondaires possibles :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou perte d'appétit
- Sècheresse buccale
- Céphalées
- Problèmes de vision
- Faiblesse, mouvements musculaires mal coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation
- Diminution de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Parler avec votre médecin ou votre pharmacien des façons de prévenir la constipation quand vous commencez à utiliser Mylan-Buprenorphine/Naloxone.

Votre médecin vous fera peut-être passer des analyses de sang pendant votre traitement par Mylan-Buprenorphine/Naloxone afin de s'assurer que votre foie va bien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement
	Seulement si c'est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleur à la poitrine		✓	
Sentiment de dépression		✓	
Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement
	Seulement si c'est grave	Dans tous les cas	
la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer			
Démangeaisons	✓		
Nausées	✓		
Maux d'estomac	✓		
Respiration sifflante			✓
PEU FRÉQUENT			
Convulsions ou crise d'épilepsie			✓
Urine foncée		✓	
Diminution de la pression sanguine (sommolence, évanouissement, léger vertige)		✓	
Évanouissement		✓	
Confusion		✓	
Hallucinations (le fait de voir des choses ou d'entendre des sons qui n'existent pas)		✓	
Symptômes de taux de glucose sanguin élevé, comme bouche sèche, augmentation de l'appétit, soif, miction fréquente		✓	
Jaunisse (votre peau ou la partie blanche de vos yeux tourne au jaune)		✓	
Selles pâles		✓	
Perte d'appétit	✓		
Symptômes de taux de glucose sanguin bas, comme faiblesse, étourdissements, confusion		✓	
RARE			
Surdose :			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement
	Seulement si c'est grave	Dans tous les cas	
hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles flasques, manque de tonicité musculaire et peau froide et moite.			
Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle et faible.			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, tremblements, peau froide et moite, douleurs musculaires, perte d'appétit, transpiration.		✓	
Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière : palpitations cardiaques.		✓	
Pression sanguine basse : somnolence, évanouissement, léger vertige.	✓		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement
	Seulement si c'est grave	Dans tous les cas	
impatience, perte du contrôle musculaire ou tressautement musculaire, frissons, diarrhée			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire pénible qui n'est pas énuméré dans cette liste et qui devient suffisamment grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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 :

- **Conservez les comprimés de Mylan-Buprenorphine/Naloxone non utilisés et expirés dans un endroit sécuritaire pour prévenir le vol, la mauvaise utilisation et l'exposition accidentelles.**
- Conservez-le à la température ambiante contrôlée (de 15 °C à 30 °C), dans un endroit sec. Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- **Conservez Mylan-Buprenorphine/Naloxone sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils risqueraient de vouloir vous imiter. La prise accidentelle de ce médicament par un enfant est dangereuse et**

peut entraîner la mort de celui-ci. Si un enfant prend accidentellement Mylan-Buprenorphine/Naloxone, appelez immédiatement les services d'urgence.

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

Élimination :

Mylan-Buprenorphine/Naloxone ne doit jamais être jeté dans une poubelle ménagère, où les enfants et les animaux domestiques pourraient le trouver. Les comprimés doivent être retournés à la pharmacie qui les éliminera de façon appropriée.

Pour en savoir davantage au sujet de Mylan-Buprenorphine/Naloxone :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); ou téléphonant 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : 29 mars 2019



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca