

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^N**SUBLOCADE**[®]

Buprénorphine à libération prolongée pour injection

Solution; 100 mg/0,5 mL, 300 mg/1,5 mL; Injection sous-cutanée

Agoniste opioïde partiel

Indivior UK Limited
The Chapleo Building
Henry Boot Way
Hull, HU4 7DY
Royaume-Uni
www.indivior.com

Date de rédaction
20 janvier, 2020

Importé et distribué par :
Pharma Importing Inc.
39, Knighton Drive
Toronto (Ontario), M4A 1V9

Numéro de contrôle de la présentation : 233256

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATION	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.3 Administration	8
4.4 Reconstitution	13
4.5 Dose oubliée	13
4.6 Retrait du dépôt	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	15
7.1 Populations particulières	24
7.1.1 Femmes enceintes	24
7.1.2 Allaitement	25
7.1.3 Enfants	26
7.1.4 Personnes âgées	26
8 EFFETS INDÉSIRABLES	26
8.1 Aperçu des effets indésirables	26
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	26
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques	28
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	29
8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (enfants)	32
8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	32
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33
9.2 Aperçu	33
9.3 Interactions médicament-médicament	34
9.4 Interactions médicament-aliment	40
9.5 Interactions médicament-plante médicinale	40
9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	40
9.7 Interactions médicament-style de vie	40
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	40
10.1 Mode d'action	40
10.2 Pharmacodynamique	40
10.3 Pharmacocinétique	43

11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	46
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	46
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	47
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	47
14	ESSAIS CLINIQUES.....	47
	14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	47
	14.2 Résultats des études	49
	14.3 Essais comparatifs de biodisponibilité	50
15	MICROBIOLOGIE	50
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	50
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	56
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	57

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATION

SUBLOCADE est indiqué dans la prise en charge des troubles modérés ou sévères d'utilisation d'opioïdes chez l'adulte ayant subi au préalable une induction à l'aide d'un produit à base de buprénorphine administrée par voie transmuqueuse, et dont l'état clinique est stabilisé.

SUBLOCADE doit faire partie d'un programme global de traitement reposant sur une prise en charge sociale et psychologique.

SUBLOCADE doit absolument être administré à l'aide d'une injection sous-cutanée effectuée dans la région abdominale par un professionnel de la santé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [4]**).

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Comme on ne dispose d'aucune donnée concernant son emploi en pédiatrie, SUBLOCADE n'est pas indiqué dans la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥65 ans) : Aucun patient âgé de 65 ans ou plus n'a participé aux études cliniques comparatives sur SUBLOCADE. La prudence est habituellement de mise lors de l'administration d'un médicament à une personne âgée en raison de la fréquence accrue des cas de diminution des fonctions hépatique, rénale, respiratoire ou cardiaque, des pathologies concomitantes ou de la prise concomitante d'autres médicaments. Si le médecin traitant décide de prescrire SUBLOCADE à un patient âgé de 65 ans ou plus, le patient doit faire l'objet d'un suivi visant à déceler les signes et les symptômes de toxicité et de surdose.

2 CONTRE-INDICATIONS

SUBLOCADE est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier, dont les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du système de libération ATRIGEL®. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT (6)**.
- les patients atteints d'une insuffisance respiratoire grave (ex. : asthme bronchique grave ou aigu, syndrome obstructif chronique, état de mal asthmatique, dépression respiratoire aiguë et/ou cœur pulmonaire).
- les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
- les patients souffrant d'alcoolisme aigu, de délire alcoolique ou d'un trouble convulsif.
- les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (ex. : occlusion intestinale ou sténose) ou toute affection qui a des répercussions sur le transit intestinal (ex. : iléus de tout type).
- les patients présentant un abdomen aigu (ex., appendicite aiguë ou pancréatite).

- les patients souffrant de dépression grave du système nerveux central (SNC), de pression cérébrospinale ou intracrânienne élevée ou d'une blessure à la tête.
- les patients sous inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou ayant reçu ce type de traitement depuis moins de 14 jours).
- les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs ou d'épilepsie.
- les patients présentant un syndrome du QT long congénital OU un allongement de l'intervalle QT à l'évaluation initiale.
- les patients atteints d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie ou d'hypocalcémie non corrigées.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Administration incorrecte

Ne pas administrer par voie intraveineuse ni par voie intramusculaire. SUBLOCADE forme une masse solide à la suite de son administration par voie sous-cutanée. Peut entraîner des effets graves ou la mort s'il est administré par voie intraveineuse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS \[7\]](#)).

Restrictions relatives à l'utilisation

Seul un professionnel de la santé peut administrer SUBLOCADE.

Dépendance, abus et utilisation non appropriée

Il existe un risque d'abus ou de détournement de la buprénorphine comprise dans SUBLOCADE. Tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier visant à déceler l'apparition de ces comportements ou troubles (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS \[7\]](#)).

Emploi pendant la grossesse

SUBLOCADE ne doit pas être administré à des femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace et fiable. SUBLOCADE ne devrait pas être administré à une femme enceinte, sauf si selon le bon jugement du médecin traitant, les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières \[7.1\]](#), [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE \[16\]](#)).

Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave potentiellement mortelle ou mortelle peut se produire en lien avec la prise de SUBLOCADE. 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. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi visant à déceler les signes de dépression respiratoire, en particulier tout de suite après l'injection de SUBLOCADE ou à la suite d'une augmentation de la dose. L'abus et l'utilisation non appropriée de SUBLOCADE comportent un important risque de surdose et de mort (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.

Exposition accidentelle

Lorsque des personnes non dépendantes aux opioïdes sont exposées accidentellement à SUBLOCADE (même s'il s'agit d'une exposition à une seule dose), elles peuvent subir une surdose mortelle de buprénorphine. Ce risque est particulièrement élevé chez les enfants (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Élimination](#), pour des instructions sur l'élimination appropriée).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et de SUBLOCADE doit être évitée, car elle peut avoir des effets cumulatifs dangereux, et causer des troubles graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7] et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [9]).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée de SUBLOCADE par la mère pendant sa grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage des opioïdes néonatal qui peut mettre la vie de l'enfant en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]). L'utilisation prolongée de SUBLOCADE par la mère pendant sa grossesse peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]), Femmes enceintes, Travail et accouchement, Allaitement).

Interactions avec d'autres déprimeurs du système nerveux central

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC), tels que l'alcool, peut provoquer une profonde sédation, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7], Système nerveux et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [9]).

- Limiter la prescription concomitante de SUBLOCADE 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 déprimeurs du SNC en cas d'utilisation concomitante.
- Assurer un suivi visant à déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez les patients.

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc : (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **DESTINÉ UNIQUEMENT À L'INJECTION SOUS-CUTANÉE DANS LA RÉGION ABDOMINALE.** SUBLOCADE ne doit PAS être administré par voie intraveineuse NI par voie intramusculaire.
- Seul un professionnel de la santé peut administrer SUBLOCADE. SUBLOCADE est offert uniquement par l'intermédiaire d'un processus de distribution contrôlée.
- SUBLOCADE ne doit être employé chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer que si ses bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il faut discuter des risques associés à l'emploi de SUBLOCADE avec les patientes. L'emploi d'une préparation dont la posologie peut être ajustée est à envisager durant la grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7], Femmes enceintes).
- SUBLOCADE doit être administré mensuellement, uniquement par injection sous-cutanée dans la région abdominale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [4]). Chaque injection doit être effectuée uniquement à l'aide de la seringue et de l'aiguille

sécuritaires qui accompagnent le produit.

- L'induction des patients au traitement par SUBLOCADE n'a pas fait l'objet d'études.

Sélection des patients

Les candidats à qui convient le traitement par SUBLOCADE sont des adultes ayant accepté de recevoir un traitement visant la prise en charge de leurs troubles d'utilisation d'opioïdes qui sont d'abord passés par une phase d'induction à l'aide d'un produit à base de buprénorphine visant à éliminer les signes et les symptômes de sevrage (voir ci-dessous).

Des évaluations périodiques sont nécessaires afin de vérifier l'efficacité du plan de traitement et les progrès du patient. À l'évaluation du patient, il faut examiner les zones d'injection en vue de déceler tout signe d'infection ou de tentative d'altération ou de retrait du dépôt de SUBLOCADE (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7], Dépendance, abus et utilisation non appropriée**).

Compte tenu de la chronicité des troubles d'utilisation d'opioïdes, la nécessité d'un plan de traitement axé sur la prise d'un médicament doit être réévaluée périodiquement. Il faut tenir compte de l'état clinique du patient avant d'envisager de mettre fin au plan de traitement.

En cas d'arrêt du traitement par SUBLOCADE, il faut assurer un suivi du patient sur plusieurs mois pour surveiller les signes et les symptômes de sevrage et instaurer un traitement approprié, au besoin. Après l'atteinte de l'état d'équilibre (ce qui prendra de 4 à 6 mois), les patients qui cessent le traitement par SUBLOCADE peuvent présenter des taux plasmatiques de buprénorphine qui demeureront décelables pendant 12 mois ou plus. On ignore s'il existe une corrélation entre les taux plasmatiques de buprénorphine et les taux décelables dans les urines.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Les patients doivent d'abord passer par une période d'induction et de stabilisation du traitement à l'aide d'un médicament à base de buprénorphine administrée par voie transmuqueuse qui assure la libération de 8 à 24 mg/jour de buprénorphine pendant un minimum de 7 jours (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE [10]** et **ÉTUDES CLINIQUES [14]**). L'amorce du traitement avec un produit à base de buprénorphine doit se faire conformément aux directives présentées sur les étiquettes de chaque produit.

Une fois les périodes d'induction et de stabilisation terminées, les patients peuvent passer au traitement par SUBLOCADE à raison de 300 mg/mois pendant deux mois, suivi de doses de maintien de 100 mg/mois. La dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg/mois, uniquement si le patient ne présente pas une réponse clinique adéquate et s'il tolère la dose de 100 mg. Au cours d'études cliniques, la dose d'entretien de 300 mg/mois ne s'est pas révélée plus efficace que la dose de 100 mg/mois. De plus, elle était associée à une incidence plus élevée d'effets indésirables et d'abandons des études. SUBLOCADE possède une longue demi-vie, et ne doit être administré qu'une fois par mois. Au moins 26 jours doivent s'être écoulés entre chaque dose.

L'efficacité clinique d'un traitement par SUBLOCADE amorcé à la dose de 100 mg n'a pas fait l'objet d'études cliniques.

4.3 Administration

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS :

- Destiné uniquement à l'injection sous-cutanée dans la région abdominale.
- Doit être administré uniquement par un professionnel de la santé.
- Lire attentivement les instructions avant de manipuler le produit.
- À titre de précaution universelle, il faut toujours porter des gants.
- Avant d'effectuer l'injection, retirer SUBLOCADE du réfrigérateur pendant au moins 15 minutes, soit le temps nécessaire pour que le produit atteigne la température ambiante. Ne pas ouvrir le sachet en aluminium avant que le patient ne soit présent.
- Éliminer tout approvisionnement de SUBLOCADE qui serait resté à la température de la pièce pendant plus de 7 jours.
- Ne pas placer l'aiguille sur la seringue avant d'être prêt à effectuer l'injection.

Renseignements importants concernant l'aiguille hypodermique sécuritaire TERUMO SurGuard3

L'aiguille est non toxique et non pyrogène. Le dispositif ne comporte aucune composante à base de latex de caoutchouc naturel.

Une aiguille hypodermique sécuritaire TERUMO SurGuard3 se trouve dans l'emballage de SUBLOCADE. Aucune autre aiguille ne doit servir à l'administration de SUBLOCADE. Une fois l'aiguille retirée du corps du patient, soit immédiatement après l'injection, la gaine de sécurité peut être activée manuellement pour qu'elle recouvre l'aiguille, ce qui permet de réduire le risque de piqûres accidentelles.

MISES EN GARDE

- Manipuler avec soin pour éviter les piqûres accidentelles.
- Seringue et aiguille à usage unique. Jeter immédiatement, conformément aux normes locales de sécurité.

AVERTISSEMENTS

- Si l'aiguille est courbée ou endommagée, il ne faut ni la redresser ni utiliser le produit.
- Ne pas désactiver le dispositif de sécurité en essayant de retirer l'aiguille de sa gaine de sécurité.
- Destiné uniquement à un usage unique. Ne pas réutiliser. Ne pas stériliser.

PRÉCAUTIONS

- Garder les mains loin de l'aiguille en tout temps durant l'injection et l'élimination.
- Observer les précautions universelles avec tous les patients
- Ne pas utiliser si l'emballage du dispositif ou du produit a été endommagé ou contaminé.
- Ne pas conserver à des températures ou à des taux d'humidité extrêmes. Éviter tout contact direct avec la lumière du soleil.

1^{RE} ÉTAPE : PRÉPARATION

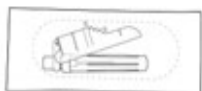
Retirez le sachet d'aluminium et l'aiguille sécuritaire de leur emballage en carton. Ouvrez le sachet, puis retirez-en la seringue.

Jetez le sachet de désoxydation. Il ne sera d'aucune utilité.

Figure 1



Seringue

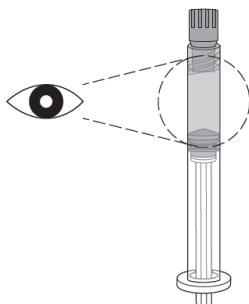


Aiguille Sécuritaire

2^E ÉTAPE : VÉRIFICATION DE LA CLARTÉ DU LIQUIDE

Procédez à une inspection visuelle de la substance médicamenteuse afin de vous assurer qu'elle ne contient ni contaminants ni particules. SUBLOCADE peut être incolore ou jaune à ambré. Les variations dans ces plages de couleurs n'ont pas d'effet sur l'efficacité du produit.

Figure 2



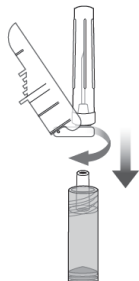
3^E ÉTAPE : FIXATION DE L'AIGUILLE SÉCURITAIRE

Retirez le capuchon de la seringue. Retirez ensuite de son emballage stérile, l'aiguille sécuritaire fournie dans la boîte de carton.

Vissez doucement l'aiguille sur la seringue en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle y soit solidement visée.

Ne retirez pas le capuchon de plastique qui recouvre l'aiguille.

Figure 3



4^E ÉTAPE : PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION DANS LA RÉGION ABDOMINALE

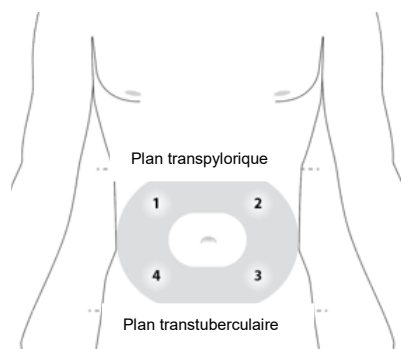
Choisissez un site d'injection dans la région abdominale, entre le plan transpylorique et le plan transtuberculaire, à un endroit où il y a suffisamment de tissu sous-cutané et où la peau est intacte (c.-à-d. qu'elle est exempte de nodules, de lésions, ou d'hyperpigmentation). Il est recommandé que le patient soit placé en décubitus dorsal.

Ne faites aucune injection sur une région de peau où il y a de l'irritation, de la rougeur, une ecchymose ou une cicatrice, sous quelque forme que ce soit.

Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool.

Afin d'éviter les risques d'irritation, faites la rotation des sites d'injection de façon similaire à ce qui est illustré à la figure 4. Notez le site de l'injection pour pouvoir vous assurer d'utiliser un autre site lors de l'injection suivante.

Figure 4



5^E ÉTAPE : EXPULSION DE L'EXCÈS D'AIR CONTENU DANS LA SERINGUE

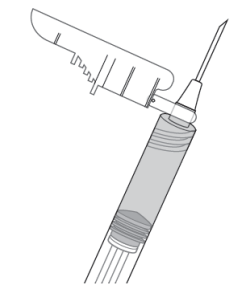
Maintenez la seringue à la verticale pendant plusieurs secondes, de manière à permettre aux bulles d'air de remonter à la surface du liquide. Comme le médicament est visqueux, les bulles remonteront plus lentement à la surface que dans les solutions aqueuses.

Retirez le capuchon de l'aiguille, et appuyez lentement sur le piston de la seringue pour faire sortir l'excès d'air contenu dans la seringue.

- Il se peut qu'il reste de petites bulles d'air dans la solution médicamenteuse. Pour éliminer les grosses bulles, tirez sur le piston de la seringue afin de faire éclater les bulles d'air, puis expulsez l'air très lentement. Il faut faire preuve de prudence lors de l'expulsion de l'air afin d'éviter que le médicament s'écoule.

Si vous voyez qu'il y a du liquide médicamenteux à la pointe de l'aiguille, faites reculer doucement le piston afin d'empêcher que le médicament ne se répande à l'extérieur de la seringue.

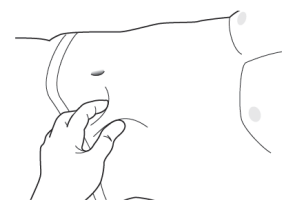
Figure 5



6^E ÉTAPE : PINCEMENT DU SITE D'INJECTION

Pincez un pli de peau dans la zone d'injection. Assurez-vous de faire un pli suffisamment gros pour pouvoir y insérer l'aiguille. Tirez sur le pli afin de séparer les tissus adipeux des muscles sous-jacents, ce qui préviendra l'injection accidentelle du médicament dans la zone intramusculaire.

Figure 6



7^E ÉTAPE : INJECTION DU MÉDICAMENT

SUBLOCADE est destiné uniquement à l'injection sous-cutanée. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse NI par voie intramusculaire.

Insérez complètement l'aiguille dans les tissus sous-cutanés de l'abdomen. L'angle d'injection dépendra de la quantité de tissus sous-cutanés.

Appuyez sur le poussoir d'un mouvement lent et constant afin d'injecter le médicament. Continuez d'appuyer sur le poussoir jusqu'à ce que tout le médicament soit injecté. Il faut administrer tout le contenu de la seringue stérile préremplie.

Figure 7

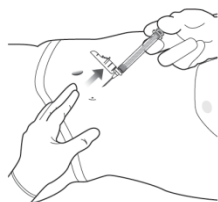


8^E ÉTAPE : RETRAIT DE L'AIGUILLE

Retirez l'aiguille selon l'angle dans lequel vous l'avez insérée dans la peau, puis relâchez le pli de peau. Après l'injection, une petite quantité de SUBLOCADE (soit environ 0,1 mL) demeurera dans l'aiguille ou la seringue. Il faut alors disposer de la seringue et de l'aiguille d'une manière appropriée (voir [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT \[11\]](#)).

Ne frottez pas la zone d'injection après l'administration du médicament. Si vous remarquez qu'il y a du sang, appliquez une gaze ou un pansement le plus doucement possible.

Figure 8

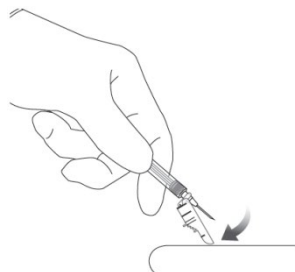


9^E ÉTAPE : BLOCAGE DE LA GAINÉ DE L'AIGUILLE ET ÉLIMINATION DE LA SERINGUE

Bloquez en place la gaine de l'aiguille en l'appuyant sur une surface dure, telle qu'une table.

Jetez toutes les composantes de la seringue en les plaçant dans un contenant sécuritaire résistant aux perforations qui a été conçu à cet effet.

Figure 9



10^E ÉTAPE : DIRECTIVES DESTINÉES AU PATIENT

Expliquez au patient qu'il pourrait présenter une bosse pouvant durer plusieurs semaines, mais que cette bosse diminuera au fil du temps. Dites au patient de ne pas frotter ni masser la zone d'injection, et de faire attention que cette section de peau ne subisse pas les frottements exercés par sa ceinture ou la taille de son vêtement, ce qui pourrait provoquer une irritation.

4.4 Reconstitution

Sans objet.

4.5 Dose oubliée

Le patient qui a oublié une dose devrait la recevoir dès que possible. Toutefois, au moins 26 jours doivent s'écouler entre chacune des injections. Un retard occasionnel dans l'administration de la dose pouvant aller jusqu'à deux semaines ne devrait pas avoir de répercussions cliniques significatives sur l'effet du traitement.

4.6 Retrait du dépôt

Si nécessaire, le dépôt peut être excisé chirurgicalement sous anesthésie locale dans les 14 jours suivant l'injection. Seuls les dépôts provoqués à la suite d'une injection récente peuvent être excisés.

Une fois retiré, le dépôt doit être manipulé de façon sécuritaire et responsable, puis éliminé adéquatement. Les concentrations plasmatiques résiduelles attribuables aux injections antérieures diminueront alors graduellement au fil des mois (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE [10]**). En cas d'excision du dépôt, il faut assurer un suivi du patient sur plusieurs mois pour surveiller les signes et symptômes de sevrage et offrir un traitement approprié, au besoin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]**).

Afin de prévenir le surdosage, on doit aviser les patients que le fait de réduire ou d'interrompre leur traitement par des opioïdes, notamment par SUBOXONE, diminue leur tolérance à ces substances.

5 SURDOSAGE

Les manifestations d'un surdosage aigu comprennent : pupilles de taille minuscule (micropupilles), lèvres bleues ou pourpres, sédation, ralentissement des battements cardiaques, hypotension, dépression respiratoire et décès. Des nausées et vomissements peuvent également être observés.

En cas de surdosage, il faut suivre attentivement les fonctions respiratoire et cardiaque du patient. En présence de dépression respiratoire ou cardiaque, il faut d'abord rétablir un échange respiratoire adéquat en s'assurant que les voies respiratoires sont ouvertes, et en instaurant une ventilation assistée ou contrôlée. On peut administrer de l'oxygène, des solutés intraveineux ou des vasopresseurs, ou recourir à d'autres mesures de soutien, selon ce qui convient le mieux. L'administration de naloxone peut s'avérer utile dans la prise en charge d'un surdosage à la buprénorphine. Il peut être nécessaire d'administrer des doses de naloxone supérieures à la normale ainsi que des doses répétées.

Le clinicien doit déterminer quel est le rôle potentiel de la buprénorphine et des autres opioïdes ou dépresseurs du SNC dans l'état clinique actuel du patient, le cas échéant. Les données cliniques sur la possibilité de procéder au retrait du dépôt par intervention chirurgicale sont limitées.

Chez une personne qui présente une dépendance physique aux opioïdes, l'administration de naloxone peut déclencher un syndrome aigu de sevrage des opioïdes. La gravité des symptômes de sevrage sera fonction du degré de dépendance physique du sujet et de la dose de naloxone qui lui sera administrée. Lorsqu'on traite une dépression respiratoire sévère chez une personne

présentant une dépendance physique, il faut faire preuve de prudence à l'administration de la naloxone.

Le syndrome de sevrage néonatal aigu associé aux opioïdes peut mettre en danger la vie du nouveau-né, ce qui n'est pas le cas chez l'adulte qui subit un syndrome de sevrage aigu aux opioïdes. 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**). La posologie de la naloxone doit donc être déterminée avec prudence afin d'éviter le déclenchement iatrogène d'un syndrome aigu de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7], Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes**).

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur) / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution à libération prolongée pour injection, 100 mg/0,5 mL et 300 mg/1,5 mL	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone (NMP) poly (dl-lactide-co-glycolide) (50:50) (PLGA)

SUBLOCADE se présente sous forme de solution stérile, claire et visqueuse, qui peut être incolore ou jaune à ambrée, et qui est destinée uniquement à **l'injection sous-cutanée**. SUBLOCADE est conçu pour libérer de la buprénorphine à un taux contrôlé pendant un mois. L'ingrédient actif de SUBLOCADE est la buprénorphine sous forme libre, qui est un agoniste partiel des récepteurs mu-opioïdes et un antagoniste des récepteurs kappa-opioïdes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE [10], Mode d'action**).

La buprénorphine est dissoute dans le système de libération ATRIGEL à 18 % de sa masse. Le système de libération ATRIGEL est un polymère à ratio molaire 50:50 composé de poly (d,l-lactide-co-glycolide) biodégradable et d'un solvant biocompatible, soit la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). SUBLOCADE est offert en doses de 100 mg et de 300 mg. Chaque dose est présentée dans une seringue stérile préremplie dotée d'une aiguille de calibre 19 G de 16 mm (5/8 de pouce).

Le **tableau 2** illustre les quantités de matières premières libérées et les volumes approximatifs libérés pour les deux doses.

Tableau 2 Quantité de matières premières et volumes libérés approximatifs par doses

Matières premières comprises dans SUBLOCADE	Dose de 100 mg	Dose de 300 mg
Buprénorphine	100 mg	300 mg
50:50 Poly (dl-lactide-co-glycolide)	178 mg	533 mg
N-méthyl-2-pyrrolidone	278 mg	833 mg
Volume libéré (approximatif)	0,5 mL	1,5 mL
Taille de la seringue	1 mL	2,25 mL

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » situé au début de la Partie I : « Renseignements pour le professionnel de la santé ».

Précautions — Généralités

SUBLOCADE est indiqué dans la prise en charge des troubles modérés ou sévères d'utilisation d'opioïdes chez l'adulte ayant subi au préalable une induction à l'aide d'un produit à base de buprénorphine administrée par voie transmuqueuse, et dont l'état clinique est stabilisé, et doit faire partie d'un plan de traitement complet qui devrait comporter un soutien psychologique et social. (Voir [INDICATION \[1\]](#) pour obtenir le libellé complet.)

Risques d'effets graves ou de décès associés à l'administration intraveineuse

L'injection de SUBLOCADE par voie intraveineuse comporte des risques significatifs d'effets graves ou de décès en raison de la masse solide qu'il forme au contact des liquides organiques. L'administration par voie intraveineuse pourrait provoquer une occlusion, des lésions tissulaires localisées et des accidents thromboemboliques, tels qu'une embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital. **Ne pas administrer par voie intraveineuse NI par voie intramusculaire.**

Dépendance, abus et utilisation non appropriée

SUBLOCADE contient de la buprénorphine, une substance contrôlée inscrite à l'annexe I pouvant faire l'objet d'abus, tout comme les autres opioïdes. La buprénorphine est une substance recherchée par les personnes atteintes d'un trouble d'utilisation des opioïdes et est sujette à un détournement illicite. Le médecin doit tenir compte de ce fait lorsqu'il prescrit de la buprénorphine dans les cas où il estime qu'il y a un risque accru d'usage abusif ou inapproprié ou de détournement. 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 d'utilisation des opioïdes au moment de déterminer si un traitement par SUBLOCADE convient au patient.

Il est possible de limiter les cas de mésusage, d'abus et de détournement des opioïdes en s'assurant de bien évaluer le patient, de réévaluer régulièrement le traitement, et d'adopter des mesures axées sur la manipulation et l'entreposage adéquat de SUBLOCADE.

On se doit de surveiller tous les patients sous SUBLOCADE et de diriger vers un traitement plus structuré et intensif ceux d'entre eux dont la condition semble indiquer un problème de détournement du médicament, de progression de la dépendance aux opioïdes ou de comportements liés à la dépendance.

SUBLOCADE est injecté sous forme de solution. Lorsque la solution est injectée, elle provoque la précipitation du polymère poly (d,l-lactide-co-glycolide), créant ainsi une masse solide à base de buprénorphine. Après la formation de ce dépôt, la buprénorphine est libérée par le biais de la

diffusion et de la biodégradation de la masse. Il faut assurer un suivi clinique tout au long du traitement afin de déceler les signes pouvant indiquer que quelqu'un a tenté de modifier le site d'injection ou d'extraire la masse. Aucun retrait du dépôt après l'administration de SUBLOCADE ni aucune tentative de retrait n'ont été signalés au cours des études menées avant la commercialisation du produit.

Études sur la capacité d'empêcher les abus

SUBLOCADE possède des propriétés physicochimiques conçues pour permettre la libération prolongée du médicament après son administration par injection sous-cutanée. Il contient un système de libération du médicament qui forme une masse après l'injection sous-cutanée.

Les résultats des épreuves *in vitro* portent à croire qu'il serait difficile de préparer une poudre destinée à l'insufflation ou à l'injection à partir de SUBLOCADE ou de son dépôt excisé. Des épreuves *in vitro* ont toutefois permis de démontrer que la buprénorphine contenue dans SUBLOCADE peut en être extraite, et que les quantités ainsi obtenues pourraient être utilisées de manière abusive.

Les essais *in vitro* ont également permis de démontrer que, sans manipulation préalable, les tentatives d'abus par injection intraveineuse de SUBLOCADE ou de son dépôt excisé seraient vaines. SUBLOCADE forme une masse solide au contact des liquides organiques. L'injection de SUBLOCADE par voie intraveineuse comporte donc des risques significatifs d'effets graves ou de décès. L'injection par voie intramusculaire comporte des risques de lésions tissulaires (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), [Posologie et administration \[4\]](#)).

Insuffisance surrénale

Des cas d'insuffisance surrénale ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, le plus souvent après une utilisation prolongée. L'insuffisance surrénale peut se manifester sous forme de symptômes et de signes non spécifiques comme des nausées, des vomissements, de l'anorexie, de la fatigue, de la faiblesse, des étourdissements et une basse pression sanguine. Si l'on soupçonne une insuffisance surrénale, il faut confirmer le diagnostic le plus rapidement possible à l'aide d'un test de dépistage. En cas de diagnostic d'insuffisance surrénale, traiter avec des doses de remplacement physiologiques de corticostéroïdes. Sevrer le patient des opioïdes pour permettre à la fonction surrénale de se rétablir et continuer le traitement par des corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénale. Il est possible de faire l'essai d'autres opioïdes, puisque dans certains cas documentés, l'utilisation d'un nouvel opioïde a été effectuée sans qu'il y ait récurrence de l'insuffisance surrénale. Les données disponibles n'indiquent pas qu'un opioïde en particulier tend à être plus souvent associé à une insuffisance surrénale que les autres.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE \(16\)](#), **Carcinogénèse et mutagenèse**, **Altération de la fertilité**.

Appareil cardiovasculaire

Tout comme les autres opioïdes, SUBLOCADE peut provoquer une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires.

Allongement de l'intervalle QTc

Des études ont 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 \[10\]](#)). Ainsi, un allongement de l'intervalle QTc a pu être observé chez certains des sujets qui y participaient et qui recevaient SUBLOCADE.

SUBLOCADE 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, ainsi qu'à des patients sous antiarythmiques de classe IA (ex. : quinidine, procainamide, 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 (ex. : torsade 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 induite par le médicament. Les patients atteints d'une torsade 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 SUBLOCADE à des patients soupçonnés de présenter un risque accru de torsades de pointes durant un traitement qui allonge l'intervalle QTc (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [9]**).

Dans la population générale, les facteurs de risque de torsade de pointes comportent 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 (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 troubles provoquant un déséquilibre des électrolytes (ex. : vomissements persistants, troubles de l'alimentation), bradycardie, troubles neurologiques aigus (hémorragies intracrâniennes ou sous-arachnoïdiennes, AVC, traumatisme intracrânien) diabète sucré et neuropathie du système nerveux 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 dire aux patients de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé en cas de nouvelles douleurs ou d'un inconfort thoracique, de palpitations, d'étourdissements, de faiblesse ou d'évanouissement, ou encore de modification de leur traitement, notamment en cas d'ajout ou de retrait d'un médicament.

L'utilisation de SUBLOCADE chez les patients souffrant d'un choc circulatoire doit être évitée, car elle pourrait entraîner une vasodilatation qui réduirait le débit cardiaque et la pression sanguine.

Dépendance

Dépendance et risque de sevrage des opioïdes associé à l'arrêt du traitement par SUBLOCADE

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes. Son administration prolongée entraîne un état de dépendance physique — accompagné ou non d'une dépendance psychologique — caractérisé par un syndrome de sevrage lorsqu'on met fin au traitement. 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 peut être retardé, et est moins marqué que celui qui est observé avec l'administration d'agonistes complets.

Compte tenu de l'action prolongée de SUBLOCADE, les signes et les symptômes de sevrage pourraient ne pas être évidents dès la cessation du traitement.

Aucun signe ni symptôme de sevrage n'a été observé au cours du mois suivant l'arrêt du traitement par SUBLOCADE. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination, on peut s'attendre à ce que les signes et les symptômes potentiels de sevrage soient retardés (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE [10]**). Compte tenu des concentrations plasmatiques de buprénorphine qui ont été observées à l'équilibre et de la longue demi-vie plasmatique terminale de SUBLOCADE (qui dure de 43 à 60 jours), on peut s'attendre à ce que les taux plasmatiques se maintiennent pendant 2 ou 5 mois environ, selon la dose administrée (100 ou 300 mg, respectivement).

Les patients qui décident de cesser leur traitement par SUBLOCADE 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 escompté, mais traitable, de l'utilisation prolongée d'opioïdes durant la grossesse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]**).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La buprénorphine peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour réaliser des tâches pouvant être dangereuses, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines, particulièrement au cours des premiers jours suivant l'ajustement du traitement ou de la dose. On doit recommander aux patients de faire preuve de prudence quant à l'utilisation de machines pouvant être dangereuses et de véhicules automobiles, et ce, jusqu'à ce qu'ils soient suffisamment certains que leur traitement par SUBLOCADE ne diminue pas leurs aptitudes à entreprendre de telles activités.

Élévation de la pression du liquide céphalorachidien

La buprénorphine, comme d'autres opioïdes, peut entraîner une élévation de la pression du liquide céphalorachidien et doit donc être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de traumatisme crânien ou de lésions intracrâniennes, ainsi que dans toute circonstance où une hypertension intracrânienne est à craindre.

La buprénorphine peut provoquer un myosis ainsi qu'une altération du degré de conscience ou de perception de la douleur du patient, ce qui peut nuire à l'examen de ce dernier, ou encore

compliquer le diagnostic ou occulter l'évolution clinique d'une maladie concomitante. Comme la buprénorphine est un opioïde, il peut atténuer une douleur d'origine pathologique.

Effets gastro-intestinaux

Effets sur les troubles gastro-intestinaux aigus

Comme c'est le cas avec d'autres opioïdes, l'administration de buprénorphine peut compliquer le diagnostic d'abdomen aigu ou occulter l'évolution clinique de ce type d'affection.

Augmentation de la pression intracholédocienne

Il a été démontré que, comme les autres opioïdes, 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.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatite et troubles hépatiques

Des cas de cytolyse hépatique et d'hépatite ictérique ont été signalés dans le cadre d'études cliniques menées chez des sujets recevant de la buprénorphine et de 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 décès, d'insuffisance hépatique, de nécrose hépatique, de syndrome hépatorénal et d'encéphalopathie hépatique. Dans bien des cas, une anomalie préexistante des enzymes hépatiques, une infection par le virus de l'hépatite B ou C, l'usage concomitant d'autres médicaments présentant un risque hépatotoxique et l'utilisation continue de drogues injectables peuvent également avoir causé ces atteintes ou y avoir contribué. 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 la buprénorphine a amélioré l'hépatite aiguë; cependant, dans d'autres cas, aucune réduction de la posologie n'a été nécessaire. Il est possible que la buprénorphine ait été la cause de certains cas d'anomalies hépatiques, ou qu'elle y ait contribué.

Au cours d'une étude clinique comparative portant sur SUBLOCADE, la fréquence des effets indésirables liés à des troubles hépatiques était de 7,1 % dans le groupe SUBLOCADE contre 1 % dans le groupe placebo. Au total, 9 patients (4,5 %) du groupe ayant reçu 300/100 mg de SUBLOCADE et 16 patients (7,9 %) du groupe ayant reçu 300/300 mg de SUBLOCADE ont présenté des taux d'ALT et d'AST qui s'élevaient à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) (placebo : 3 patients ou 3 %). Au cours de cette étude, 3 sujets (1,5 %) du groupe ayant reçu 300/300 mg de SUBLOCADE ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables de nature hépatique contre 0 % des sujets des groupes ayant reçu 300/100 mg de SUBLOCADE ou un placebo (voir **EFFETS INDÉSIRABLES [8]**, **Anomalie des enzymes hépatiques**).

Avant d'amorcer le traitement par SUBLOCADE il faut procéder à des épreuves de la fonction hépatique afin d'établir les valeurs de référence. Il est également recommandé de procéder à une surveillance périodique de la fonction hépatique pendant le traitement. De plus, une évaluation des facteurs étiologiques devrait être effectuée lorsqu'on soupçonne un trouble hépatique.

Emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de SUBLOCADE n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. Une étude de pharmacocinétique a révélé qu'après l'administration sublinguale de buprénorphine, les taux plasmatiques de buprénorphine étaient largement plus

élevés que chez les sujets du groupe témoin, et la demi-vie d'élimination était largement plus longue chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, mais pas chez les sujets présentant une insuffisance hépatique faible. Compte tenu de l'action prolongée de SUBLOCADE, les ajustements posologiques n'exercent pas un effet rapide sur les taux plasmatiques de buprénorphine. Comme il est impossible de provoquer la diminution rapide des taux de buprénorphine, la prudence est de mise en lien avec le traitement par SUBLOCADE en présence d'une insuffisance hépatique préexistante d'intensité modérée. SUBLOCADE ne doit pas être administré en présence d'insuffisance hépatique sévère préexistante (voir **CONTRE-INDICATIONS [2]**).

Les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou qui développent une insuffisance hépatique modérée ou sévère au cours du traitement par SUBLOCADE doivent faire l'objet d'un suivi s'étendant sur plusieurs mois, et visant à déceler les signes et les symptômes de toxicité ou de surdose pouvant être provoqués par une augmentation des taux de buprénorphine. Lorsqu'un patient développe une insuffisance hépatique sévère durant le traitement par SUBLOCADE, on doit cesser le traitement et ne plus administrer aucune autre dose du médicament (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE [10]**, **Pharmacocinétique [10.3]**, **Populations particulières et états pathologiques**).

Emploi chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Les études cliniques sur SUBLOCADE ne comportaient pas de sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Moins de 1 % de la buprénorphine administrée par voie intraveineuse est excrétée dans les urines sous forme inchangée. Aucune différence n'a été observée au chapitre de la pharmacocinétique de la buprénorphine entre 9 patients dépendant de la dialyse et 6 patients en bonne santé à la suite de l'administration de 0,3 mg de buprénorphine par voie intraveineuse (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE [10]**, **Insuffisance rénale**).

Systeme immunitaire

Réactions allergiques

Des cas d'hypersensibilité aux produits à base de buprénorphine ont été signalés aussi bien au cours des essais cliniques qu'après la commercialisation de ce médicament. Des cas de bronchospasme, d'œdème de Quincke et de choc anaphylactique ont également été rapportés. Les signes et les symptômes les plus courants de ce type de réactions comprennent les éruptions cutanées, l'urticaire et le prurit. Des antécédents d'hypersensibilité à la buprénorphine constituent une contre-indication à la prise de SUBLOCADE (voir **CONTRE-INDICATIONS [2]**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il faut procéder à des tests de la fonction hépatique et 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 reçu un diagnostic d'hépatite virale qui utilisent des médicaments en concomitance ou qui ont un problème préexistant de dysfonction hépatique sont plus à risque de développer des lésions hépatiques.

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes est un effet indésirable prévisible, et traitable, de l'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse, qu'il s'agisse d'une utilisation autorisée médicalement ou non. Contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez les adultes, le syndrome de sevrage des opioïdes chez le nouveau-né peut engager le pronostic vital s'il n'est pas reconnu et traité chez le nouveau-né. Il faut surveiller l'apparition de symptômes de

sevrage des opioïdes chez les nouveau-nés et offrir les soins appropriés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7], Populations particulières, Femmes enceintes**).

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes est reconnaissable aux symptômes suivants : irritabilité, hyperactivité, structure anormale du sommeil, 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. La durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes sont variables. La buprénorphine a une demi-vie plutôt longue. Il faut donc assurer le suivi du nouveau-né pendant plusieurs jours 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 exister de relations entre la dose et l'effet.

Il faut avertir les femmes enceintes traitées avec SUBLOCADE des risques de syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes et s'assurer qu'un traitement approprié destiné au nouveau-né est disponible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7], Populations particulières, Femmes enceintes**). Les risques en lien avec le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes et l'exposition à SUBLOCADE durant la grossesse doivent être évalués à la lumière du risque d'une dépendance aux opioïdes non traitée. De plus, la décision d'interrompre le traitement par SUBLOCADE durant la grossesse doit être prise dans le cadre d'un plan de traitement global (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7], Populations particulières, Femmes enceintes**).

Systeme nerveux

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (comme les benzodiazépines et l'alcool)

La buprénorphine doit être utilisée avec prudence pendant l'administration concomitante d'autres opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et d'autres tranquillisants, de sédatifs hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. L'utilisation concomitante de ces substances pourrait provoquer une dépression respiratoire, de l'hypotension, une sédation profonde, le coma, voire la mort.

Il ne faut pas consommer d'alcool pendant le traitement par SUBLOCADE, car cela pourrait augmenter les risques d'effets secondaires dangereux ainsi que les risques de décès (voir **CONTRE-INDICATIONS [2], EFFETS INDÉSIRABLES [8]** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [9]**).

Considérations périopératoires

Gestion de la douleur

Il est possible que des patients sous SUBLOCADE aient besoin d'une anesthésie ou d'un traitement pour la prise en charge d'une douleur aiguë. Il faut traiter les patients sous SUBLOCADE avec un analgésique non opioïde lorsque c'est possible. Le patient qui a besoin d'un traitement par un opioïde aux fins d'une analgésie peut recevoir un analgésique opioïde pur à grande affinité sous la supervision d'un médecin qui portera une attention particulière à la fonction respiratoire du patient. Une augmentation des doses peut être nécessaire pour obtenir un effet d'analgésie. Par conséquent, le risque de toxicité associé à l'administration d'un opioïde est élevé. Si un traitement par un opioïde est requis aux fins de l'anesthésie, le patient doit faire l'objet d'une surveillance continue dans un milieu propice à l'anesthésie. De plus, ce suivi doit être assuré par des personnes autres que celles qui pratiquent l'intervention chirurgicale ou qui posent le diagnostic. Le traitement par les opioïdes doit être administré par un spécialiste rompu à l'emploi des anesthésiants et à la prise en charge des effets exercés par les opioïdes puissants sur la fonction respiratoire, et surtout au rétablissement ou au maintien d'une ventilation appropriée par respiration assistée.

Veillez renseigner vos patients sur l'importance d'expliquer à leurs proches qu'en cas d'urgence, ces derniers se doivent d'avertir le médecin traitant ou le personnel des services d'urgence que le patient présente une dépendance physique à un opioïde et qu'il reçoit un traitement par SUBLOCADE.

Ces conseils s'appliquent à tout patient ayant reçu un traitement par SUBLOCADE au cours des six derniers mois.

Appareil respiratoire

Risque de dépression respiratoire et de dépression du système nerveux central (SNC)

La buprénorphine, surtout lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse et utilisée en combinaison avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC (dont l'alcool), était associée à une dépression respiratoire significative et à la mort. Dans plusieurs cas de comas et de décès (mais pas dans tous les cas) qui ont été signalés après la mise en marché du produit, et qui étaient associés à l'utilisation concomitante de buprénorphine et de benzodiazépines, il y a eu mésusage par auto-injection. Des décès ont également été signalés en association avec l'administration concomitante de buprénorphine et d'autres déprimeurs, tels que l'alcool et les autres médicaments déprimeurs du SNC.

La prudence est de mise lorsque SUBLOCADE est administré à des patients sous benzodiazépines ou sous d'autres médicaments qui exercent un effet sur le SNC, qu'il s'agisse de médicaments prescrits par un professionnel de la santé ou de médicaments faisant l'objet d'un abus ou d'un mésusage. Le professionnel de la santé doit soupeser les risques et les bienfaits d'un traitement par SUBLOCADE lorsqu'il anticipe que le patient amorcera un traitement par des benzodiazépines ou commencera à prendre d'autres médicaments après que le traitement par SUBLOCADE aura été lancé. Il devrait envisager d'amorcer le traitement avec une faible dose de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC. Les patients doivent être avertis des dangers potentiels liés à l'auto-administration de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC pendant le traitement par SUBLOCADE (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [9]**).

SUBLOCADE doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (baisse de la réserve pulmonaire, hypoxie ou hypercapnie).

Les patients recevant de la buprénorphine en concomitance avec des analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des benzodiazépines, des phénothiazines ou d'autres tranquillisants,

sédatifs, hypnotiques ou autres déprimeurs du SNC (dont l'alcool) peuvent présenter une dépression plus marquée du SNC.

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 \[7.1\]](#)). SUBLOCADE peut causer une dépression respiratoire grave, voire mortelle, chez les enfants qui y sont exposés accidentellement. Protéger les enfants contre toute exposition et tout accès au médicament (voir [DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION \[12\]](#)).

En cas d'arrêt du traitement par SUBLOCADE, il faut tenir compte de son mode de libération prolongée, et assurer un suivi du patient sur plusieurs mois.

Syndrome sérotoninergique :

La buprénorphine pourrait provoquer un trouble rare, mais capable de mettre la vie en danger, lorsqu'elle est administrée en concomitance avec des substances sérotoninergiques (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. La buprénorphine ne doit pas être utilisée 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 utilisée avec prudence en combinaison avec d'autres substances sérotoninergiques (tels que les triptans, certains antidépresseurs tricycliques, le lithium, le tramadol et le millepertuis) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES \[9\]](#)).

Santé sexuelle

Reproduction/fonction sexuelle/fertilité

L'utilisation à long terme des opioïdes peut mener à la diminution des taux d'hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), à la dysfonction érectile ou à l'infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES [8]**, **Effets indésirables identifiés après la mise en marché**).

L'emploi à long terme d'opioïdes peut se traduire par une diminution de la fertilité chez les femmes et les mâles ayant un potentiel reproducteur. On ne sait pas si ces effets sur la fertilité sont réversibles (voir [EFFETS INDÉSIRABLES \[8\]](#)).

Précautions — Généralités

Comme tous les autres opioïdes, SUBLOCADE doit être administré avec prudence chez les patients affaiblis ou qui présentent un myxoedème ou une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne (ex. : maladie d'Addison), une dépression du SNC ou un coma, une psychose toxique, une hypertrophie de la prostate ou une sténose urétrale, un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou une cyphoscoliose.

Exposition non intentionnelle chez l'enfant

La buprénorphine peut causer une dépression respiratoire sévère, voire mortelle, chez les enfants qui y sont exposés accidentellement.

Emploi chez le patient n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes

Des décès ont été signalés lorsque des doses de 2 mg de buprénorphine ont été administrées par voie sublinguale à des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes. SUBLOCADE ne doit pas être administré à des patients n'ayant pas acquis une tolérance aux opioïdes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Des études de toxicité menées chez l'animal qui portaient sur la reproduction et le développement ont mis en évidence un éventail d'effets indésirables liés au développement embryofœtal, fœtal et postnatal qui étaient associés à l'administration de SUBLOCADE, de buprénorphine, et surtout, de l'excipient *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). Les études menées chez l'animal qui portaient sur l'administration de NMP par inhalation ont permis de démontrer une toxicité fœtale à des doses de NMP équivalentes à celles qui sont libérées par SUBLOCADE. Des cas de malformations et des résorptions fœtales ont également été signalés à la suite de l'administration de doses correspondant à trois fois la dose quotidienne maximale de la NMP comprise dans SUBLOCADE qui est administrée chez l'être humain. Chez l'animal, les doses relatives ont été calculées en fonction de la surface corporelle des sujets. Chez l'humain, on ignore si SUBLOCADE ou ses composantes actives ou inactives peuvent avoir un impact sur la capacité de reproduction ou provoquer une toxicité développementale, car aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE [16]**).

Lorsqu'elle est administrée à la mère, la buprénorphine peut traverser la barrière placentaire et mettre en jeu la vie du fœtus. De plus, des données provenant d'études menées chez des animaux démontrent que la NMP peut elle aussi traverser la barrière placentaire.

Compte tenu du niveau élevé d'incertitude concernant l'innocuité de SUBLOCADE chez la mère et l'enfant à naître, l'emploi de ce médicament est à éviter chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace et fiable ou qui semblent incapables d'utiliser une méthode de contraception en suivant à la lettre les directives d'emploi. Une patiente qui utilise SUBLOCADE durant sa grossesse ou qui devient enceinte pendant qu'elle suit un traitement par SUBLOCADE doit être prévenue des risques potentiels pour son enfant à naître, et, au besoin, on doit envisager de lui offrir un traitement de rechange (voir **l'encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » [3]**).

Les femmes enceintes sous traitement par SUBLOCADE 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. La cessation du traitement par SUBLOCADE doit se faire 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 SUBLOCADE 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 [7]**). 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 SUBLOCADE à la dose appropriée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [4]**).

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 des opioïdes du nouveau-né peut mettre en jeu le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal**). Les nouveau-nés de mères sous traitement par SUBLOCADE peuvent souffrir du syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes.

Des études ont été menées afin d'évaluer les effets exercés sur les nouveau-nés en raison de l'exposition de la mère à la buprénorphine durant sa grossesse. Quelques données publiées sur les malformations signalées au cours d'essais cliniques, d'études par observation, de séries de cas et de rapports de cas sur l'utilisation de la buprénorphine pendant la grossesse n'ont pas fait ressortir de risques accrus de malformations majeures précisément attribuables à la prise de buprénorphine. Une grossesse chez une patiente ayant acquis une dépendance aux opioïdes constitue un véritable défi pour les médecins traitants. Parmi les dangers potentiels pour le fœtus, signalons notamment l'utilisation de drogues illicites, de nicotine et d'alcool, les infections, la naissance prématurée, le poids faible à la naissance, la toxémie, les saignements utérins durant le 3^e trimestre, la mauvaise présentation du fœtus, la morbidité puérile, la détresse fœtale, l'aspiration de méconium, le sevrage des narcotiques, le déficit de croissance postnatale, la microcéphalie, les troubles de développement (neurologiques) et l'augmentation de la mortalité néonatale.

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 SUBLOCADE n'est pas recommandée chez la mère pendant le travail, l'accouchement et l'allaitement, 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 son nouveau-né. Il faut surveiller étroitement les nouveau-nés et demeurer à l'affût des signes de dépression respiratoire. De plus, il faut avoir sous la main un antagoniste des opioïdes, tel que la naloxone, pour renverser les symptômes de dépression respiratoire attribuables aux opioïdes qui pourraient se produire 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 [7]**). Par ailleurs, les effets de l'exposition de la mère ou du nouveau-né à la NMP au cours du travail ou de l'accouchement n'ont pas été établis. Par conséquent, les bienfaits pour la mère et le fœtus qui sont associés à l'emploi de SUBLOCADE durant le travail et l'accouchement doivent être soigneusement évalués à la lumière des risques potentiels qui sont associés aux effets indésirables de la NMP.

7.1.2 Allaitement

La buprénorphine et ses métabolites de norbuprénorphine sont excrétés dans le lait maternel et dans l'urine des nourrissons. L'administration d'opioïdes à la mère qui allaite peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né.

On ignore si le nourrisson reçoit de la NMP par le biais du lait maternel. Plusieurs études menées chez le rat ont toutefois permis de démontrer que l'exposition quotidienne de la mère à la NMP durant la période postnatale pouvait avoir contribué à la diminution du poids des ratons et de leur taux de survie. Dans le cadre d'une étude sur le développement pré et postnatal des ratons, SUBLOCADE a été administré par voie sous-cutanée à des rates gravides à raison d'une première fois durant la période d'implantation (jour 7 de la gestation), et d'une seconde fois durant le sevrage de l'allaitement (jour 7 de l'allaitement). Aucun effet indésirable majeur n'a été signalé au chapitre de la survie de la portée, de la maturation sexuelle, du comportement ou du rendement en matière de reproduction aux doses allant jusqu'à 300 mg/kg (ce qui correspond

environ à 10 fois la dose recommandée chez l'humain). Une diminution du poids corporel (F1) a été observée dans les deux groupes ayant reçu de la buprénorphine (à des doses de 150 et de 300 mg) tout au long de l'allaitement et de la période suivant de près le sevrage de l'allaitement. Toutefois, au cours de la phase de croissance F1, les poids corporels sont revenus aux mêmes niveaux que ceux du groupe ayant reçu une solution saline.

Par conséquent, la prudence extrême est de mise lorsque SUBLOCADE est administré à une femme qui allaite. Les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte, de même que le besoin clinique de la mère de recevoir un traitement par SUBLOCADE, et être soupesés à la lumière des effets indésirables potentiels sur l'enfant nourri au sein qui pourraient être associés aux effets du médicament, notamment à ceux de son excipient, c'est-à-dire à la NMP, ou à l'état de la mère. Les données limitées provenant d'études publiées ne mettent pas en évidence des réactions indésirables chez les enfants allaités exposés à la buprénorphine présente dans le lait maternel. Cependant, il faut demander aux mères qui allaitent pendant leur traitement par SUBLOCADE de surveiller leur nourrisson afin de déceler 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.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : Comme on ne dispose d'aucune donnée concernant son emploi en pédiatrie, SUBLOCADE n'est pas indiqué dans la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun patient âgé de 65 ans ou plus n'a participé aux études cliniques comparatives sur SUBLOCADE. La prudence est généralement de mise lors de l'administration d'un médicament à une personne âgée en raison de la fréquence accrue des cas de diminution des fonctions hépatique, rénale, respiratoire ou cardiaque, des pathologies concomitantes ou de la prise concomitante d'autres médicaments chez ces patients. Si le médecin traitant décide de prescrire SUBLOCADE à des personnes âgées de 65 ans ou plus, il doit assurer le suivi de ces patients afin de déceler chez eux tout signe ou symptôme de toxicité et de surdose.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'utilisation de SUBLOCADE peut provoquer une dépression respiratoire significative sur le plan clinique, voire la mort, en particulier quand ce produit est associé à des benzodiazépines et à d'autres dépresseurs du SNC, tels que d'autres opioïdes ou de l'alcool (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]**).

Les événements indésirables liés au traitement qui ont été observés le plus souvent (chez ≥5 % des sujets) au cours des essais cliniques pivots étaient les suivants : constipation, nausées, vomissements, maux de tête, fatigue, insomnie, augmentation des enzymes hépatiques, et douleur et prurit au point d'injection.

8.2 Effets indésirables identifiés lors 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 qui sont observés en clinique, et ne doivent pas être comparés aux taux qui sont observés dans le cadre d'essais cliniques portant

sur d'autres médicaments. 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.

L'innocuité de SUBLOCADE a été évaluée dans le cadre d'un programme de développement clinique auquel ont participé 1 083 sujets présentant une dépendance aux opioïdes qui avaient reçu au moins une dose de SUBLOCADE (948 sujets avaient reçu au moins une dose de 300 mg). Parmi ces 1 083 sujets, 404 ont participé à une étude pivot de phase 3, et 679, à des études de phase 1, 2 et 3 portant sur l'innocuité à long terme. Dans ces études, 570 sujets ont reçu au moins 6 injections de SUBLOCADE, et 395 sujets, 12 injections.

Le [tableau 3](#) porte sur les réactions indésirables signalées dans les groupes qui recevaient SUBLOCADE et un placebo à la suite de l'administration du traitement dans le cadre de l'étude de 6 mois qui a été menée à double insu, contre placebo. Les données provenant des deux régimes posologiques pour SUBLOCADE (300 mg pendant 2 mois, suivis de 100 mg ou de 300 mg pendant 4 mois) ont été combinées en raison de l'absence de différences cliniquement significatives au chapitre des réactions indésirables entre ces groupes. Le profil d'innocuité de SUBLOCADE est conforme au profil d'innocuité de la buprénorphine destinée à l'administration par voie transmuqueuse.

Réactions indésirables signalées chez au moins 1 % des sujets recevant SUBLOCADE, présentées par catégorie d'organe, de système ou d'appareil, selon les termes privilégiés MedDRA.

Tableau 3 Réactions indésirables observées au cours d'une étude de phase 3 menée à double insu chez ≥1 % des sujets sous traitement par SUBLOCADE

Catégorie d'organe, de système ou d'appareil Terme privilégié	Placebo (N=100) n (%)	SUBLOCADE (N=404) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	0	35 (8,7)
Nausées	5 (5,0)	34 (8,4)
Vomissements	4 (4,0)	30 (7,4)
Douleurs dans le haut de l'abdomen	7 (1,7 [1,0])	7 (1 (1,0),7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Prurit au site d'injection	4 (4,0)	32 (7,9)
Douleur au site d'injection	3 (3,0)	22 (5,4)
Fatigue	3 (3,0)	20 (5,0)
Érythème au site d'injection	0	15 (3,7)
Ecchymose au site d'injection	0	4 (1,0)
Induration ou nodule au site d'injection	0	4 (1,0)
Enflure ou œdème au site d'injection	0	4 (1,0)
Épreuves de laboratoire ou troubles hépatobiliaires		
Augmentation des taux d'enzymes hépatiques*	1 (1,0)	29 (7,2)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	6 (6,0)	36 (8,9)
Somnolence	0	14 (3,5)
Sédation	0	10 (2,5)
Étourdissements	82 (2,0)	28 (2,0)
Léthargie	41 (1,0)	14 (1,0)
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané		
Prurit	0	7 (1,7)
Éruption cutanée	0	7 (1,7)

*Comprend l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques, les résultats anormaux aux tests d'évaluation de la fonction hépatique, et l'augmentation de : l'ALT, l'AST, la GGT, la phosphatase alcaline et/ou la bilirubine. Aucun cas de lésions hépatiques sévères provoquées par le médicament n'a été signalé (loi de Hy).

La nature et la fréquence des réactions indésirables signalées chez les sujets sous traitement par SUBLOCADE étaient similaires dans le cadre d'une étude de 12 mois sur l'efficacité à long terme et d'autres études de phase 1 et 2, à l'exception de la constipation qui a été signalée par plus de 10 % des sujets et des douleurs abdominales qui ont été signalés par plus de 1 % des sujets.

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Les réactions indésirables associées au traitement qui ont été les moins fréquentes (<1 %) au cours de l'étude pivot de phase 3 (menée à double insu) et de l'étude de phase 3 sur l'innocuité à long terme de SUBLOCADE comprenaient les suivantes :

Affections oculaires : vision trouble

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : gêne au site d'injection, réaction au site d'injection, ulcère au site d'injection

Troubles hépatobiliaires : anomalie de la fonction hépatique

Infections et infestations : cellulite au site d'injection, infection au site d'injection

Troubles du système nerveux : étourdissements positionnels, syncope

Troubles psychiatriques : euphorie, diminution de la libido

Troubles du système de reproduction et du sein : dysfonction érectile

Troubles vasculaires : hypotension

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Anomalie des enzymes hépatiques

Selon les données regroupées de l'étude de phase 3, les taux de bilirubine totale mesurés après le début de l'étude s'élevaient à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez 7 sujets (0,8 %), dont 6 d'entre eux présentaient un taux maximal de bilirubine totale >2 fois la LSN, mais <5 fois la LSN, et un d'entre eux présentait un taux \geq 5 fois la LSN. Au total, 98 sujets (11,6 %) présentaient des taux d'alanine aminotransaminase >3 fois la LSN et 98 sujets (11,6 %), des taux d'aspartate aminotransférase (AST) >3 fois la LSN. Une grande majorité de ces sujets présentait des facteurs parasites pouvant avoir un impact sur les taux d'enzymes hépatiques, tels que l'hépatite C, l'abus chronique d'alcool, des antécédents d'hépatite ou de pancréatite liés à l'alcoolisme ou des taux élevés d'enzymes hépatiques au moment de la sélection des sujets en vue de l'étude ou aux épreuves de référence. Aucun des sujets du groupe de traitement ne répondait aux critères diagnostiques des lésions hépatiques sévères attribuables au médicament ou à la loi de Hy (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]**, **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Réactions au site d'injection

Au cours de l'étude pivot de phase trois, 16 % des patients traités par SUBLOCADE ont signalé une réaction au point d'injection (placebo : 9 %). La plupart de ces réactions étaient d'intensité faible à modérée, à l'exception d'une réaction sévère de prurit au site d'injection. Aucun des cas n'était grave. On a noté un cas d'abandon en raison d'un ulcère au site d'injection (Tableau 4).

Tableau 4 Réactions indésirables au site d'injection ayant été observées chez au moins 2 % des sujets au cours d'une étude de phase 3 menée à double insu.

Terme privilégié, n (%)	13-0001 (Ph3DB)			13-0003 (Ph3OL)				Tous Phase 3*
	SUBLOCADE 300/300 (N = 201)	SUBLOCADE 300/100 (N = 203)	Placebo (N = 100)	Transfert			De novo	Total SUBLOCADE (N = 848)
				SUBLOCADE 300 → SUBLOCADE 300/Flex (N = 113)	SUBLOCADE 100 → SUBLOCADE 300/Flex (N = 112)	Placebo → SUBLOCADE 300/Flex (N = 32)	SUBLOCADE 300/Flex (N = 412)	
Sujet ayant n'importe laquelle des réactions au site d'injection	38 (18,9 %)	28 (13,8 %)	9 (9,0 %)	6 (5,3 %)	13 (11,6 %)	2 (6,3 %)	61 (14,8 %)	140 (16,5 %)
Douleur au site d'injection	12 (6,0 %)	10 (4,9 %)	3 (3,0 %)	4 (3,5 %)	2 (1,8 %)	2 (6,3 %)	33 (8,0 %)	61 (7,2 %)
Prurit au site d'injection	19 (9,5 %)	13 (6,4 %)	4 (4,0 %)	2 (1,8 %)	6 (5,4 %)	1 (3,1 %)	17 (4,1 %)	56 (6,6 %)
Érythème au site d'injection	6 (3,0 %)	9 (4,4 %)	0	1 (0,9 %)	4 (3,6 %)	0	21 (5,1 %)	40 (4,7 %)
Induration au site d'injection	2 (1,0 %)	2 (1,0 %)	0	0	1 (0,9 %)	0	7 (1,7 %)	12 (1,4 %)
Ecchymose au site d'injection	2 (1,0 %)	2 (1,0 %)	0	0	0	0	2 (0,5 %)	6 (0,7 %)
Enflure au site d'injection	1 (0,5 %)	2 (1,0 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	0	1 (0,2 %)	6 (0,7 %)
Inconfort au site d'injection	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	0	0	0	0	3 (0,7 %)	5 (0,6 %)
Réaction au site d'injection	1 (0,5 %)	0	0	0	3 (2,7 %)	0	1 (0,2 %)	5 (0,6 %)
Cellulite au site	0	1 (0,5 %)	0	0	0	0	2 (0,5 %)	3 (0,4 %)

Terme privilégié, n (%)	13-0001 (Ph3DB)			13-0003 (Ph3OL)				Tous Phase 3* Transfert
	SUBLOCADE 300/300 (N = 201)	SUBLOCADE 300/100 (N = 203)	Placebo (N = 100)	Transfert			De novo	Total SUBLOCADE (N = 848)
				SUBLOCADE 300 → SUBLOCADE 300/Flex (N = 113)	SUBLOCADE 100 → SUBLOCADE 300/Flex (N = 112)	Placebo → SUBLOCADE 300/Flex (N = 32)	SUBLOCADE 300/Flex (N = 412)	
d'injection								
Infection au site d'injection	1 (0,5 %)	0	1 (1,0 %)	0	0	0	2 (0,5 %)	3 (0,4 %)

8.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (enfants)

Sans objet.

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été signalés après la mise en marché de produits à base de buprénorphine.

Nausées : Les nausées constituent un des effets secondaires fréquemment associés à la prise d'opioïdes. Il semblerait qu'elles soient attribuables à l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, à la stimulation de l'appareil vestibulaire et au ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue avec le temps, au fil du traitement.

Constipation : La constipation est un effet indésirable connu et fréquent des opioïdes, notamment de la buprénorphine. Dans certains cas, en particulier chez les personnes âgées et les sujets confinés au lit, un fécalome peut se former. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et d'autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Puisqu'un fécalome peut se présenter sous forme de diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique entraînant un déficit androgénique qui peut se manifester par une faible libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle causal des opioïdes dans l'apparition du syndrome clinique d'hypogonadisme demeure inconnu, car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au mode de vie qui peuvent influencer sur les taux d'hormones gonadiques n'ont pas été adéquatement contrôlés dans le cadre des études menées à ce jour. Les patients qui présentent des symptômes de déficit androgénique doivent subir des éprouves de laboratoire.

Buprénorphine employée seule : La buprénorphine employée seule dans le traitement de la dépendance aux opioïdes a été associée aux signes et symptômes suivants (>1 %) : constipation, maux de tête, insomnie, asthénie, somnolence, nausées, vomissements, évanouissements, étourdissements, hypotension orthostatique et sudation. D'autres réactions indésirables (<0,1 %) ont été signalées en lien avec la buprénorphine employée seule. Ce sont les réactions suivantes :

- dépression respiratoire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [9]**);
- nécrose hépatique et hépatite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]**);
- hallucinations.

Des cas de bronchospasme, d'œdème de Quincke et de choc anaphylactique ont également été rapportés.

Dans les cas d'abus de drogue ou de mésusage intentionnel, des réactions indésirables attribuables au mésusage, plutôt qu'au médicament lui-même, ont été observées, dont les suivantes : réactions localisées (ex. : cellulite ou abcès pouvant se révéler sceptique), hépatite aiguë potentiellement grave, pneumonie, endocardite et autres infections graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]**).

Monographie de SUBLOCADE (buprénorphine)

La première administration de buprénorphine chez un patient présentant une dépendance marquée peut produire des effets de sevrage semblables à ceux qui sont associés à la naloxone.

Des cas de syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes ont été signalés chez les nouveau-nés de femmes ayant reçu des produits à base de buprénorphine durant leur grossesse. Ce syndrome peut se révéler plus faible et se produire plus lentement que le syndrome qui est associé aux μ -agonistes complets à action rapide. La nature de ce syndrome peut varier en fonction des antécédents de consommation de drogues de la mère (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]**).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Interactions médicamenteuses graves

- Les risques associés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), tels que l'alcool, peuvent comprendre une profonde sédation, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Limiter la prescription concomitante de SUBLOCADE et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients pour lesquels les autres traitements ne sont pas adaptés.
- Considérer une réduction du dosage des dépresseurs du SNC en cas d'utilisation concomitante.
- Assurer un suivi des patients qui vise à déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

9.2 Aperçu

Interaction avec les benzodiazépines et les autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) :

Compte tenu de leur effet pharmacologique cumulatif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (ex. : autres opioïdes, 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 sédation profonde, de coma et de décès. Limiter la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour lesquels les autres traitements ne sont pas adaptés. Limiter les doses et la durée du traitement au minimum nécessaire. Suivre attentivement les patients pour surveiller les signes de dépression respiratoire et de sédation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]**). SUBLOCADE ne doit pas être pris avec de l'alcool parce qu'il est susceptible d'augmenter les risques d'effets secondaires dangereux.

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc : Il faut éviter d'administrer SUBLOCADE en association avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]**, **Appareil cardiovasculaire** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE [10]**, **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, dronedarone) 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 macrolide 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, anagrelide, ivabradine, antagoniste des récepteurs de 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (ex. : ondansétron), inhibiteurs de la tyrosine kinase (ex. : sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib), trioxyde de diarsenic, inhibiteurs des histones-désacétylases (ex. : vorinostat), agonistes des bêta-adrénocepteurs (ex. : salmétérol, formotérol).

Médicaments qui affectent les électrolytes : Il faut éviter d'utiliser SUBLOCADE en concomitance avec des médicaments qui perturbent les taux d'électrolytes. Voici une liste non exhaustive des médicaments qui perturbent les taux d'électrolytes : diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et autres diurétiques qui y sont associés, laxatifs et lavements, amphotéricine B, corticostéroïdes à de fortes doses, et inhibiteurs de la pompe à protons (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Tableau 5).

9.3 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments apparaissant dans le tableau ci-dessous est fondée sur des cas signalés d'interactions médicamenteuses ou sur des essais cliniques, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c.-à-d. ceux qui ont été identifiés comme étant contre-indiqués).

Tableau 5 — Interactions médicamenteuses cliniquement significatives associées à la prise de SUBLOCADE

Médicament	Source des preuves	Impact clinique	Intervention
Benzodiazépines	C, E	Plusieurs cas de coma et de décès associés au mésusage ou à l'abus de l'association buprénorphine-benzodiazépines ont été signalés. Dans plusieurs de ces cas, mais pas dans tous les cas, la buprénorphine a fait l'objet d'un mésusage par auto-injection de comprimés réduits en poudre. Des études précliniques ont permis de démontrer que l'association benzodiazépines-buprénorphine modifiait l'effet plafond habituellement associé à la dépression respiratoire provoquée par la buprénorphine, ce qui faisait en sorte que les effets de la buprénorphine sur la fonction respiratoire étaient semblables à ceux des agonistes opioïdes complets.	Les patients recevant un traitement associant SUBLOCADE à des benzodiazépines doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Il faut prévenir les patients qu'il est extrêmement dangereux de s'administrer des benzodiazépines non prescrites pendant le traitement par SUBLOCADE; il faut également les avertir de n'utiliser les benzodiazépines en association avec ce produit que s'ils le font conformément aux directives de leur professionnel de la santé.
Dépresseurs du système nerveux central autres que des benzodiazépines Dépresseurs (SNC) Alcool, sédatifs ou hypnotiques exempts de benzodiazépines, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques et autres opioïdes	C, E	Compte tenu de l'effet pharmacologique cumulatif, l'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central exempts de benzodiazépines, tels que l'alcool, peut provoquer une augmentation du risque d'hypotension, de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès.	Limiter la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour lesquels les autres traitements ne sont pas adaptés. Limiter les doses et la durée du traitement au minimum nécessaire. Il faut donc surveiller étroitement les patients afin de déceler tout signe de dépression respiratoire et de sédation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]).

Médicament	Source des preuves	Impact clinique	Intervention
Naltrexone	E, T	La naltrexone est un antagoniste des opioïdes capable de bloquer complètement les effets pharmacologiques de la buprénorphine.	La naltrexone est un antagoniste capable de provoquer l'apparition soudaine de symptômes intenses et prolongés de sevrage des opioïdes chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes qui reçoivent SUBLOCADE. Chez les patients qui reçoivent de la naltrexone, les effets thérapeutiques attendus de SUBLOCADE peuvent être bloqués par l'antagoniste de la naltrexone.
Inhibiteurs du CYP3A4 Antibiotiques macrolides (ex. : érythromycine), antifongiques azolés (ex. : kétoconazole), inhibiteurs des protéases (ex. : ritonavir)	E, T	<p>Les effets associés à l'emploi concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 sur l'exposition à la buprénorphine chez les sujets sous traitement par SUBLOCADE n'ont pas fait l'objet d'études; toutefois, de telles interactions ont été observées dans le cadre d'études portant sur la buprénorphine administrée par voie sublinguale. L'emploi concomitant de buprénorphine administrée par voie sublinguale et d'inhibiteurs du CYP3A4 (ex. : le kétoconazole) peut se traduire par une augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine, ce qui augmente ou prolonge les effets des opioïdes, surtout lors de l'ajout d'un inhibiteur après l'atteinte d'une dose stable de buprénorphine. L'augmentation de l'exposition qui a été observée lors de la prise de buprénorphine par voie sublinguale est principalement attribuable à l'inhibition du métabolisme de premier passage qui se produit lorsqu'une fraction de la dose administrée par voie sublinguale est avalée.</p> <p>La buprénorphine ne subit pas la métabolisation associée au premier passage lorsque SUBLOCADE est administré par voie sous-cutanée, ce qui mène à une diminution marquée du ratio de l'ASC de la norbuprénorphine-</p>	Suivre les patients à intervalles réguliers afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Médicament	Source des preuves	Impact clinique	Intervention
		buprénorphine (de 0,20 à 0,40) par rapport à celui de la buprénorphine administrée par voie sublinguale (de 0,70 à 2,11).	
Inducteurs du CYP3A4 Rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital	T	Les effets attribuables à l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 sur l'exposition à la buprénorphine chez les sujets sous traitement par SUBLOCADE n'ont pas fait l'objet d'études. Les inducteurs du CYP3A4 peuvent déclencher la métabolisation de la buprénorphine, et ainsi augmenter la clairance du médicament, ce qui peut provoquer une diminution des concentrations plasmatiques de buprénorphine, une baisse de l'efficacité du médicament, ou, possiblement, un syndrome d'abstinence. Il faut donc assurer le suivi des patients qui amorcent ou qui terminent un traitement par un inducteur du CYP3A4 en raison du risque potentiel de sous-dosage de SUBLOCADE.	Lorsqu'un patient dont l'état est stabilisé sous SUBLOCADE doit recevoir un traitement par des inducteurs du CYP3A4, il faut assurer un suivi visant à déceler tout signe ou symptôme de sevrage.
Médicaments sérotoninergiques Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine, antidépresseurs tricycliques, triptans, antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ , médicaments exerçant un effet sur le système	C, E	L'administration concomitante de la buprénorphine et d'un autre médicament agissant sur le système sérotoninergique peut causer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle.	S'il est nécessaire de procéder à une telle administration concomitante, il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler tout signe ou symptôme de syndrome sérotoninergique, surtout durant l'amorce du traitement et pendant l'ajustement de la dose du médicament sérotoninergique.

Médicament	Source des preuves	Impact clinique	Intervention
sérotoninergique (ex. : mirtazapine, trazodone, tramadol. lithium, millepertuis et tapentadol), inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (dont ceux qui sont utilisés dans le traitement des problèmes psychiatriques ainsi que d'autres types d'IMAO, tels que le linézolide et le bleu de méthylène injectable par voie intraveineuse).			
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) Phénelzine, tranylcypromine, linézolide	C, E	Les interactions entre les MAOI et les opioïdes peuvent se manifester sous forme de syndrome sérotoninergique ou de toxicité opioïde (ex. : dépression respiratoire, coma).	L'utilisation de SUBLOCADE n'est pas recommandée chez les patients sous traitement par des IMAO ni chez ceux qui ont cessé leur traitement par un IMAO depuis 14 jours ou moins.
Diurétiques	T	Les opioïdes peuvent réduire l'efficacité des diurétiques en provoquant la libération de l'hormone antidiurétique.	Il faut 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	T	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.	Surveiller les patients et demeurer à l'affût des signes de rétention urinaire ou de diminution de la motilité gastrique.

Médicament	Source des preuves	Impact clinique	Intervention
Antirétroviraux	E	Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont principalement métabolisés par le CYP3A4. L'éfavirenz, la névirapine et l'étavirine 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.	Il faut faire preuve de prudence. Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques.

Légende : C = étude de cas; E = essai clinique; T = théorie

9.4 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas fait l'objet d'études.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'études.

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas fait l'objet d'études.

9.7 Interactions médicament-style de vie

L'alcool peut accentuer l'effet sédatif des opioïdes. Les boissons alcoolisées doivent être évitées pendant la prise de SUBLOCADE.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'injection SUBLOCADE contient de la buprénorphine. La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu des opioïdes et des récepteurs de type ORL-1 (nociceptine). C'est également un antagoniste des récepteurs kappa et delta des opioïdes. La buprénorphine joue un rôle dans le traitement de maintien employé dans les cas de dépendance aux opioïdes du fait qu'elle forme un lien lentement réversible avec les récepteurs mu des opioïdes du cerveau, ce qui prolonge son action au niveau des récepteurs, provoquant une diminution des symptômes de sevrage des opioïdes.

10.2 Pharmacodynamique

Occupation des récepteurs mu-opioïdes et association avec le blocage des opioïdes

Comme il a déjà été démontré lors de l'administration sublinguale de buprénorphine chez des patients ayant acquis une dépendance aux opioïdes, au moins 70 % des récepteurs mu-opioïdes du cerveau doivent être occupés par la buprénorphine pour que les effets subjectifs (blocage des opioïdes) associés à la réponse aux agonistes complets soient bloqués. Une analyse de l'occupation des récepteurs mu-opioïdes du cerveau et des concentrations plasmatiques de buprénorphine a permis de démontrer que, pour assurer un blocage des opioïdes, il faut que les concentrations plasmatiques de buprénorphine s'élèvent en moyenne à ≥ 2 ng/mL.

Étude sur l'occupation des récepteurs mu-opioïdes

Au cours d'une étude portant sur deux sujets ayant un trouble d'utilisation d'opioïdes et subissant un traitement par injections sous-cutanées de SUBLOCADE (un sujet ayant reçu quatre injections de 200 mg de SUBLOCADE, et l'autre, six injections de 300 mg), des examens de tomographie par émission de positons (TEP) ont révélé que l'occupation des récepteurs mu-opioïdes dans leur cerveau s'était maintenue à des taux de 75 % et

de 92 % respectivement au cours des 28 jours suivant la dernière dose administrée après l'atteinte de l'état d'équilibre.

Étude sur le blocage des récepteurs mu-opioïdes

Cette étude a permis de comparer la capacité de SUBLOCADE à bloquer les effets subjectifs associés à l'appréciation du médicament à la suite de l'administration de 6 et de 18 mg d'hydromorphone à celle d'un placebo chez des sujets n'ayant pas consulté en vue d'obtenir un traitement contre un trouble modéré ou sévère d'utilisation d'opioïdes. Au total, 39 sujets sont passés par une période d'induction et de stabilisation de 13 à 14 jours au cours de laquelle ils ont reçu un médicament à base de buprénorphine administré par voie sublinguale, afin d'atteindre des doses finales de buprénorphine de 8 et de 24 mg/jour. Les sujets ont ensuite reçu une injection sous-cutanée de 300 mg de SUBLOCADE au jour 1 (n = 39), puis une seconde injection au jour 29 (n = 30). Le niveau d'appréciation du médicament a été évalué à l'aide de l'échelle analogique visuelle d'évaluation lors d'un test de provocation durant lequel les sujets ont reçu un placebo, 6 mg d'hydromorphone ou 18 mg d'hydromorphone. Les sujets ont procédé à cette évaluation avant la première injection de SUBLOCADE, puis toutes les semaines pendant les quatre semaines qui ont suivi cette première injection, et toutes les semaines pendant les huit semaines qui ont suivi la seconde injection.

Les résultats indiquent que, pour toute la durée de l'étude de 12 semaines, SUBLOCADE a permis de bloquer les effets subjectifs associés à l'appréciation des doses de 6 mg et de 18 mg d'hydromorphone pour la plupart des paramètres évalués sur l'échelle analogique visuelle.

Électrophysiologie cardiaque

Une série d'ECG a été effectuée à la suite de l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre afin d'évaluer l'effet de SUBLOCADE sur l'intervalle Q-T dans le cadre de cinq études cliniques, dont une étude de phase 3. Dans l'étude de phase 3, une augmentation >60 ms de l'intervalle Q-T corrigé (Q-Tc) par rapport aux données de référence a été observée à toutes les mesures (2 sujets sur 203 [1,0 %] dans le groupe recevant 300 mg/100 mg et 5 des 201 sujets [2,0 %] du groupe recevant 300 mg/300 mg). De plus, l'intervalle était >500 ms chez un sujet du groupe recevant 300 mg/300 mg.

Effets physiologiques

De la buprénorphine a été administrée par voie intraveineuse (à des doses de : 2, 4, 8, 12 et 16 mg) et par voie sublinguale (à une dose de 12 mg) à des sujets ayant des antécédents de prise d'opioïdes qui ne présentaient pas une dépendance physique aux opioïdes en vue d'étudier ses effets cardiovasculaires et respiratoires ainsi que ses effets subjectifs. Ces doses étaient comparables à celles qui sont employées dans le traitement des dépendances aux opioïdes. Au cours de ces études menées contre placebo, aucune différence statistiquement significative n'a été observée au fil du temps dans tous les groupes de traitement au chapitre de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et respiratoire, de la saturation en O₂ et de la température de la peau. Dans le groupe qui recevait une dose de 8 mg, la pression systolique était plus élevée que dans le groupe placebo (ASC sur 3 heures). Les effets minimums et maximums étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Les sujets ont continué de répondre au bruit d'une voix faible et aux stimulations par ordinateur. Certains sujets démontraient de l'irritabilité, mais aucun autre changement n'a été observé. Les effets sur l'appareil respiratoire qui sont

associés à la buprénorphine sublinguale ont été comparés aux effets de la méthadone au cours d'une étude d'adaptation posologique à groupes parallèles menée à double insu portant sur des doses uniques de solution de buprénorphine sublinguale (1, 2, 4, 8, 16 ou 32 mg) et de méthadone orale (15, 30, 45 ou 60 mg) administrées à des volontaires qui ne présentaient pas une dépendance physique aux opioïdes, mais qui avaient des antécédents de prise d'opioïdes. Dans cette étude, des cas d'hypoventilation n'ayant pas requis d'intervention médicale ont été signalés plus souvent après l'administration de doses ≥ 4 mg de buprénorphine qu'après l'administration de méthadone. Les deux médicaments ont provoqué une diminution équivalente de la saturation en O₂.

Par contre, les données limitées provenant d'études cliniques sur SUBLOCADE (50 mg à 300 mg), n'ont fait ressortir aucune augmentation de la température corporelle, ni aucune diminution cliniquement significative de la saturation en oxygène.

Déficit androgénique :

L'utilisation chronique d'opioïdes peut exercer une influence sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et mener à un déficit androgénique pouvant se manifester sous forme de baisse de la libido, d'impuissance, de dysfonction érectile, d'aménorrhée ou d'infertilité. Le rôle des opioïdes 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'hormones sexuelles n'ont pas été suffisamment contrôlés lors des études cliniques menées à ce jour. Les patients présentant des symptômes de déficit androgénique doivent se soumettre à une évaluation en laboratoire.

Système cardiovasculaire

Les opioïdes peuvent provoquer la libération d'histamine s'accompagnant ou non d'une vasodilatation périphérique. Les manifestations de la libération d'histamine et/ou de la vasodilatation périphérique peuvent inclure du prurit, des bouffées vasomotrices, des rougeurs aux yeux, une hyperhidrose et une hypotension orthostatique.

Système nerveux central :

Les opioïdes provoquent une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire provoque une réduction de la réceptivité des centres du tronc cérébral menant à la fois à l'augmentation de la tension en CO₂ et à la stimulation électrique.

Les opioïdes 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 qui sont habituellement utilisées pour calmer la douleur.

Les opioïdes provoquent un myosis, même dans l'obscurité totale. Le fait de présenter des micropupilles constitue un signe de surdose d'opioïdes, mais n'est pas pathognomonique (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 autres muscles lisses :

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

Système endocrinien :

Les opioïdes peuvent influencer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Certains changements ont été observés, comme une augmentation de la 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 opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. L'importance clinique de ces observations est inconnue.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Une étude menée auprès de sujets présentant un trouble d'utilisation d'opioïdes a permis d'évaluer la pharmacocinétique de la buprénorphine à la suite de l'injection sous-cutanée de SUBLOCADE après l'administration de doses uniques (de 50 mg et de 200 mg) et de doses répétées (de 50 mg à 300 mg) à des intervalles de 28 jours, pour un total de 12 injections.

Après l'injection de SUBLOCADE, une pointe initiale de buprénorphine a été observée, et le T_{max} médian s'est produit 24 heures après l'injection. Une fois la concentration maximale initiale de buprénorphine atteinte, les concentrations plasmatiques ont diminué lentement, pour ensuite atteindre un plateau. L'état d'équilibre a été atteint au bout de 4 à 6 mois (voir [tableau 6](#)).

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques moyens de SUBLOCADE

Paramètres pharmacocinétiques	SUBLOCADE		
	300 mg* (1 ^{re} injection)	100 mg† (état d'équilibre)	300 mg† (état d'équilibre)
Moyenne			
C _{moy,éq} (ng/mL)	2,19	3,21	6,54
C _{max, éq} (ng/mL)	5,37	4,88	10,12
C _{min, éq} (ng/mL)	1,42 [#]	2,48	5,01
ASC _{7-28 jours}	—	1478	3 006

*Exposition après une injection de 300 mg de SUBLOCADE à la suite de la période de stabilisation effectuée à l'aide de 24 mg de buprénorphine administrée par voie transmuqueuse.

[#]Une concentration plasmatique moyenne de 1,86 ng/mL a été observée le dernier jour de l'intervalle posologique (jour 29)

†Exposition à l'état d'équilibre après 4 injections de 100 mg ou de 300 mg de SUBLOCADE, à la suite de 2 injections de 300 mg de SUBLOCADE. L'ASC_{7-28 jours} correspond à l'aire partielle qui se trouve sous la courbe de concentration plasmatique/temps, qui s'étend du jour 7 au jour 28 suivant l'injection.

Distribution :

La buprénorphine se lie aux protéines, surtout aux α -globulines et aux β -globulines, dans une proportion de 96 % environ. Une fois absorbée, elle est largement distribuée dans l'organisme, comme en témoigne le haut volume de distribution apparente.

Métabolisme :

La buprénorphine est métabolisée en son principal métabolite, la norbuprénorphine, surtout par le CYP3A4, et dans une moindre mesure, par le CYP2C8. La norbuprénorphine peut subir une glucuronidation encore plus grande. Il a été démontré que la norbuprénorphine peut se lier aux récepteurs opioïdes au cours des épreuves *in vitro*; toutefois, cette molécule n'a pas fait l'objet d'études cliniques visant à déterminer si elle exerce une activité semblable à celle des opioïdes. Les concentrations plasmatiques de norbuprénorphine qui sont observées à l'état d'équilibre chez l'humain après l'injection sous-cutanée de SUBLOCADE sont très faibles comparativement à celles de la buprénorphine (le ratio de l'ASC de la norbuprénorphine/buprénorphine étant de 0,20 à 0,40).

Élimination :

La buprénorphine est éliminée dans les urines et dans les selles. À la suite de l'injection sous-cutanée de SUBLOCADE, la demi-vie plasmatique apparente et finale de la buprénorphine dure en moyenne de 43 à 60 jours en raison de la libération lente de la buprénorphine par le dépôt sous-cutané. La clairance apparente de la buprénorphine se chiffrait de 80 à 103 L/h avec les doses allant de 50 à 300 mg.

Excrétion :

Une étude du bilan de la masse de la buprénorphine administrée par voie intraveineuse chez l'humain a permis une récupération complète des molécules radiomarquées présentes dans les urines (30 %) et les fécès (69 %) prélevés jusqu'à 11 jours après l'administration de la dose. La dose a presque entièrement été retrouvée sous forme de buprénorphine, de norbuprénorphine et de deux métabolites non identifiés de la buprénorphine. Dans les urines, la plus grande partie de la buprénorphine et de la norbuprénorphine était présente sous forme conjuguée (buprénorphine libre = 1 %, et conjuguée = 9,4 %; norbuprénorphine libre = 2,7 % et conjuguée = 11 %). Dans les fécès, la plus grande partie de la buprénorphine et de la norbuprénorphine était présente sous forme libre (buprénorphine libre = 33 % et conjuguée = 5 %; norbuprénorphine libre : 21 % et conjuguée = 2 %).

Populations particulières et états pathologiques

Selon les analyses pharmacocinétiques de population, l'âge, le sexe et la race n'exercent pas d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de SUBLOCADE. Les études cliniques portant sur SUBLOCADE ont été menées auprès de patients âgés de 18 à 63 ans.

Enfants (<18 ans) : Comme on ne dispose d'aucune donnée concernant son emploi en pédiatrie, SUBLOCADE n'est pas indiqué dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥65 ans) : Aucun patient âgé de 65 ans ou plus n'a participé aux études cliniques comparatives sur SUBLOCADE. La prudence est généralement de mise lors de l'administration d'un médicament à une personne âgée en raison de la fréquence accrue des cas de diminution des fonctions hépatique, rénale, respiratoire ou cardiaque, des pathologies concomitantes ou de la prise concomitante d'autres médicaments chez ces patients. Si le médecin traitant décide de prescrire SUBLOCADE à un patient âgé de 65 ans ou plus, le patient doit faire l'objet d'un suivi visant à déceler les signes et les symptômes de toxicité et de surdose.

Insuffisance hépatique :

La buprénorphine ne subit pas la métabolisation associée au premier passage lorsque SUBLOCADE est administré par injection sous-cutanée.

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de SUBLOCADE n'ont pas fait l'objet d'études cliniques de phase 1. Toutefois, les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine ont été évalués dans le cadre d'une étude portant sur une dose de 2 mg/0,5 mg de buprénorphine/naloxone administrée sous forme de comprimés sublinguaux à des sujets présentant des cas d'insuffisance hépatique de divers degrés de gravité, tels que déterminés selon le score de Child-Pugh. Comparativement aux sujets en santé, aucun changement cliniquement significatif n'a été observé au chapitre des taux de buprénorphine chez les sujets présentant une légère insuffisance hépatique. Cependant, l'exposition plasmatique à la buprénorphine avait augmenté de 64 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, et de 181 % chez ceux dont l'insuffisance hépatique était sévère.

SUBLOCADE ne devrait donc pas être administré aux patients qui présentent déjà une insuffisance hépatique sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS [2]**). La prudence est de mise lors de l'administration de SUBLOCADE à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Les patients qui développent une insuffisance hépatique modérée durant leur traitement par SUBLOCADE devraient faire l'objet d'un suivi visant à dépister les signes et les symptômes de toxicité et de surdose attribuables à une augmentation des taux de buprénorphine. Il faut cesser le traitement chez les patients qui développent une insuffisance hépatique sévère durant le traitement par SUBLOCADE (voir **CONTRE-INDICATIONS [2]** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]**, **Emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale :

Les études cliniques sur SUBLOCADE ne comportaient pas de sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. L'élimination rénale ne joue qu'un rôle secondaire dans la clairance générale de la buprénorphine, puisque la clairance de la buprénorphine est principalement attribuable à l'extraction et au métabolisme hépatique. Moins de 1 % de la buprénorphine administrée par voie intraveineuse est excrétée dans les urines sous forme inchangée. Aucune différence n'a été observée au chapitre de la pharmacocinétique de la buprénorphine entre 9 patients dépendant de la dialyse et 6 patients en bonne santé à la suite de l'administration de 0,3 mg de buprénorphine par voie intraveineuse.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

SUBLOCADE se présente sous forme d'une solution stérile, claire et visqueuse pouvant être incolore ou jaune à ambrée, qui est offerte dans une seringue unidose préremplie dotée d'une aiguille sécuritaire.

Conserver à des températures allant de 2 °C à 8 °C (ou de 35,6 °F à 46,4 °F).

Une fois sorti du réfrigérateur, le produit peut être conservé dans son emballage original à la température ambiante (soit de 15 °C à 30 °C ou de 59 °F à 86 °F) pendant un maximum de 7 jours avant son administration.

Éliminer tout approvisionnement de SUBLOCADE qui serait resté à la température de la pièce pendant plus de 7 jours.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

SUBLOCADE doit être manipulé de façon sécuritaire et responsable. Une fois l'administration terminée, il faut éliminer les seringues de façon conformes aux directives de l'établissement de soins.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

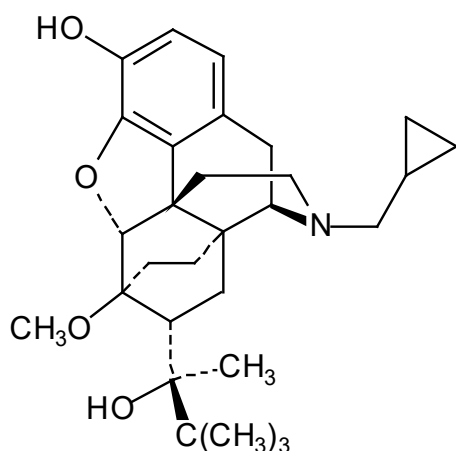
Substance pharmaceutique

Nom propre : buprénorphine

Dénomination chimique : (2S)-2-[17-(Cyclopropylméthyl)-4,5 α -époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6 α ,14-éthano-14 α -morphinan-7 α -yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol

Formule et masse moléculaire : C₂₉H₄₁NO₄; 467,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique :	Poudre
Solubilité :	6,95 μ g/mL (solubilité intrinsèque aqueuse)
pKa :	9,8 et 8,6
Coefficient de partition :	5,38
Point de fusion :	218 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'essai principal issu du programme de développement clinique de SUBLOCADE permettant d'étayer son emploi dans les troubles d'utilisation d'opioïdes est un essai de phase 3 portant sur l'efficacité et l'innocuité du médicament.

Cet essai multicentrique de 24 semaines a été mené à double insu contre placebo et avec répartition aléatoire. Il portait sur des sujets ayant demandé de recevoir un traitement contre un trouble d'utilisation d'opioïdes d'intensité modérée ou forte, selon les critères établis par le DSM-5. Au cours de cet essai, les sujets ont été répartis aléatoirement dans l'un des groupes de traitement suivants : 6 doses mensuelles de 300 mg, 2 doses mensuelles de 300 mg suivies de 4 doses mensuelles de 100 mg, ou 6 injections sous-

cutanées mensuelles d'un placebo. Toutes les doses ont été administrées en clinique par un médecin ou une personne désignée adéquatement qualifiée, à des intervalles de 28 jours (\pm 2 jours).

Avant l'administration de la première dose de SUBLOCADE, les sujets sont passés par des périodes d'induction et de stabilisation de la dose avec l'administration d'un produit à base de buprénorphine qui a été administré par voie transmuqueuse pendant un minimum de 7 jours. La dose stable était atteinte lorsque l'état de manque et les symptômes de sevrage étaient cliniquement maîtrisés (≤ 20 sur l'échelle visuelle analogique d'évaluation du besoin impérieux de consommer des opioïdes qui comporte 100 points et ≤ 12 sur l'échelle clinique de sevrage des opioïdes qui comporte 48 points) pendant un minimum de 24 heures. En plus du médicament à l'étude, tous les sujets ont reçu un guide écrit ainsi qu'un soutien psychosocial à raison d'au moins une fois par semaine (soutien psychologique individuel spécialisé en toxicomanie). Une fois les sujets répartis aléatoirement dans les divers groupes de traitement, aucune dose supplémentaire du produit à base de buprénorphine qui a été administré par voie transmuqueuse n'a été permise durant l'utilisation de SUBLOCADE.

Le paramètre principal était la fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons d'urine ne comportant pas d'opioïdes illicites ainsi que les rapports d'autodéclaration d'abstinence de consommer des opioïdes illicites qui ont été recueillis hebdomadairement, au cours des semaines 5 à 24 (% d'abstinence). Un sursis a été accordé au cours des semaines 1 à 4 afin de permettre aux sujets d'atteindre la stabilisation du traitement par SUBLOCADE. Chaque échantillon d'urine ou rapport d'autodéclaration d'abstinence de consommer des opioïdes illicites manquant a été consigné comme étant un résultat positif au chapitre de l'utilisation d'opioïdes illicites.

Le paramètre secondaire de mesure de l'efficacité était la réussite du traitement (% de sujets répondant au traitement). Les sujets dits « répondants » étaient ceux dont au moins 80 % des échantillons d'urine étaient exempts d'opioïdes et s'accompagnaient d'autodéclarations d'abstinence de consommer des opioïdes illicites (semaines sans consommation d'opioïdes) au cours des semaines 5 à 24.

Au total, 504 sujets ont été répartis aléatoirement dans les groupes de traitement, comme suit : 203 sujets ont reçu 300 mg/100 mg, 201 sujets, 300 mg/300 mg et 100 sujets, un placebo (2 groupes ont reçu un placebo d'un volume équivalent à celui du traitement actif). Près de deux tiers des patients étaient âgés de 30 à 44 ans. Aucun des sujets de l'étude n'était âgé de 65 ans ou plus. Certaines des données démographiques et cliniques de référence sont présentées au tableau Tableau 7.

Tableau 7 Données démographiques et cliniques de référence

	Placebo %	SUBLOCADE 300/100 mg %	SUBLOCADE 300/300 mg %
Âge moyen (ans)	39,2	40,4	39,3
Âge moyen (tranche d'âge)	38 (20-63)	39 (20-64)	38 (20-63)
Sexe			
Masculin	64,6	66,0	67,3
Féminin	35,4	34,0	32,7

Substance consommée à la sélection			
Opioides injectables	50,5	43,3	40,8
Tabac	92,9	91,8	92,3
Alcool	80,8	78,4	79,1
Antécédents de consommation de drogues			
Cannabinoïdes	52,5	54,6	47,4
Cocaïne	42,4	47,4	39,8
Amphétamine/méthamphétamine	19,2	25,3	14,8

14.2 Résultats des études

Selon l'analyse du paramètre principal d'efficacité, les deux doses de SUBLOCADE étaient significativement supérieures au placebo.

Le paramètre secondaire d'efficacité, soit la proportion de patients pour qui le traitement a été une réussite (la réussite du traitement correspondant à ≥ 80 % de semaines au cours desquelles les patients n'ont consommé aucun opioïde) était également statistiquement supérieure dans les deux groupes recevant SUBLOCADE par rapport au groupe placebo (Tableau 8)

Tableau 5 Pourcentage d'abstinence et succès du traitement/taux de réponse au traitement (ensemble d'analyse intégrale).

	Placebo	SUBLOCADE 300 mg/100 mg	SUBLOCADE 300 mg/300 mg
% d'abstinence (semaines exemptes de consommation d'opioïdes)			
Moyenne (écart-type)	5 (17)	43 (39)	41 (40)
Valeur de <i>p</i>	-	< 0,000 1	< 0,000 1
Médiane	0	33	30
Réussite du traitement (%)	2	28	29
Abstinence totale (100 %) n (%)	1 (1)	25 (13)	23 (12)
Valeur de <i>p</i>	-	< 0,000 1	< 0,000 1

*Le traitement a été jugé comme étant une réussite (taux de réponses ou % de réponses) chez les sujets dont ≥ 80 % des échantillons d'urine ne comportaient pas d'opioïde et s'accompagnaient d'une autodéclaration d'abstinence de consommer des opioïdes illicites au cours des semaines 5 à 24 de l'étude.

D'autres marqueurs d'efficacité ont également été mesurés hebdomadairement, notamment les cotes à l'échelle visuelle analogique d'évaluation du besoin impérieux de consommer des opioïdes et les cotes à l'échelle clinique de sevrage des opioïdes. Ces résultats appuient les paramètres principaux et secondaires.

14.3 Essais comparatifs de biodisponibilité

Sans objet

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie — généralités

SUBLOCADE : Des études ont été menées qui portaient sur la toxicité par administration répétée de la dose de SUBLOCADE et d'ATRIGEL, son système de libération du médicament. Parmi les résultats dignes de mention, notons l'augmentation de la gravité et de l'incidence des granulomes, de l'apoptose des cellules acineuses du pancréas et de l'infiltration de macrophages alvéolaires dans les poumons des rats ayant reçu les deux doses les plus élevées de SUBLOCADE (soit des doses de 25 et de 100 mg de buprénorphine). Chez le rat, les marges d'innocuité pour les doses sans effet nocif observé (DSENO) (10 mg/kg) ont été calculées en fonction de la C_{max} et l' ASC_{0-24} , et étaient respectivement de 7 à 15 fois et de 3 à 4 fois supérieures à celles de la dose maximale de SUBLOCADE pour l'humain (qui est de 300 mg de buprénorphine). Par ailleurs, l'exposition sur 28 jours chez le rat ($ASC_{0-672\text{ h}}$) a été comparée à l'exposition sur 28 jours chez l'humain, et la marge d'innocuité qui a été déterminée en fonction de la DSENO était de 2,5 à 4,3 fois plus élevée à la suite de l'administration de la première dose, et de 1,4 à 1,8 fois plus élevée à la suite de l'administration de la dernière dose.

Chez des chiens ayant reçu des injections mensuelles de SUBLOCADE par voie sous-cutanée pendant 9 mois, la présence de réactions au point d'injection a été confirmée par des examens macroscopiques et microscopiques. Ces effets ont également été observés chez des animaux qui recevaient uniquement le système de libération ATRIGEL. Les réactions locales qui ont été observées dans ces groupes ont persisté au fil du temps, et comprenaient notamment des cas d'œdème, d'enflure, de bosses, de masse, d'érythème, de rougeur, d'abrasion, d'escarre, d'ulcère, de desquamation et de perte de coloration. Les épreuves histopathologiques menées au point d'injection ont entre autres révélé la présence de granulomes sous-cutanés, de particules de cellules dégénérées ou nécrosées, d'infiltrats de cellules mononucléaires, de fibroplasies ou d'hémorragies.

Chez le chien, les marges d'innocuité pour les doses sans effet nocif observé (DSENO) (>40 mg/kg) ont été calculées en fonction de la C_{max} et de l' $ASC_{0-24\text{ h}}$, et étaient respectivement 8 à 13 fois et 6 fois supérieures à celles de la dose maximale de SUBLOCADE pour l'humain. Par ailleurs, l'exposition sur 28 jours chez le chien ($ASC_{0-672\text{ h}}$) a été comparée à l'exposition sur 28 jours chez l'humain, et la marge d'innocuité qui a été déterminée en fonction de la DSENO était de 12 à 13 fois plus élevée à la suite de l'administration de la première dose, et de 6,4 à 7,8 fois plus élevée à la suite de l'administration de la dernière dose (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE [16], Irritation locale**).

Buprénorphine : Aucun signe apparent de toxicité spécifique d'organe cible n'a été observé chez l'animal à la suite d'une exposition de 28 jours à la buprénorphine au cours de laquelle les sujets ont reçu de fortes doses du médicament administrées par voie orale.

Aucune tendance constante d'effets indésirables n'a été observée dans les études de toxicité subaiguë, à l'exception de l'effet sédatif qui va de pair avec l'action pharmacologique de la buprénorphine.

Une hyperplasie légère ou modérée du conduit biliaire associée à une fibrose péribiliaire a été signalée dans une étude de 52 semaines portant sur l'administration de 75 mg/kg/jour de buprénorphine à des chiens.

NMP : Aucun signe clair de toxicité n'a été observé après l'administration de doses répétées de NMP. Au cours d'une étude de 28 jours, de la buprénorphine a été ajoutée à l'alimentation de rats. Une diminution du gain de poids a été observée à des doses correspondant à 1 234 mg/kg du poids corporel chez les rats mâles, et à des doses correspondant à 2 268 mg/kg du poids corporel chez les femelles. À ces doses, des cas de dégénérescence et d'atrophie testiculaires ont été observés chez les mâles, et des cas d'atrophie du thymus, chez les femelles. Chez les mâles, la DSENO correspondait à 429 mg/kg de leur poids corporel, et chez les femelles, à 1 548 mg/kg de leur poids corporel. Une étude de 28 jours portant sur l'administration par intubation chez le rat a mis en lumière une augmentation relative et liée à la dose du poids du foie et des reins, de même qu'une diminution des taux de lymphocytes chez les rats mâles et femelles à des doses correspondant à 1 028 mg/kg de leur poids corporel. La DSENO correspondait à 514 mg/kg de leur poids corporel. Au cours d'une autre étude portant sur le rat, l'administration dans l'alimentation pendant 90 jours a provoqué une diminution du poids corporel chez les mâles et les femelles à des doses correspondant respectivement à 433 et à 565 mg/kg de leur poids corporel. À ces doses, des effets neurocomportementaux ont également été observés. La DSENO établie en fonction des modifications du poids corporel et des paramètres neurocomportementaux s'élevait à 169 mg/kg/jour chez le mâle, et à 217 mg/kg/jour chez la femelle.

Toxicité à long terme/carcinogénicité

SUBLOCADE : Aucun essai de carcinogénicité à long terme n'a été mené chez l'animal afin d'évaluer le pouvoir carcinogène de SUBLOCADE.

Buprénorphine : Le potentiel carcinogène de la buprénorphine a été évalué chez les rats Sprague-Dawley et les souris CD-1.

Au cours de l'essai de carcinogénicité mené sur des rats Sprague-Dawley, de la buprénorphine a été ajoutée à l'alimentation de ces rats pendant 27 mois, à des doses de 0,6, 5,5 et 56 mg/kg/jour (ce qui équivaut approximativement à des doses 0,5, 5 et 50 fois plus élevées que la dose mensuelle recommandée chez l'humain, qui est de 300 mg de buprénorphine sous-cutanée). Il s'en est suivi une augmentation statistiquement significative et liée à la dose des tumeurs des cellules de Leydig. Au cours d'une étude de 86 semaines menée chez des souris CD-1, la buprénorphine administrée dans l'alimentation à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (ce qui équivaut approximativement à des doses 45 fois plus élevées que la dose mensuelle recommandée chez l'humain qui est de 300 mg de buprénorphine sous-cutanée) ne s'est pas révélée carcinogène.

NMP : La toxicité à long terme de la NMP a fait l'objet de deux études chez le rat et d'une étude chez la souris. La NMP n'a provoqué aucun signe de carcinogénicité durant les deux années de l'étude où elle a été administrée à des rats par inhalation et dans leur

alimentation. Le principal effet toxique observé chez les rats était la néphropathie chronique, avec une nette prépondérance chez les sujets mâles. L'étude sur l'administration de NMP à des souris par le biais de leur alimentation a mis en lumière une augmentation des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles aux doses correspondant à 6 et à 8 fois la dose maximale quotidienne de NMP comprise dans SUBLOCADE. La portée clinique de ces observations n'est pas connue. Aucune tumeur n'a été observée aux doses correspondant à 1 et à 1,3 fois la dose maximale quotidienne.

Les données à ce sujet étant rares, les effets chroniques de l'administration sous-cutanée de NMP chez l'animal demeurent très peu connus.

Mutagénicité

SUBLOCADE : Aucun indice de mutagénicité pouvant être associé à l'administration sous-cutanée de SUBLOCADE n'a été observé au cours des épreuves sous-cutanées du micronoyau effectué *in vivo* sur les érythrocytes provenant de la moelle osseuse de rats ayant reçu les doses maximales tolérables équivalant à 500 mg de buprénorphine/kg (soit environ 16 fois la dose mensuelle recommandée chez l'humain, qui est de 300 mg de buprénorphine sous-cutanée). Aucun indice de mutagénicité pouvant être associé à l'administration sous-cutanée du système de libération ATRIGEL n'a été observé au cours des épreuves du micronoyau menées *in vivo* sur des rats ayant reçu des doses de 2 000 mg/kg, ce qui correspond à environ 14 fois la dose mensuelle maximale de buprénorphine contenue dans SUBLOCADE pouvant être administrée à l'humain (soit 300 mg administrés par injection sous-cutanée).

Buprénorphine : Le pouvoir mutagène de la buprénorphine a fait l'objet d'une série de tests portant sur l'interaction entre les gènes, les chromosomes et l'ADN dans des systèmes prokaryotiques et eukaryotiques. Les résultats se sont révélés : négatifs pour une levure (*Saccharomyces cerevisiae*) au chapitre des recombinaisons, des conversions génétiques ou des mutations directes; négatifs lors de l'essai « rec » avec *Bacillus subtilis*, négatif lors des épreuves de clastogénicité portant sur des cellules de hamsters chinois provenant de leurs ovaires et de leur moelle osseuse ainsi que sur leurs spermatogonies; négatifs en ce qui a trait aux épreuves de détection des cellules de lymphome L5178Y chez la souris.

Les résultats au test de Ames étaient ambigus : ils étaient négatifs dans des études menées dans deux laboratoires, mais positifs en ce qui a trait à la mutation du cadre de lecture à de fortes doses (5 mg/assiette) au cours d'une troisième étude. Des résultats positifs ont été obtenus aux tests suivants : test de survie Green-Tweets (*E. coli*), test d'inhibition de la synthèse de l'ADN provenant de tissus testiculaires de souris, épreuve d'incorporation de thymidine menée *in vivo* et *in vitro* et test de synthèse non programmée de l'ADN provenant de cellules testiculaires de souris.

NMP : On ne possède que peu de données sur le potentiel mutagène de la NMP. Une légère augmentation du nombre de réversions par substitution de paires de bases a été observée lorsque la NMP a fait l'objet de test dans des cultures de *Salmonella*. Il a été démontré que la NMP provoque une aneuploïdie dans les cellules de levure *S. cerevisiae*, sans engendrer d'effets génétiques. Toutefois, les résultats de l'épreuve *in vivo* du micronoyau dans de la levure étaient négatifs. De plus, aucune lésion chromosomique n'a

été observée dans la moelle osseuse de hamsters chinois ayant été exposés à de la NMP administrée par inhalation pendant six semaines.

Génésotoxicité et tératogénicité

SUBLOCADE : Des études sur la toxicité pour la reproduction et le développement ont été menées chez des rats et des lapins ayant reçu SUBLOCADE ou seulement ATRIGEL (son système de libération). Collectivement, ces études ont mis en lumière des effets indésirables liés et non liés à la reproduction sur la lignée maternelle et paternelle, ainsi que des effets toxiques sur le fœtus avec l'administration de fortes doses. La majorité des effets de toxicité ayant été observés étaient attribuables à l'exposition à la NMP, ce qui est en corrélation avec des études publiées portant sur des rongeurs (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE [16], Génésotoxicité et tératogénicité, NMP**).

Toxicité/fertilité maternelles

Chez la rate, les indices de fertilité et de fécondité n'ont pas été modifiés en raison de l'administration sous-cutanée de SUBLOCADE (à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg de buprénorphine) ou d'ATRIGEL, son système de libération, lorsqu'il a été administré seul (à des doses allant jusqu'à 4 244 mg/kg d'ATRIGEL). Des signes de toxicité maternelle ont toutefois été observés aux doses les plus fortes de SUBLOCADE et d'ATRIGEL, tels que des diminutions du poids corporel, du gain pondéral et de la consommation d'aliments. Ces effets ont été attribués à l'exposition à d'importantes doses d'ATRIGEL, et probablement à la NMP (ces doses étaient équivalentes à 29 fois la dose de buprénorphine sous-cutanée mensuelle de 300 mg qui est recommandée chez l'humain). Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude sur les lapins au cours de laquelle un nombre élevé d'avortements spontanés et de résorptions fœtales a été signalé. Une augmentation du nombre moyen de pertes d'embryons après leur implantation, corrélée à une augmentation du nombre moyen de résorptions et à une diminution du nombre moyen de fœtus viables (taille de la portée) ont été observées chez les lapins ayant reçu les doses les plus élevées de SUBLOCADE et d'ATRIGEL (doses correspondant à 25 fois la dose de buprénorphine sous-cutanée mensuelle de 300 mg recommandée chez l'humain). Une diminution du poids corporel a aussi été observée dans ces groupes. Chez les rats, la dose sans effet nocif observé (DSENO) sur les paramètres de mesure de la reproduction et de la fertilité s'élevait à 600 mg/kg pour la buprénorphine (cette dose correspondant à environ 20 fois la dose sous-cutanée mensuelle de SUBLOCADE qui est recommandée chez l'humain). Quant à la DSENO sur la toxicité maternelle ou développementale, elle était de 300 mg/kg de buprénorphine (soit environ 10 fois la dose sous-cutanée mensuelle de SUBLOCADE qui est recommandée chez l'humain). Chez les lapins, la DSENO sur la toxicité maternelle ou développementale était la dose la plus faible (78 mg/kg de buprénorphine, soit environ 5 fois la dose sous-cutanée mensuelle maximale de SUBLOCADE qui est recommandée chez l'humain).

Toxicité paternelle

Une toxicité masculine a été observée chez les rats à toutes les doses de SUBLOCADE après l'administration de trois doses sous-cutanées mensuelles. Cette toxicité s'est traduite, entre autres, par des décès ou des sujets moribonds (aux doses de buprénorphine les plus fortes [900 mg/kg]), et par une diminution du poids corporel, du gain pondéral et de la consommation d'aliments (à toutes les doses de buprénorphine).

Il a été impossible d'établir la DSENO chez le mâle, car des effets nocifs ont été observés à toutes les doses. Chez le mâle, il y avait diminution des indices de fertilité et de reproduction dans le groupe qui recevait les doses les plus élevées, comme en

témoignent les résultats anormaux associés aux spermatozoïdes (diminution de la motilité et du nombre moyen, et augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux). Des résultats anormaux associés aux spermatozoïdes ont aussi été observés dans les groupes recevant les doses moyennes d'ATRIGEL et de SUBLOCADE. Ces différences étaient attribuables à l'exposition à de fortes doses de NMP.

Toxicité foétale

Des décès d'embryons de rates et de lapines ayant reçu de la buprénorphine au cours de la période d'organogenèse ont été observés avec l'administration de doses correspondant respectivement à 38 et à 15 fois la dose maximale de buprénorphine (soit 300 mg) qui a été établie chez l'humain.

L'exposition aux doses les plus élevées de SUBLOCADE et de son système de libération ATRIGEL a provoqué chez les fœtus de lapins une diminution du nombre moyen de fœtus viables (diminution de la taille des portées) et une diminution statistiquement significative du poids fœtal moyen.

De plus, une augmentation statistiquement significative de l'incidence totale des malformations externes, des malformations et des variations viscérales et squelettiques a été observée dans les portées de ces deux groupes. La dose sans effet nocif observé sur la toxicité maternelle et développementale était la dose la plus faible de SUBLOCADE qui correspondait à 78 mg/kg de buprénorphine. La marge d'innocuité établie correspondait à environ cinq fois la dose maximale de SUBLOCADE pouvant être administrée à l'humain (soit 300 mg de buprénorphine) qui est calculée en fonction de la C_{max} et de l' $ASC_{0-24 h}$. La DSENO moyenne pour le système de libération ATRIGEL était de 713 mg/kg et contenait 435 mg/kg de NMP, soit 10 fois la dose mensuelle maximale recommandée chez l'humain pour ATRIGEL, qui s'élève à 1 366 mg. Par ailleurs, lorsque l'exposition sur 28 jours chez le rat ($ASC_{0-672 h}$) a été comparée à l'exposition sur 28 jours chez l'humain dans le cadre de l'étude RB-US-12-0005, la marge d'innocuité qui a été déterminée en fonction de la DSENO était 2,4 fois plus élevée.

Les effets de toxicité foétale — malformations et diminution du poids fœtal — ont aussi été confirmés par les études menées chez des rats à qui on a administré des doses moyennes et élevées de SUBLOCADE (soit 600 et 900 mg/kg respectivement) et d'ATRIGEL employé seul. Il s'agissait principalement de malformations de la tête corrélées à des malformations du crâne dans ces mêmes groupes de traitement. Des malformations des viscères ont également été observées dans les groupes qui recevaient les doses les plus élevées. Ces effets étaient attribuables à l'exposition à de fortes doses de buprénorphine et/ou de NMP.

Développement du nouveau-né

Le développement postnatal du raton a été évalué dans le cadre d'une seule étude sur SUBLOCADE portant sur des rates gravides ayant reçu SUBLOCADE ou son système de libération ATRIGEL à raison d'une première fois durant la période d'implantation (jour 7 de la gestation), et d'une seconde fois durant le sevrage (jour 7 de l'allaitement). L'étude a évalué les ratons jusqu'à leur maturation sexuelle et à leur accouplement. Aucun effet significatif n'a été observé à la dose élevée de 300 mg/kg de buprénorphine (soit 10 fois la dose mensuelle maximale recommandée chez l'humain), exception faite d'un effet temporaire de diminution du poids corporel au cours de la période de sevrage et de post-sevrage de l'allaitement, ce qui est prévisible, compte tenu de l'effet pharmacologique de la buprénorphine.

Buprénorphine : Les études sur la reproduction et le développement embryofœtal chez le lapin et le rat ont permis de mettre en lumière des effets indésirables à des doses cliniquement pertinentes administrées par voie intramusculaire ou intraveineuse. Des décès ont été observés chez les embryons et les fœtus de rates et de lapines ayant reçu, au cours de la période d'organogenèse, de la buprénorphine à des doses correspondant respectivement à 6 et à 0,3 fois la dose de buprénorphine administrée par voie sublinguale chez l'humain, qui est de 16 mg/jour de buprénorphine. Des études sur le développement prénatal et postnatal de rats ont permis de démontrer une augmentation de la mortalité néonatale et des dystocies aux doses équivalant environ à 0,3 fois et à 3 fois la dose de buprénorphine de 16 mg/jour qui est administrée chez l'humain par voie sublinguale. Une augmentation des anomalies squelettiques a été rapportée chez les rats et les lapins ayant reçu de la buprénorphine durant la période d'organogenèse à des doses quotidiennes correspondant respectivement à 0,6 fois et à 6 fois la dose de buprénorphine administrée par voie sublinguale chez l'humain, qui est de 16 mg/jour de buprénorphine. Dans quelques études, certaines anomalies (fœtus acéphales et omphalocèles) ont été observées, mais le lien entre ces observations et le traitement n'a pas été clairement établi. Des décès d'embryon et de fœtus ont également été observés à la fois chez les rats et chez les lapins. L'administration de buprénorphine dans l'alimentation de rats à des doses équivalant à environ 47 mg/kg/jour ou plus a provoqué une diminution de la fertilité se traduisant par une diminution du taux de conception chez la rate.

L'administration dans l'alimentation d'une dose qui équivaut approximativement à 10 mg/kg/jour n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité. Les études sur la reproduction menées chez des rats n'ont mis en évidence aucune diminution de la fertilité à des doses orales allant jusqu'à 80 mg/kg/jour ou à des doses intramusculaires ou sous-cutanées allant jusqu'à 5 mg/kg/jour.

NMP : Des études animales déjà publiées indiquent que la NMP exerce un effet toxique sur la reproduction qui peut causer du tort aux fœtus lors de l'administration de fortes doses.

Dans les études de toxicité subchronique, l'exposition de rats mâles à des doses de NMP orale 11,6 fois plus importantes que la dose maximale quotidienne a provoqué des réactions indésirables touchant les testicules et la fertilité. Une toxicité se traduisant par une diminution du poids corporel et du taux de survie des ratons a été observée chez les nouveau-nés dont les pères avaient reçu des doses quotidiennes de NMP équivalant à 3,5 fois la dose maximale quotidienne de la NMP comprise dans SUBLOCADE. La NMP administrée par voie intragastrique à des rates avant la grossesse et durant la gestation a eu un effet significatif sur la fertilité féminine et sur les taux de mortalité intra-utérine. Les études animales ont largement démontré la toxicité développementale de la NMP, qui s'est entre autres traduite par des effets embryotoxiques, tératogènes et fœtotoxiques lorsque la NMP était administrée par voie orale (gavage) et dermique chez le rat, par voie orale (gavage) chez le lapin, et par injection intrapéritonéale chez la souris.

L'augmentation du nombre de pertes de fœtus avant leur implantation, le retard dans l'ossification, la diminution du poids fœtal, les retards de développement postnatal et la diminution des fonctions cognitives ont été observés chez des rats ayant reçu des doses équivalentes aux doses de NMP comprise dans SUBLOCADE. Une diminution du taux de survie de la progéniture a été observée au double de la dose de NMP contenue dans SUBLOCADE, et des pertes de fœtus après leur implantation se sont produites au triple de cette dose. La NMP a provoqué des malformations du squelette et des viscères chez

les fœtus de rates ayant été exposées durant la gestation à doses orales toxiques pour la mère. De plus, la NMP était fœtotoxique à des doses plus faibles, qui étaient non toxiques pour les femelles gravides. De même, chez les lapins exposés à la NMP par voie dermique au cours de la gestation, on a observé une augmentation significative du nombre de fœtus présentant des malformations squelettiques, même en l'absence totale de signes de toxicité maternelle.

Irritation locale

SUBLOCADE : Des études sur la tolérance locale et la toxicité d'une seule dose ou de doses répétées ont été menées chez le rat, le chien et le lapin. Ces études ont mis en évidence des cas de réactions au site d'injection qui comprenaient notamment des cas d'enflure, d'abrasion, de rougeur, de bosse ou de masse, ainsi que des réactions dermatologiques, notamment de l'œdème, de l'irritation superficielle ou dermique et de l'érythème. Les examens microscopiques ont révélé des réactions au site d'injection chez les animaux ayant reçu SUBLOCADE ou son système de libération ATRIGEL administré seul, telles que des zones plus foncées ou plus pâles dans les tissus sous-cutanés. Ces résultats sont en corrélation avec les épreuves histopathologiques effectuées dans le cadre d'études sur la toxicité de doses uniques ou répétées qui ont révélé la présence de granulomes sous-cutanés, de particules de cellules dégénérées ou nécrosées, d'infiltrats de cellules mononucléaires, de fibroplasies ou d'hémorragies. La durée, la fréquence et la gravité des symptômes cliniques et des réactions au site d'injection étaient en corrélation avec l'augmentation du volume d'ATRIGEL (système de libération de la buprénorphine) qui était administré.

NMP : Des cas d'irritation légère ou modérée ont été observés chez des lapins et des cochons d'Inde.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de ^NSUBOXONE® (comprimés sublinguaux, 2 mg/0,5 mg, 8 mg/2 mg, 12 mg/3 mg et 16 mg/4 mg), numéro de contrôle 214333, Indivior UK Ltd. (22 janvier 2019.)

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^NSUBLOCADE^{MC}

Buprénorphine à libération prolongée pour injection

Veillez lire attentivement le présent document avant chacune de vos injections de **SUBLOCADE**. L'information présentée ici est un résumé. Il ne couvre pas tout ce qui concerne ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement, et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur **SUBLOCADE**.

Mises en garde et précautions importantes

Administration

SUBLOCADE doit vous être administré **UNIQUEMENT** par :

- un professionnel de la santé
- injection sous-cutanée (directement sous la peau) — que ce professionnel de la santé vous fera à l'abdomen (ventre). **SUBLOCADE ne doit JAMAIS vous être administré d'une autre façon.**

SUBLOCADE est injecté sous forme de liquide. Une fois injecté, il forme une masse solide appelée « dépôt ». SUBLOCADE ne doit pas être injecté dans une veine (administration intraveineuse) ni dans un muscle (injection intramusculaire). **Il peut entraîner des effets graves ou la mort s'il est administré par voie intraveineuse.**

Emploi pendant la grossesse

Vous ne devez pas prendre SUBLOCADE si vous êtes :

- enceinte — votre médecin déterminera si les avantages liés au traitement par SUBLOCADE l'emportent sur les risques pour votre enfant à naître
- en âge de procréer (tomber enceinte) et que vous n'utilisez pas une méthode de contraception efficace et fiable

Prolongation de l'intervalle QTc :

Chez certains patients, les médicaments contenant de la buprénorphine ont causé des problèmes de rythme cardiaque (rythme anormal des battements du cœur). Si vous avez des problèmes de cœur, dites-le à votre médecin.

SUBLOCADE contient de la buprénorphine. Il appartient à la classe des médicaments opioïdes. Les mises en garde et les précautions qui suivent s'appliquent à tous les médicaments de la classe des opioïdes, notamment à SUBLOCADE.

Dépendance, abus et utilisation non appropriée

Même si vous prenez SUBLOCADE comme il vous l'a été prescrit, vous courez le risque de mal utiliser le médicament ou d'en abuser. Pour mieux comprendre ce risque d'abus et de mauvais usage, parlez-en avec votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé surveillera la situation de près pour voir si vous commencez

à avoir ce type de comportements.

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

Des troubles respiratoires pouvant mettre la vie en danger peuvent survenir avec l'utilisation de SUBLOCADE, surtout si vous ne le prenez pas comme on vous l'a expliqué. Quand une mère prend des opioïdes durant la grossesse ou l'allaitement, son bébé risque d'avoir des problèmes respiratoires qui pourraient être mortels.

- Si vous avez pris SUBLOCADE pendant votre grossesse — que ce soit durant des périodes courtes ou prolongées, en faibles ou en fortes doses —, votre bébé peut souffrir, après sa 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 l'un des symptômes suivants :
 - changements dans sa respiration (respiration faible, difficile ou rapide)
 - difficulté à bien boire
 - inhabituellement difficile à réconforter
 - présente des tremblements (frissons)
 - présente des raideurs
 - va plus souvent à la selle ou à la diarrhée
 - éternue, bâille, vomit ou fait de la fièvre
- obtenez immédiatement de l'aide médicale pour votre bébé.

Pourquoi SUBLOCADE est-il utilisé?

SUBLOCADE est utilisé :

- pour traiter les patients adultes (18 ans et plus) qui ont des problèmes modérés ou graves d'utilisation d'opioïdes.
- pour traiter les patients qui prennent un médicament à base de buprénorphine administré par voie transmuqueuse depuis au moins sept jours.
- dans un plan de traitement qui comprend du soutien social et psychologique.

Comment SUBLOCADE agit-il?

SUBLOCADE contient de la buprénorphine. Il agit de façon semblable aux autres médicaments opioïdes utilisés pour traiter une douleur. Lorsque vous arrêtez de prendre des médicaments opioïdes, vous pouvez ressentir des symptômes de sevrage (état de manque). SUBLOCADE aide à maîtriser les symptômes que vous ressentez quand vous êtes en sevrage.

Quels sont les ingrédients de SUBLOCADE?

Ingrédient médicinal : buprénorphine

Ingrédients non médicinaux : N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) et poly (dl-lactide-co-glycolide) (50:50) (PLGH).

SUBLOCADE est offert sous les formes posologiques suivantes :

Solution à libération prolongée pour injection offerte en seringues préremplies aux doses suivantes : 100 mg/0,5 mL et 300 mg/1,5 mL.

Ne prenez pas SUBLOCADE si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique à la buprénorphine ou à tout autre ingrédient de ce produit ou de son système de libération du médicament appelé « ATRIGEL » (voir ci-dessus la liste complète des ingrédients non médicinaux);
- vous souffrez d'asthme sévère ou de troubles de la respiration;
- vous avez de sérieux problèmes de foie;
- vous souffrez ou avez souffert d'alcoolisme;
- vous avez des problèmes cardiaques (maladie du cœur);
- vous avez une occlusion intestinale ou une sténose de l'estomac ou des intestins;
- vous ressentez une violente douleur dans l'abdomen;
- vous êtes blessé à la tête;
- vous souffrez d'un trouble convulsif ou d'épilepsie;
- vous prenez ou avez pris dans les deux dernières semaines un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAOI) (tel que du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranylcypromine, du moclobémide ou de la sélégiline);
- vous devez subir ou avez subi récemment une opération;
- vous 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 SUBLOCADE. La buprénorphine, qui est l'ingrédient actif de SUBLOCADE, peut être transmise à votre bébé lorsqu'il est dans votre utérus ou par votre lait maternel, quand vous l'allaites. 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.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir SUBLOCADE. Il vous aidera à réduire la possibilité d'effets secondaires et à vous assurer que vous utilisez ce médicament de la bonne façon. Parlez-lui de toute maladie ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir. Surtout, n'oubliez pas de le prévenir si :

- vous n'avez jamais pris un opioïde à ce jour, car vous ne devriez pas recevoir un traitement par SUBLOCADE si c'est le cas
- vous avez déjà abusé de drogues illégales, de médicaments prescrits ou de l'alcool
- vous faites de l'asthme, avez de la difficulté à respirer ou avez des problèmes de poumons
- vous avez des problèmes de foie
- vous avez des problèmes de reins
- vous avez une maladie du cœur

- vous avez une faible tension artérielle (pression sanguine) ou votre tension a diminué
- vous souffrez ou vous avez déjà souffert d'une dépression
- vous souffrez de constipation chronique ou grave
- vous avez des problèmes de cerveau ou vous avez récemment subi une blessure à la tête
- vous avez des problèmes de vésicule biliaire
- vous avez des problèmes de pancréas
- vous avez des problèmes de glandes surrénales (ex. : maladie d'Addison)
- vos taux d'hormones de la thyroïde sont faibles (hypothyroïdie)
- vous avez de la difficulté à uriner
- votre colonne vertébrale est courbée, ce qui nuit à votre respiration
- vous avez de graves problèmes de santé mentale, comme des hallucinations (vous voyez ou vous entendez des choses qui n'existent pas)
- vous souffrez de migraines
- vous devez subir une chirurgie planifiée

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse, allaitement et femme en âge de devenir enceinte

Prévenez votre professionnel de la santé si vous :

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- allaitez ou prévoyez allaiter votre bébé
- êtes une femme en âge de procréer et que vous n'utilisez pas une bonne méthode de contraception

Votre professionnel de la santé décidera si vous devez prendre SUBLOCADE.

Des études portant sur des animaux ont démontré qu'un des ingrédients non médicinaux de SUBLOCADE (la NMP) peut traverser la barrière placentaire et ainsi nuire au développement de l'embryon ou du fœtus. On ignore si la NMP a le même effet chez l'être humain.

L'ingrédient actif de SUBLOCADE (la buprénorphine) peut également être transmis à votre bébé pendant qu'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). SUBLOCADE ne doit être administré que si ses avantages justifient les risques potentiels pour le fœtus ou le nourrisson.

Il est important d'en parler avec votre professionnel de la santé.

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 professionnel de la santé pourrait vous faire passer des tests médicaux, vous prescrire un autre médicament et arrêter votre traitement par SUBLOCADE, si cela se produit.

Syndrome sérotoninergique : SUBLOCADE peut causer un syndrome sérotoninergique. Il s'agit d'une maladie rare, mais qui peut être mortelle. Cette maladie peut entraîner de sérieux changements du fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Le fait de recevoir des antidépresseurs ou des médicaments contre la migraine pendant que vous êtes sous traitement par SUBLOCADE pourrait provoquer l'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Voici certains des symptômes potentiels :

- 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, hyperactivité, hallucinations, changement de l'humeur, perte de conscience ou coma

Traitement à court terme contre la douleur : Durant votre traitement par SUBLOCADE, vous pourriez avoir besoin d'autres médicaments, dont des opioïdes, pour traiter une douleur de courte durée. Comme prendre SUBLOCADE peut faire en sorte qu'il soit difficile de soulager complètement votre douleur à l'aide d'autres opioïdes, vous devriez dire à votre professionnel de la santé qui vous traite pour cause de douleur que vous êtes sous traitement par SUBLOCADE.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation à long terme d'opioïdes peut provoquer 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.

Surveillance et tests de laboratoire : Votre professionnel de la santé devrait vous faire subir des tests de la fonction hépatique (pour surveiller votre foie) avant de commencer votre traitement par SUBLOCADE, puis pendant ce traitement.

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 SUBLOCADE.

SUBLOCADE peut provoquer :

- de la somnolence
- des étourdissements
- de la faiblesse

Ces effets peuvent se produire plus souvent au cours des premiers jours suivant votre injection.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, notamment les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Interactions médicamenteuses graves

Interaction avec l'alcool et les autres dépresseurs du système nerveux central

Prendre les médicaments suivants pendant votre traitement par SUBLOCADE peut entraîner **une somnolence extrême, une diminution de la conscience, un ralentissement anormal ou un affaiblissement de la respiration, un coma et la mort** :

- médicaments opioïdes autres que SUBLOCADE (utilisés pour soulager la douleur)
- benzodiazépines (pour réduire l'anxiété ou aider à dormir)
- alcool (comprend les médicaments prescrits ou non qui contiennent de l'alcool)
- dépresseurs du système nerveux central autres que SUBLOCADE tels que :
 - drogues illégales
 - médicaments utilisés pendant une chirurgie
 - relaxants musculaires
 - médicaments utilisés pour traiter la dépression
 - médicaments utilisés pour traiter les nausées et les vomissements
 - médicaments utilisés pour traiter les problèmes psychologiques ou émotionnels graves (comme la schizophrénie)

Il faut éviter de prendre SUBLOCADE en association avec les médicaments et drogues mentionnées ci-dessus puisque cela peut augmenter les effets du médicament et provoque une surdose accidentelle qui peut être mortelle.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SUBLOCADE :

- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (tels que la phénelzine, la tranlycypromine et le linézolide); **ne prenez pas** SUBLOCADE en concomitance avec un IMAO ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 derniers jours
- antihistaminiques (médicaments employés dans le traitement des allergies)
- médicaments employés dans le traitement de l'épilepsie (ex. : carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital)
- warfarine (comme le coumadin) et autres anticoagulants (utilisés dans la prévention ou le traitement de caillots sanguins)
- antirétroviraux (utilisés pour traiter certaines infections virales)
- antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- diurétiques (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension sanguine — on dit que ce sont des médicaments qui empêchent la rétention de l'eau par le corps)
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants)
- jus de pamplemousse
- médicaments utilisés pour traiter les migraines (ex. triptans)
- millepertuis

Comment SUBLOCADE vous sera administré :

Seul un professionnel de la santé certifié ayant reçu des directives et une formation, peut vous procurer un traitement par SUBLOCADE.

Votre médicament vous sera administré :

- une fois par mois
- par un professionnel de la santé
- sous forme d'injection sous-cutanée (directement sous la peau) — que ce professionnel de la santé vous fera à l'abdomen (ventre). SUBLOCADE ne doit JAMAIS vous être administré d'une autre façon.

SUBLOCADE est injecté sous forme de liquide. Une fois qu'il est injecté, il forme une masse solide appelée « dépôt ». Le médicament ne doit jamais être injecté dans une veine (administration intraveineuse) ni dans un muscle (injection intramusculaire). **Il peut entraîner des effets graves ou la mort s'il est administré par voie intraveineuse.**

Il est possible que, pendant plusieurs semaines, vous puissiez voir ou sentir une petite bosse formée par le dépôt sous la peau de votre abdomen, à l'endroit où a été effectuée votre injection. Ce dépôt deviendra de plus en plus petit avec le temps. Ne frottez pas et ne massez pas l'endroit où a été effectuée votre injection. Faites également attention que cette section de peau ne subisse pas les frottements de votre ceinture ou de la taille de vos vêtements, ce qui pourrait provoquer une irritation.

Premier traitement : (avant de commencer votre traitement par SUBLOCADE)

- Votre professionnel de la santé commencera votre traitement en vous administrant un médicament à base de buprénorphine (de 8 à 24 mg de buprénorphine par jour) par voie transmuqueuse (entre la joue et la gencive ou sous la langue), pendant au moins sept jours.

Dose habituelle pour un adulte : Après votre traitement initial, vous recevrez SUBLOCADE à la dose de départ de 300 mg/1,5 mL pendant deux mois, puis à la dose d'entretien de 100 mg/0,5 mL. Il est possible que votre professionnel de la santé augmente votre dose d'entretien, au besoin.

Vous devriez dire à vos proches que vous recevez SUBLOCADE pour traiter un trouble d'utilisation des opioïdes.

Arrêt du traitement : Parlez à votre professionnel de la santé afin de déterminer quelle est la meilleure façon de mettre fin au traitement par SUBLOCADE de manière à limiter les symptômes de sevrage. Après l'arrêt de votre traitement par SUBLOCADE, votre professionnel de la santé devrait vous revoir pendant plusieurs mois pour surveiller les signes et symptômes de sevrage (état de manque). Si vous développez des symptômes de sevrage, votre professionnel de la santé pourrait vous administrer un autre médicament pour traiter ces symptômes.

Voici certains des symptômes possibles de sevrage :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes d'estomac
- augmentation de la vitesse des battements du cœur
- difficultés à dormir
- augmentation inhabituelle de la transpiration
- battements de cœur irréguliers (palpitations)
- fièvre inexpliquée
- faiblesse
- bâillements

En réduisant ou en arrêtant de votre traitement par SUBLOCADE, vous ferez en sorte que votre corps perdra sa tolérance aux opioïdes. Si vous faites une rechute, vous pourriez faire une surdose si vous recommencez à prendre des opioïdes à une de vos anciennes doses. Si vous désirez recommencer le traitement par SUBLOCADE, votre médecin déterminera quelle est la meilleure dose à laquelle reprendre le traitement.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué une dose de SUBLOCADE, consultez immédiatement votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de SUBLOCADE, communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Voici quelques signes de surdose :

- respiration anormalement lente ou faible
- micropupilles (pupilles anormalement petites malgré des conditions d'éclairage normales)
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême
- lèvres bleues ou mauves
- ralentissement des battements du cœur
- nausées et vomissements

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SUBLOCADE?

En prenant SUBLOCADE, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici quelques effets secondaires possibles :

- Douleur ou démangeaison à l'endroit où l'injection a été effectuée
- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement ou impression que vous allez vous évanouir
- Fatigue
- Nausées, vomissements ou perte d'appétit
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Problèmes de vision
- Faiblesse
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation
- Diminution de la libido (désir d'avoir des rapports sexuels), dysfonction érectile (impuissance), infertilité

Parler avec votre médecin ou votre pharmacien des façons de prévenir la constipation quand vous commencez à utiliser SUBLOCADE.

Réactions indésirables pouvant se produire au point de l'injection :

- démangeaisons
- douleur
- rougeur
- ecchymose (avoir un bleu)
- enflure

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT			
Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer			√
Démangeaisons	√		
Nausées	√		
Maux d'estomac	√		
PEU COURANT			
Urine foncée		√	
Diminution de la pression sanguine (sommolence, évanouissement, léger vertige)		√	
Évanouissement		√	
Hallucinations (le fait de voir des choses ou d'entendre des sons qui n'existent pas)		√	
Jaunisse (votre peau ou la partie blanche de vos yeux tourne au jaune)		√	
Selles pâles		√	
Perte d'appétit	√		
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de 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			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
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 impatience, perte du contrôle musculaire ou tressautement musculaire, frissons, diarrhée			√

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise assez gênant pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables à l'adresse <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html> pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

SUBLOCADE sera conservé par votre professionnel de la santé.

Pour en savoir davantage au sujet de SUBLOCADE, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé.
- lire 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. Vous pouvez également vous procurer cette monographie en envoyant un courriel à PatientSafetyNA@indivior.com ou en téléphonant au 1-877-782-6966.

Le présent dépliant a été rédigé par Indivior UK Limited.

Dernière révision : 20 janvier, 2020