

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

^N**SUBLOCADE^{MD}**

Solution de buprénorphine (à libération prolongée) pour injection

Solution (à libération prolongée); 100 mg/0,5 ml, 300 mg/1,5 ml; utilisation sous-cutanée

Agoniste opioïde partiel

Indivior UK Limited
The Chapleo Building
Henry Boot Way
Hull HU4 7DY
Royaume-Uni

Date d'approbation initiale :
20 NOV. 2018

Date de révision :
15 DEC. 2025

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

Numéro de contrôle de la demande : 292450

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	09/2025
3 Mises en garde et précautions importantes	09/2025
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	11/2025
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	11/2025
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	11/2025
4 Posologie et administration, 4.6 Retrait du dépôt	09/2025
7 Mises en garde et précautions	09/2025
11 Entreposage, stabilité et élimination	03/2025
14 Essais cliniques, 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	09/2025
14 Essais cliniques, 14.2 Résultats de l'étude	11/2025
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS	11/2025

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	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
4.1.1 Sélection des patients	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.3 Reconstitution	9
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	14
4.6 Retrait du dépôt	14
5 SURDOSAGE	15
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	16
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	16
7.1 Populations particulières	26

7.1.1	Femmes enceintes.....	26
7.1.2	Allaitement.....	27
7.1.3	Enfants.....	28
7.1.4	Personnes âgées	28
8	EFFETS INDÉSIRABLES	28
8.1	Aperçu des effets indésirables	28
8.2	Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	28
8.2.1	Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques – enfants	30
8.3	Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques	30
8.3.1	Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques – enfants 30	
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	31
8.5	Réactions au site d'injection.....	31
8.6	Effets indésirables identifiés après la mise en marché	33
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	35
9.1	Interactions médicamenteuses graves	35
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	35
9.3	Interactions médicament-comportement	36
9.4	Interactions médicament-médicament.....	36
9.5	Interactions médicament-aliment	42
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	42
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	42
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	42
10.1	Mode d'action	42
10.2	Pharmacodynamique	42
10.3	Pharmacocinétique	45
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	48
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	48
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	49
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	49
14	ESSAIS CLINIQUES.....	49
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	49
14.2	Résultats de l'étude	52
14.3	Études comparatives de biodisponibilité	54
15	MICROBIOLOGIE.....	54
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	54
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	60
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	61

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SUBLOCADE (solution (à libération prolongée) de buprénorphine injectable) est indiqué pour la prise en charge des troubles modérés à sévères liés à la consommation d'opioïdes chez des patients adultes.

SUBLOCADE doit être utilisé dans le cadre d'un programme global de traitement reposant sur une prise en charge sociale et psychologique.

SUBLOCADE doit être uniquement administré par voie sous-cutanée par un professionnel de la santé (voir la section 4, « **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** »).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée relative aux patients de moins de 18 ans n'étant disponible, l'emploi de SUBLOCADE n'est pas indiqué pour une 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, à tout ingrédient de la formule, y compris tout ingrédient non médical, ou à tout composant du système de libération exclusif d'Indivior. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, « **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE** ».
- atteints d'une insuffisance respiratoire grave (p. ex. asthme bronchique grave ou aigu, syndrome obstructif chronique, état de mal asthmatique, dépression respiratoire aiguë et/ou cœur pulmonaire).
- atteints d'insuffisance hépatique sévère.
- souffrant d'alcoolisme aigu ou de délire alcoolique.
- présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (p. ex. occlusion intestinale ou sténose) ou toute affection qui a des répercussions sur le transit intestinal (p. ex. iléus de tout type).
- soupçonnés de présenter un abdomen chirurgical (p. ex. appendicite aiguë ou pancréatite).
- souffrant de dépression grave du système nerveux central (SNC), de pression cérébrospinale ou intracrânienne élevée ou d'une blessure à la tête.
- sous inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou ayant reçu ce type de traitement depuis 14 jours ou moins).

- ayant des antécédents de troubles convulsifs ou d'épilepsie.
- présentant un syndrome du QT long congénital ou un allongement de l'intervalle QT à l'évaluation initiale.
- 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, intramusculaire OU intradermique. SUBLOCADE forme une masse solide à la suite de son administration par voie sous-cutanée. Des effets graves ou la mort peuvent survenir s'il est administré par voie intraveineuse (voir la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »).
- Restrictions relatives à l'utilisation
SUBLOCADE ne doit jamais être remis aux patients et doit être uniquement administré par un professionnel de la santé.
- 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »).
- Emploi pendant la grossesse
 - Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive fiable et efficace.
 - Il faut dire aux patientes d'aviser immédiatement leur médecin si elles tombent enceintes.
 - Il faut envisager des traitements de rechange à SUBLOCADE pendant la grossesse.
 - Si on décide de continuer le traitement par SUBLOCADE pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant son traitement par SUBLOCADE, il faut l'informer des risques pour le fœtus (voir la section 4.1, « **Considérations posologiques** », la section 7.1, « **Populations particulières** » et la section 16, « **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE** »).
- 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 la section 7, « **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 la section 4, « **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** » et la section 12, « **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION** », pour obtenir 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** » et la section 9, « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** »).
- 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »). L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant sa grossesse peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né (voir la section 7.1.1, « **Femmes enceintes, Travail ou accouchement** », 7.1.2, « **Allaitement** »).
- Interactions avec d'autres dépresseurs du système nerveux central
L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), tels que l'alcool, peut provoquer une profonde sédation, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (voir la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux** » et la section 9, « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** »).
 - 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.
 - Envisager une réduction du dosage des dépresseurs 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 la section 2, « **CONTRE-INDICATIONS** », la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** », la section 9, « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** », et la section 10, « **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** »).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **POUR INJECTION SOUS-CUTANÉE UNIQUEMENT. SUBLOCADE NE doit PAS être administré par voie intraveineuse, intramusculaire OU intradermique.**
- SUBLOCADE ne doit jamais être remis aux patients et doit être uniquement administré par un professionnel de la santé.
- SUBLOCADE est disponible uniquement par le biais d'un processus de distribution contrôlé et ne doit être prescrit que par des professionnels de la santé qui ont suivi le programme de certification SUBLOCADE. Ce programme est accessible seulement aux professionnels de la santé par le biais du lien suivant : <http://www.sublocadecertification.ca/>. De plus amples renseignements sur le programme sont disponibles en appelant au numéro de téléphone sans frais suivant : 1-877-782-6966.

- Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive fiable et efficace. Il faut dire aux patientes d'aviser immédiatement leur médecin si elles tombent enceintes. L'emploi d'une préparation dont la posologie peut être ajustée est à envisager durant la grossesse. Si on décide de continuer le traitement par SUBLOCADE pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant son traitement par SUBLOCADE, il faut l'informer des risques pour le fœtus (voir la section 3, **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, la section 4.1, « **Considérations posologiques** », la section 7.1, « **Populations particulières** » et la section 16, « **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE** »).
- SUBLOCADE doit être administré une fois par mois uniquement par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, la fesse ou l'arrière du bras (voir la section 4, « **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** »). Chaque injection doit être effectuée uniquement à l'aide de la seringue et de l'aiguille de sécurité qui accompagnent le produit.

4.1.1 Sélection des patients

Les patients pouvant prendre SUBLOCADE sont des adultes qui ont accepté d'être traités pour des troubles liés à la consommation d'opioïdes (voir ci-dessous et la section 1, « **INDICATIONS** »).

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 le point d'injection en vue de déceler tout signe d'infection ou de tentative d'altération ou de retrait du dépôt de SUBLOCADE (voir la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Accoutumance, 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 et urinaires de buprénorphine qui demeureront décelables pendant 12 mois ou plus (voir la section 10.3, « **Pharmacocinétique** »).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Induction des patients ne recevant pas déjà de la buprénorphine :

Le traitement par buprénorphine doit être démarré lorsque les symptômes de sevrage des opioïdes sont clairement et objectivement évidents, afin de minimiser le risque de précipiter le sevrage. SUBLOCADE peut être administré initialement par induction rapide ou après une période d'induction et de stabilisation de 7 jours par buprénorphine transmucoale [voir le tableau 1]. La méthode d'induction doit être sélectionnée en se basant sur le jugement médical et en tenant compte des antécédents du patient (voir la section 14, « **ESSAIS CLINIQUES** »).

Induction rapide

Les patients doivent recevoir une dose initiale (p. ex. 4 mg) de buprénorphine transmucoale et rester sous observation pendant une heure pour confirmer la

tolérabilité du traitement avant l'administration de la première injection de SUBLOCADE. En cas d'utilisation présumée de fentanyl ou d'autres opioïdes très puissants, surveillez les patients dans un environnement médical après l'injection de SUBLOCADE pour évaluer l'aggravation des symptômes de sevrage ou de sédation.

Le jour de l'induction, il est possible d'administrer aussi de la buprénorphine transmucoale selon les besoins pour gérer les symptômes de sevrage (voir les sections **10**, « **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** » et **14**, « **ESSAIS CLINIQUES** »).

Induction et stabilisation de 7 jours

Les patients doivent subir une induction et stabilisation avec un produit à base de buprénorphine transmucoale, en administrant l'équivalent de 8 à 24 mg/jour de buprénorphine pendant au moins 7 jours (voir les sections **10**, « **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** » et **14**, « **ESSAIS CLINIQUES** »). L'induction de produits à base de buprénorphine transmucoale doit être conforme à la notice du produit concerné.

Pour les deux méthodes d'induction, la dose de départ recommandée de SUBLOCADE est de 300 mg. La dose recommandée pour la deuxième injection est de 300 mg. Celle-ci peut être administrée entre une semaine et un mois après l'injection initiale, en fonction des besoins du patient. Les professionnels de la santé doivent effectuer le suivi des patients qui n'ont pas reçu ou refusent la deuxième injection, et doivent leur fournir le soutien nécessaire pendant la période au cours de laquelle la buprénorphine contenue dans la dose initiale de SUBLOCADE est progressivement éliminée de l'organisme.

Transition des patients recevant déjà de la buprénorphine :

Les patients recevant 8 à 24 mg/jour de buprénorphine transmucoale peuvent passer directement à la dose de départ recommandée de 300 mg de SUBLOCADE [voir le tableau 1]. La dose recommandée pour la deuxième injection est de 300 mg (voir le tableau 1, la sections **10**, « **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** » et **14**, « **ESSAIS CLINIQUES** »).

Celle-ci peut être administrée entre une semaine et un mois après l'injection initiale, en fonction des besoins du patient.

Pour les patients sous traitement d'entretien à long terme chez lesquels les symptômes sont contrôlés par la prise quotidienne de 8 à 18 mg de buprénorphine transmucoale, la dose de la deuxième injection peut être réduite à 100 mg, sauf s'ils ressentent des symptômes de manque ou de sevrage après leur première dose de 300 mg.

Dose d'entretien

Après les deux premières injections, la dose d'entretien est de 100 mg/mois. Une dose d'entretien mensuelle de 300 mg peut être envisagée pour les patients qui tolèrent SUBLOCADE mais ne présentent pas une réponse clinique satisfaisante. Dans des essais cliniques, la dose d'entretien de 300 mg/mois n'était pas plus efficace que celle 100 mg/mois et était associée à une incidence plus élevée d'événements indésirables et de retraits de l'étude.

Les doses d'entretien doivent être administrées à au moins 26 jours d'intervalle.

Tableau 1 – Schéma posologique recommandé

	Dose de BUP TM avant le début du traitement par SUBLOCADE	SUBLOCADE		
		Injection n° 1	Injection n° 2	Dose d'entretien ^b
Patients <u>ne</u> recevant <u>pas déjà</u> de la buprénorphine				
Induction rapide	4 mg ^c	300 mg	300 mg	100 mg
Induction et stabilisation de 7 jours	8 à 24 mg/jour			
Patients recevant <u>déjà</u> de la buprénorphine				
Passage à la BUP TM	8 à 24 mg/jour	300 mg	300 mg ^d	100 mg

BUP TM, buprénorphine transmucoale; S.O., sans objet

^a La deuxième injection peut être administrée entre une semaine et un mois après l'injection initiale en fonction des besoins du patient.

^b Une dose d'entretien mensuelle de 300 mg peut être envisagée pour les patients qui tolèrent SUBLOCADE mais ne présentent pas une réponse clinique satisfaisante avec une dose d'entretien mensuelle de 100 mg.

^c Le jour de l'induction, il est possible d'administrer aussi de la buprénorphine transmucoale selon les besoins pour gérer les symptômes de sevrage. Surveillez les patients pendant une heure pour confirmer la tolérabilité avant d'administrer la première injection de SUBLOCADE.

^d Les patients sous traitement à long terme dont les symptômes sont contrôlés par la prise quotidienne de 8 à 18 mg de buprénorphine transmucoale peuvent recevoir une deuxième dose 100 mg de SUBLOCADE si leurs symptômes sont toujours contrôlés après la dose initiale de 300 mg.

4.3 Reconstitution

Sans objet

4.4 Administration

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS :

- Pour injection sous-cutanée uniquement dans l'abdomen, la cuisse, la fesse ou l'arrière du bras. Ne pas administrer par voie intraveineuse, intramusculaire ou intradermique.
- 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 ambiante pendant plus de 28 jours.
- Ne pas placer l'aiguille sur la seringue avant d'être prêt à effectuer l'injection.

Renseignements importants concernant l'aiguille hypodermique de sécurité

TERUMO SurGuard3^{MD}

Non toxique Apyrogène Le dispositif ne comporte aucune composante faite de latex de caoutchouc naturel.

Une aiguille hypodermique de sécurité 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.
- Utiliser une seule fois, puis jeter immédiatement après usage, conformément aux normes locales de sécurité.

AVERTISSEMENTS

- Si l'aiguille est courbée ou endommagée, ne pas tenter de la redresser. Ne pas utiliser le produit.
- Ne pas désactiver le dispositif de sécurité en essayant de retirer l'aiguille de sa gaine de protection.
- Destiné exclusivement 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

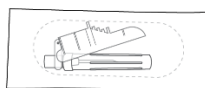
Retirez le sachet d'aluminium et l'aiguille de sécurité de leur emballage en carton. Ouvrez le sachet, puis retirez-en la seringue.

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

Figure 1



Seringue

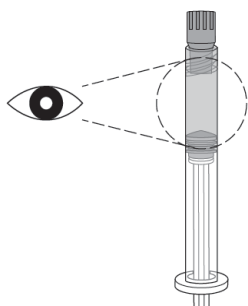


Aiguille de sécurité

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



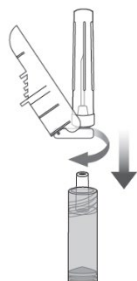
3^E ÉTAPE : FIXATION DE L'AIGUILLE DE SÉCURITÉ

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

Vissez doucement l'aiguille sur la seringue en la faisant tourner dans le sens horaire 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

Choisissez l'une des zones du corps suivantes comme site d'injection (voir **Figure 4**).

- Abdomen, entre le plan transpylorique et le plan transtuberculaire
- Arrière du bras
- Fesse
- Cuisse

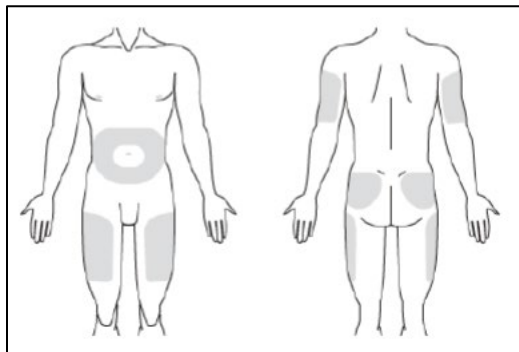
Assurez-vous que le site d'injection sélectionné présente suffisamment de tissus sous-cutanés exempts de problèmes de peau (c.-à-d. exempt de nodules, de lésions ou d'hyperpigmentation).

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.

Si l'injection est prévue dans la même zone que la précédente, choisissez un site d'injection différent pour éviter toute irritation.

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

Figure 4



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

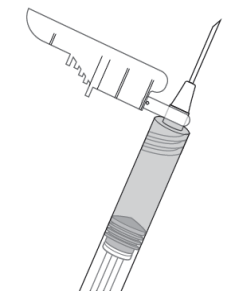
Maintenez la seringue à la verticale pendant plusieurs secondes, de manière à permettre aux bulles d'air de remonter à la surface du liquide. Comme le médicament est visqueux, les bulles remonteront plus lentement à la surface que dans les solutions aqueuses.

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 ne 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.

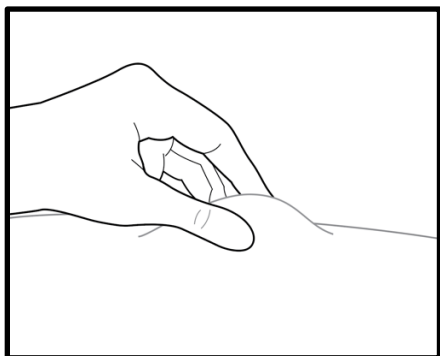
Figure 5



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



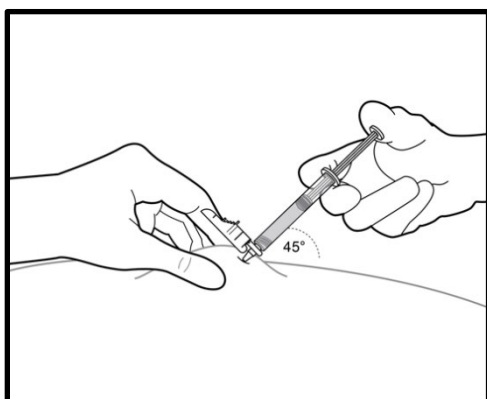
7^E ÉTAPE : INJECTION DU MÉDICAMENT

SUBLOCADE est destiné uniquement à l'injection sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse, intramusculaire OU intradermique..

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

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

Figure 7

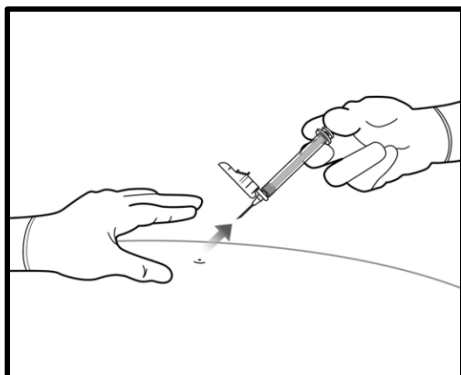


8^E ÉTAPE : RETRAIT DE L'AIGUILLE

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 la section **11**, « **ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT** »).

Ne frottez pas la zone d'injection après l'administration du médicament. Si vous remarquez qu'il y a du sang ou du liquide au site d'injection, essuyez-le avec un tampon d'ouate ou de la gaze avant d'appliquer un tampon de gaze ou un pansement le plus doucement possible.

Figure 8

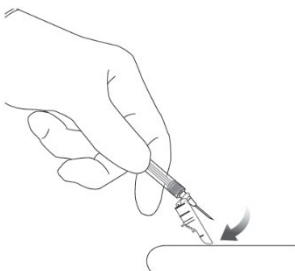


9^E ÉTAPE : BLOCAGE DE LA GAINE DE L'AIGUILLE ET ÉLIMINATION DE LA SERINGUE

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 : INSTRUCTIONS 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 le site d'injection, et de faire attention aux articles vestimentaires portés près du corps (ceintures ou manches) qui pourraient provoquer une irritation dans cette zone.

4.5 Dose oubliée

Un patient qui a oublié une dose d'entretien doit la recevoir dès que possible, et la suivante devra être administrée au moins 26 jours plus tard. 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.

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 la section 10,

« **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** »). 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »).

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

5 SURDOSAGE

Les manifestations d'un surdosage aigu comprennent : myosis extrême, lèvres bleues ou pourpres, sédation, ralentissement du rythme cardiaque, hypotension, leucoencéphalopathie toxique, leucoencéphalopathie post-hypoxique tardive, 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.

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, le naloxone doit être administré avec prudence.

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 présentant ce syndrome. 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ 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)

Description

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 opioïdes mu et un antagoniste des récepteurs opioïdes kappa (voir la section 10.1, « **Mode d'action** »).

La buprénorphine est dissoute dans le système de libération à 18 % de sa masse. Le système de libération 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 et les volumes approximatifs libérés pour les deux doses.

Tableau 2 – Quantités de matières premières et volume libéré en fonction des concentrations de la dose

Matières premières contenues 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
<i>N</i> -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

Veuillez consulter la section 3, **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**.

Généralités

SUBLOCADE est indiqué dans la prise en charge des troubles modérés à sévères liés à la consommation d'opioïdes doit être utilisé dans le cadre d'un plan de traitement complet qui devrait comporter des services de conseil et de soutien psychosocial. (Voir la section 1, « **INDICATIONS** », pour connaître le libellé complet.)

Comme tous les autres opioïdes, SUBLOCADE doit être administré avec prudence chez les patients affaiblis ou qui présentent un myxoédème ou une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne (p. 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.

Administration

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.

Administration incorrecte

L'injection accidentelle par voie intramusculaire ou intradermique peut augmenter les risques de réaction grave au site d'injection. Certains cas de réactions au site d'injection, tels que des abcès, des ulcérations et des nécroses, ont été rapportés après commercialisation. Certains cas ont mené à des ablations chirurgicales de sites tissulaires de stockage, à des débridements, à des traitements par antibiotique et à l'arrêt du traitement par SUBLOCADE. Il faut évaluer et traiter adéquatement les réactions graves au site d'injection. Passer attentivement en revue les techniques d'injection (voir la section 4, « **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** »).

Ne pas administrer par voie intraveineuse, intramusculaire OU intradermique.

Accoutumance, 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 lié à la consommation d'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 liés à la consommation d'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.

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 diffusion et 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 dissuasion d'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.

Épreuves *in vitro*

Les résultats des épreuves *in vitro* portent à croire qu'il serait difficile de préparer une poudre destinée à l'insufflation ou à l'inhalation 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** », et la section 4, « **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** »).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section 16, « **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE** », « **Cancérogénicité/Toxicité à long terme** », « **Mutagenicité** », et « **Toxicologie pour la reproduction et tératogénicité** ».

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 la section 10, « **PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque** »). 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 (p. ex. quinidine, procainamide, disopyramide), de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone) ou de classe III (p. ex. amiodarone).

L'allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque d'arythmie ventriculaire (p. 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 la section **9, « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES »**).

Dans la population générale, les facteurs de risque de torsade de pointes comprennent, sans toutefois s'y limiter : 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 (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, affection touchant le système de conduction électrique), antécédents d'arythmie, déséquilibre des électrolytes (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou troubles provoquant un déséquilibre des électrolytes (p. ex. vomissements persistants, troubles de l'alimentation), bradycardie, troubles neurologiques aigus (p. ex. hémorragies intracrâniennes ou sous-arachnoïdiennes, AVC, traumatisme intracrânien), diabète sucré et neuropathie du système 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 de gêne thoracique, de palpitations, d'étourdissements, de faiblesse ou d'évanouissement, ou encore de modification de leur traitement ou de nouvelle utilisation d'un autre 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/tolérance

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

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ . 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 inexpiquée, 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 longue demi-vie, on peut s'attendre à ce que les signes et les symptômes potentiels de sevrage soient retardés (voir la section **10, « PHARMACOLOGIE CLINIQUE »**). 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »).

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.

Endocrinien/métabolisme

Insuffisance surrénale

Des cas d'insuffisance surrénale ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, le plus souvent après plus d'un mois d'utilisation. 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.

Gastro-intestinal

Des cas de troubles œsophagiens induits par les opioïdes chez les patients prenant des opioïdes à long terme ont été observés en phase de post-commercialisation dans les semaines ou les mois suivant le début de la prise de ces médicaments. Les symptômes œsophagiens les plus fréquents semblaient être la dysphagie, le reflux gastro-œsophagien et les douleurs

thoraciques. Les patients atteints de ces troubles ont présenté des résultats de manométrie à haute résolution indiquant des anomalies spastiques et/ou obstructives.

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.

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 sur les 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 la section 8, « **EFFETS INDÉSIRABLES, Conclusions de l'essai clinique, 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 lors du 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 la section 2, « **CONTRE-INDICATIONS** »).

Les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou qui développent une insuffisance hépatique modérée 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, celui-ci doit être arrêté et aucune autre dose ne doit être administrée (voir la section 10.3, « **Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale** »).

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 la section 2, « **CONTRE-INDICATIONS** »).

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut procéder à des tests de la fonction hépatique et documenter l'état de toute 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, chez le nouveau-né, ce syndrome peut engager le pronostic vital s'il n'est pas reconnu et traité. Il faut surveiller l'apparition de symptômes de sevrage des opioïdes chez les nouveau-nés et offrir les soins appropriés (voir la section 7.1.1, « **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 la section 7.1.1, « **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 au regard 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 la section 7.1.1, « **Femmes enceintes** »).

Neurologique

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, de gabapentine, de prégabaline, de baclofène, 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 la section 2, « **CONTRE-INDICATIONS** », la section 8, « **EFFETS INDÉSIRABLES** », et la section 9, « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** »).

Considérations péri-opératoires

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.

Veuillez informer le patient qu'il est important d'expliquer à ses proches qu'en cas d'urgence, ces derniers se doivent d'avertir le médecin traitant ou le personnel des services d'urgence qu'il 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.

Rénal

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. En ce qui concerne la pharmacocinétique de la buprénorphine, aucune différence n'a été observée 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 la section).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité

L'emploi à long terme d'opioïdes peut se traduire par une diminution de la fertilité chez les femmes et les hommes ayant un potentiel reproductif. On ne sait pas si ces effets sur la fertilité sont réversibles (voir la section 8, « **EFFETS INDÉSIRABLES** »).

• Fonction sexuelle

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 la section 8.3, « **Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques** »).

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 dépresseurs 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 dépresseurs, tels que l'alcool et les autres médicaments dépresseurs du SNC.

La prudence est de mise lorsque SUBLOCADE est administré à des patients sous benzodiazépines ou sous d'autres médicaments ayant un effet sur le SNC, qu'il s'agisse de médicaments prescrits par un professionnel de la santé ou faisant l'objet d'abus ou de mésusage. Le professionnel de la santé doit soulever 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 début du traitement par SUBLOCADE. Il devrait envisager d'amorcer le traitement avec une faible dose de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC. Les patients doivent être avertis des dangers potentiels liés à l'auto-administration de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pendant le traitement par SUBLOCADE (voir la section 9, « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** »).

SUBLOCADE doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (p. ex. 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 la section 7.1, « **Populations particulières** »). 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 la section 12, « **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION** »).

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.

Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires pendant le sommeil, comme l'apnée du sommeil (notamment l'apnée centrale du sommeil) et l'hypoxie (notamment l'hypoxie du sommeil). Les opioïdes augmentent le risque d'apnée centrale du sommeil en fonction de la dose. Il faut évaluer les patients de façon continue pour déterminer toute nouvelle apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil existante. Chez les patients qui font de l'apnée centrale du sommeil, il pourrait être nécessaire d'arrêter le traitement par SUBLOCADE.

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 (p. 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 la section 9, « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** »).

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 embryo-fœtal, 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'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 la section 16, « **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE** »).

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.

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive fiable et efficace. Il faut dire aux patientes d'aviser immédiatement leur médecin si elles tombent enceintes. Si on décide d'utiliser SUBLOCADE durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle suit un traitement par SUBLOCADE, elle doit être prévenue des risques potentiels pour son enfant à naître (voir la section 3, **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**, la section 4.1, « **Considérations posologiques** », et la section 7.1, « **Populations particulières** »).

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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »). Les professionnels de la santé doivent continuer de rencontrer les patientes tout au long de leur grossesse afin d'assurer le suivi de la prise en charge de la dépendance aux opioïdes, de réduire le risque d'une récurrence de l'utilisation inappropriée des opioïdes et, au besoin, de reprendre le traitement par SUBLOCADE à la dose appropriée (voir la section 4, « **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** »).

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. 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 présentant ce syndrome (voir la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes** »). Les nouveaux-nés de mères sous traitement par SUBLOCADE peuvent souffrir du syndrome de sevrage néonatal aigu 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. Les 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. 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. Surveillez de près les nouveau-nés pour détecter tout signe 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »). 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 l'égard 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 rats et de leur taux de survie. Dans le cadre d'une étude sur le développement prénatal et postnatal des rats, 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 en termes de 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 à environ 10 fois l'exposition à la dose maximale de buprénorphine recommandée chez l'humain par mg/m²). 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 sous-jacent de la mère. Les données limitées provenant des 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) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

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 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.

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 déprimeurs du SNC, tels que d'autres opioïdes ou de l'alcool (voir la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »).

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, ainsi que douleur et prurit au site d'injection.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux à ceux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais

cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de d'effets indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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.

Table 3 Le Tableau 3 porte sur les effets indésirables signalés 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 en termes de 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.

Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1 % des sujets recevant SUBLOCADE, présentés par catégorie d'organe, de système ou d'appareil, selon les termes privilégiés MedDRA.

Tableau 3 – Effets indésirables du médicament identifiés lors 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	1 (1,0)	7 (1,7)
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)

Catégorie d'organe, de système ou d'appareil Terme privilégié	Placebo (N = 100) n (%)	SUBLOCADE (N = 404) n (%)
Étourdissements	2 (2,0)	8 (2,0)
Léthargie	1 (1,0)	4 (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 effets indésirables du médicament signalés 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.

8.2.1 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques – enfants

Sans objet.

8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques

Les effets indésirables associés 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 suivants :

Affections oculaires : vision trouble

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

Troubles hépatobiliaires : anomalie de la fonction hépatique

Infections et infestations : Cellulite, infection au niveau du site d'injection

Troubles du système nerveux : vertiges positionnels, syncope

Troubles psychiatriques : euphorie, diminution de la libido

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein : dysfonction érectile

Troubles vasculaires : hypotension

8.3.1 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques – enfants

Sans objet.

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

Conclusions de l'essai clinique

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 la section 7, «**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique** »).

Conclusions après la mise sur le marché

Sans objet.

8.5 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 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 %)
Écchymose 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 d'injection	0	1 (0,5 %)	0	0	0	0	2 (0,5 %)	3 (0,4 %)
Infection au site d'injection	1 (0,5 %)	0	1 (1,0 %)	0	0	0	2 (0,5 %)	3 (0,4 %)

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-hypophyso-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 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 qui présentent des symptômes de déficit androgénique doivent subir des examens 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** », et la section 9, « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** »);
- nécrose hépatique et hépatite (voir la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »);
- 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 (p. ex. cellulite ou abcès pouvant se révéler sceptique), hépatite aiguë potentiellement grave, pneumonie, endocardite et autres infections graves (voir la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »).

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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 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 la section 7, « **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.
- Ne pas utiliser en combinaison avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant un traitement par IMAO.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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, gabapentine, prégabaline, baclofène 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** »). 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 la section 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire** », et la section 10, « **PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque** »). La liste qui suit est une liste non exhaustive des médicaments ayant été associés à des cas d'allongement de l'intervalle QTc et/ou de torsades de pointes. Les classes chimiques et pharmacologiques ci-dessous sont énumérées, car certains de leurs éléments, mais pas nécessairement tous, ont été impliqués dans un cas d'allongement de l'intervalle QTc et/ou de torsade de pointes : antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide,

disopyramide), de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone), de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone), antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, rispéridone), antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques [p. ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline]), opioïdes (p. ex. méthadone) antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus), antibiotiques quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine), pentamidine, antipaludiques (p. ex. quinine, chloroquine), antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole), dompéridone, anagrélide, ivabradine, antagonistes des récepteurs de 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex. ondansétron), inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib), trioxyde de diarsenic, inhibiteurs des histones-désacétylases (p. ex. vorinostat), agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. 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 la section 9, « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** », Tableau 5).

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 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 établies ou potentielles

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Benzodiazépines	É, EC	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 prendre des benzodiazépines sans ordonnance 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	É, EC	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. Suivre attentivement les patients pour surveiller les signes de dépression respiratoire et de sédation (voir la section 7, « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »).

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Naltrexone	EC, 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 (p. ex. érythromycine), antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole), inhibiteurs des protéases (p. ex. ritonavir)	EC, T	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 (p. 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. 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-buprénorphine (de 0,20 à 0,40) par rapport à celui	Suivre les patients à intervalles réguliers afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		de la buprénorphine administrée par voie sublinguale (de 0,70 à 2,11).	
Inducteurs du CYP3A4 Rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital	T	<p>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.</p> <p>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.</p>	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 sérotoninergique (p. ex. mirtazapine,	É, EC	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.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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	É, EC	Les interactions entre les IMAO et les opioïdes peuvent se manifester sous forme de syndrome sérotoninergique ou de toxicité opioïde (p. 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.
Antirétroviraux	EC	Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont principalement métabolisés par le CYP3A4. L'éfavirenz, la	Il faut faire preuve de prudence. Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>névirapine et l'étavirine sont des inducteurs connus du CYP3A4, tandis que la délavirdine est un inhibiteur du CYP3A4. 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.</p>	

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 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

Dans une étude de tomographie par émission de positons avec SUBLOCADE chez deux patients atteints d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes, l'un a reçu quatre injections sous-cutanées de 200 mg et l'autre a reçu six injections sous-cutanées de 300 mg. Les résultats ont révélé que l'activation des récepteurs mu-opioïdes dans le cerveau de ces deux patients s'était maintenue à des taux de 75 % à 92 % au cours des 28 jours suivant l'administration de la dernière dose, une fois l'état d'équilibre atteint.

Étude sur le blocage des récepteurs mu-opioïdes (RB-US-13-0002)

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.

Étude sur l'interaction entre la buprénorphine et le fentanyl

Une modélisation pharmacocinétique ou pharmacodynamique par population de l'interaction entre la buprénorphine et le fentanyl a été effectuée en utilisant les données d'un essai croisé portant sur des sujets qui n'ont jamais pris d'opioïdes (N = 14) et des patients qui tolèrent les opioïdes (N = 8). Cette étude a permis d'évaluer l'effet de la buprénorphine à celui du placebo, tous deux administrés par perfusion intraveineuse, sur la dépression respiratoire causée par des doses croissantes de fentanyl de 0,075, de 0,15, de 0,25 et de 0,35 mg/70 kg administrées par voie intraveineuse chez les sujets n'ayant jamais pris d'opioïdes, et des doses croissantes de fentanyl de 0,25, de 0,35, de 0,50 et de 0,70 mg/70 kg administrées par voie intraveineuse chez les patients tolérant les opioïdes. Les effets de la buprénorphine dépendaient de sa concentration, laquelle se trouvait dans l'intervalle étudié. Chez les patients qui tolèrent les opioïdes, des concentrations plasmatiques constantes d'environ 2 ng/mL et de 6 ng/mL de buprénorphine (l'équivalent des concentrations de buprénorphine obtenues avec des injections mensuelles de 100 mg et de 300 mg de SUBLOCADE, respectivement) semblent être efficaces pour réduire la fréquence et l'ampleur de la dépression respiratoire induite par le fentanyl à des doses qui entraînaient l'apnée du sommeil durant la période de traitement par la perfusion placebo. Les données du modèle suggèrent que les concentrations plasmatiques constantes de buprénorphine d'au moins 2 ng/mL peuvent réduire la probabilité d'apnée du sommeil, ce qui correspond à une plus petite diminution de la ventilation.

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 prolongée d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-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 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 qui présentent des symptômes de déficit androgénique doivent subir des examens de 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 (p. 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, un pic initial de buprénorphine est observé avec un T_{\max} médian de 24 heures après injection. Suite au pic initial de buprénorphine, les concentrations plasmatiques diminuent lentement pour atteindre un plateau. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint au bout de 4 à 6 mois (voir Tableau 6).

A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de buprénorphine atteintes avec une dose de 100 mg/mois sont comprises dans l'intervalle des concentrations obtenues avec 8 à 24 mg/jour de buprénorphine administrés par voie transmuqueuse; les concentrations maximales observées après administration de SUBLOCADE peuvent être inférieures à celles de la buprénorphine administrée par voie transmuqueuse, tandis que les concentrations moyennes et minimales peuvent être supérieures.

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} (ng/mL)	2,19	3,21	6,54
C _{max} (ng/mL)	5,37	4,88	10,12
C _{min} (ng/mL)	1,42 [#]	2,48	5,01
ASC _{7-28 jours} (ng.h/mL)	—	1 478	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.

Une étude pharmacocinétique visant l'évaluation de l'exposition à la buprénorphine sur une période de 22 à 37 mois après la dernière injection de SUBLOCADE a montré qu'environ 55 % à 63 % des patients avaient des niveaux détectables de buprénorphine dans leur urine au cours de cette période. Lorsqu'elles étaient détectées, les concentrations plasmatiques de buprénorphine étaient inférieures à celles qui sont observées lorsque les symptômes de la maladie sont maîtrisés, avec 95 % des concentrations s'élevant à $\leq 0,72$ ng/mL. Les concentrations de buprénorphine dans l'urine étaient plus variables que les concentrations

plasmatiques, et étaient considérablement plus élevées, selon le niveau d'hydratation du patient et le test utilisé. Par conséquent, les patients devraient tester positifs à la buprénorphine plusieurs mois après l'arrêt du traitement par SUBLOCADE et devraient présenter des traces de buprénorphine dans l'urine plus longtemps que dans le plasma.

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 fèces (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 fèces, 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 et états pathologiques particuliers

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) :** Aucune donnée relative aux enfants n'étant disponible, l'emploi de SUBLOCADE n'est pas indiqué dans la population pédiatrique.
- **Personnes âgées (\geq 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.
- **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 la section 2, « **CONTRE-INDICATIONS** »). 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 la section 2, « **CONTRE-INDICATIONS** », 7, « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, 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 entre 15 °C et 30 °C (59 °F et 86 °F) pendant un maximum de 28 jours avant son administration.

Éliminer tout approvisionnement de SUBLOCADE qui serait resté à la température ambiante pendant plus de 28 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

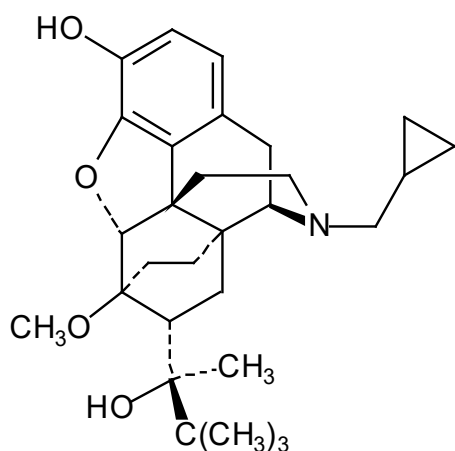
Substance pharmaceutique

Nom générique : buprénorphine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₉H₄₁NO₄; 467,6

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Les études principales menées dans le cadre du programme de développement clinique de SUBLOCADE étayant son emploi dans les TCO sévères comprennent une étude de phase 3 à double insu portant sur l'efficacité et l'innocuité du médicament (RB-US-13-0001), une étude sur le blocage des opioïdes (RB-US-13-0002, voir la section **10.2, « Pharmacodynamique »**), et une étude évaluant l'induction rapide de SUBLOCADE après une dose initiale de buprénorphine transmucoale (Sous-étude d'induction rapide INDV-6000-401).

Étude RB-US-13-0001

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 (\leq 20 sur l'échelle visuelle analogique d'évaluation du besoin impérieux de consommer des opioïdes qui comporte 100 points et \leq 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 7 .

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques

	Placebo % (N = 100)	SUBLOCADE 300/100 mg % (N = 203)	SUBLOCADE 300/300 mg % (N = 201)
Âge moyen (ans)	39,2	40,4	39,3
Médiane d'âge (tranche d'âge) - ans	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

Sous-étude d'induction de INDV-6000-401

Dans une étude randomisée multicentrique en mode ouvert, l'induction rapide de SUBLOCADE à la suite d'une dose unique de 4 mg de buprénorphine transmucoale a été comparée à l'induction standard (au moins 7 jours de buprénorphine transmucoale) à partir des données de 723 patients atteints de TCO modérés à sévères et faisant usage d'opioïdes à haut risque, qui ont demandé à recevoir un traitement. Le terme « usage d'opioïdes à haut risque » désigne l'utilisation d'opioïdes par voie intraveineuse, l'utilisation de très fortes doses d'opioïdes et/ou l'utilisation d'opioïdes synthétiques très puissants (fentanyl) 5 jours par semaine ou plus. Les participants ont été avisés de s'abstenir de prendre des opioïdes à action brève pendant au moins 6 heures, et des opioïdes à action prolongée pendant au moins 24 heures avant l'induction de buprénorphine.

Une fois que les participants ont présenté des symptômes de sevrage des opioïdes clairement et objectivement observables (score ≥ 8), ils ont été randomisés dans une proportion de 2:1 entre les groupes d'induction rapide et d'induction standard de SUBLOCADE, et stratifiés selon leur résultat au test de dépistage de drogues dans l'urine effectué le jour même pour détecter la présence de fentanyl, en raison de l'incidence possible du fentanyl sur l'induction. Pour l'induction rapide, les patients sont restés sous observation pendant au moins une heure après avoir reçu une dose unique de 4 mg de buprénorphine transmucoale, afin de confirmer la tolérabilité du traitement avant l'administration par voie sous-cutanée de la première dose de 300 mg de SUBLOCADE. Le jour de l'induction, il était aussi possible d'administrer jusqu'à 8 mg de buprénorphine transmucoale pour gérer les symptômes de sevrage. Dans les deux groupes de traitement, la deuxième injection de 300 mg de SUBLOCADE a été administrée une semaine après la première, et les injections suivantes étaient prévues à 4 semaines d'intervalle.

14.2 Résultats de l'étude

Étude RB-US-13-0001

Selon l'analyse du paramètre principal d'efficacité, les deux doses de SUBLOCADE étaient significativement supérieures au placebo (Tableau 8).

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 8 – Pourcentage d'abstinence et succès du traitement/taux de réponse au traitement (ensemble d'analyse intégrale)

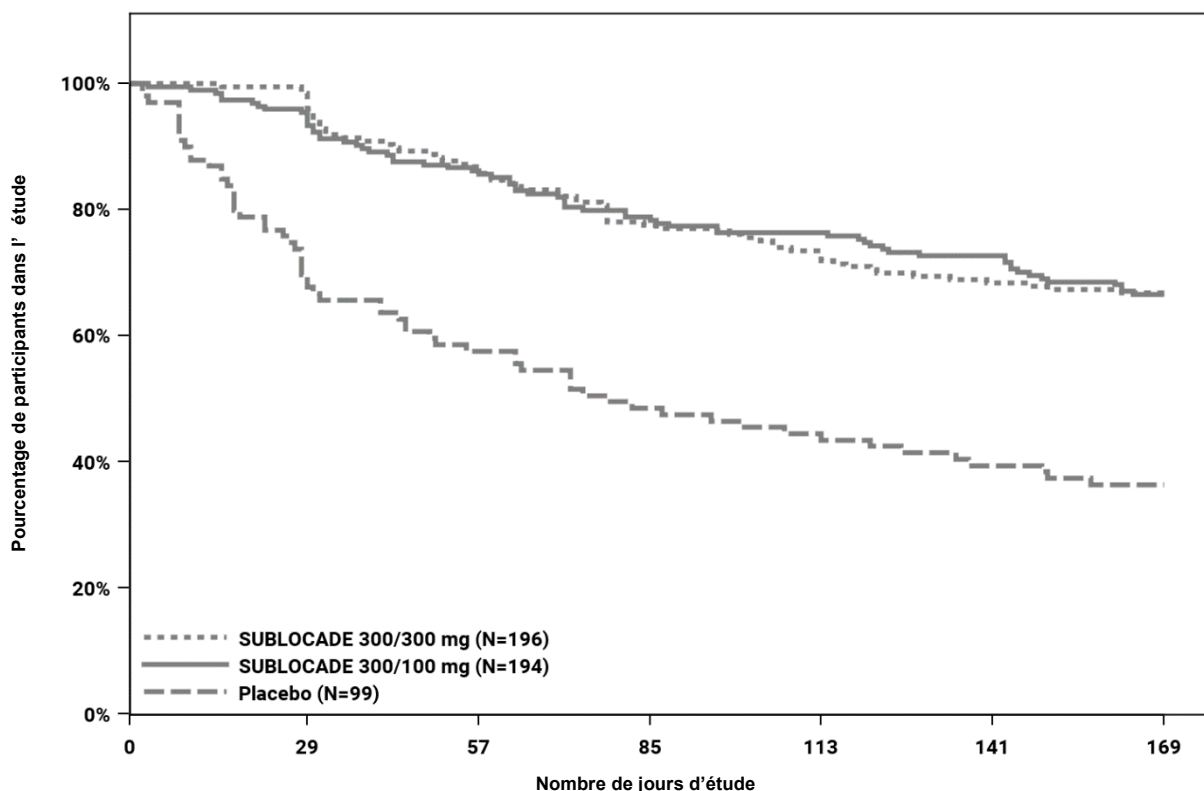
	Placebo	SUBLOCADE 300 mg/100 mg	SUBLOCADE 300 mg/300 mg
% d'abstinence (semaines exemptes de consommation d'opioïdes)			
Moyenne (écart-type)	5 (17)	43 (39)	41 (40)
Valeur de <i>p</i>	-	< 0,0001	< 0,0001
Médiane	0	33	30
Réussite du traitement (%)	2	28	29
Abstinence totale n (%)	1 (1)	25 (13)	23 (12)
Valeur de <i>p</i>	-	< 0,0001	< 0,0001

* 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.

En outre, 125 patients sur 194 (64,4 %) du groupe ayant reçu 300/100 mg de SUBLOCADE, 129 patients sur 196 (65,8 %) du groupe ayant reçu 300/300 mg de SUBLOCADE et 34 patients sur 99 du groupe placebo (34,3 %) ont terminé l'étude (**Figure 10**); parmi les participants qui ont terminé l'étude, 75 patients (60 %) du groupe ayant reçu 300/100 mg de SUBLOCADE, 83 patients (64,3 %) du groupe ayant reçu 300/300 mg de SUBLOCADE et 2 patients du groupe placebo (5,9 %) ont obtenu un résultat négatif au test de dépistage d'opioïdes dans l'urine et ont déclaré ne pas avoir consommé d'opioïdes illicites.

Figure 10 Temps écoulé entre la randomisation et l'abandon de l'étude par les participants pour chaque groupe de l'étude



Nombre de jours d'étude Les participants qui n'ont pas abandonné l'étude ont été exclus de l'analyse après la dernière évaluation à laquelle ils se sont présentés, si celle-ci a eu lieu au plus tard au jour 169; les participants ont été exclus de l'analyse au jour 169 si la dernière évaluation à laquelle ils se sont présentés a eu lieu après le jour 169.

Sous-étude d'induction de INDV-6000-401

L'efficacité de l'induction rapide était étayée par les résultats du critère d'évaluation principal de rétention des participants lors de la deuxième injection de SUBLOCADE. La proportion des participants ayant reçu la deuxième injection était supérieure dans le groupe d'induction rapide (66,4 %) comparée à celle du groupe d'induction standard (54,5 %).

Au moment de l'induction, 77,5 % des patients étaient positifs au fentanyl au test de dépistage de drogues dans l'urine (utilisation moyenne, 7 jours par semaine). L'incidence du sevrage précipité était supérieure chez les patients positifs au fentanyl (26,8 %) que chez les patients négatifs au fentanyl (5,4 %), sans différence significative entre les groupes de traitement par induction. Sur l'ensemble des événements, 2,2 % étaient sévères et < 1 % ont conduit au retrait de l'étude. La proportion des participants positifs au fentanyl ayant reçu la deuxième injection était de 62,8 % dans le groupe d'induction rapide, contre 47,9 % dans le groupe d'induction standard. L'utilisation signalée ou présumée de fentanyl ou d'autres opioïdes très puissants doit être prise en compte lors des conseils dispensés aux patients et de la sélection de la méthode d'induction.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Sans objet

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

SUBLOCADE : Des études de toxicité par administration réitérée de la dose de SUBLOCADE et du système de libération ont été menées. 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. 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 aussi la section **16**, « **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, 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 périlobulaire 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.

Cancérogénicité/Toxicité à long terme

SUBLOCADE : Aucun essai de carcinogénicité à long terme n'a été mené chez l'animal afin d'évaluer le potentiel 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 pertinence clinique de ces conclusions n'est pas claire. 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 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 maximale de buprénorphine contenue dans SUBLOCADE pouvant être administrée à l'humain par injection sous-cutanée à la dose mensuelle recommandée (300 mg).

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 3H-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.

Toxicologie pour la reproduction et tératogénicité

SUBLOCADE : Des études sur la toxicité pour la reproduction et le développement ont été menées chez des rats et/ou des lapins ayant reçu SUBLOCADE par voie sous-cutanée, le système de libération seulement ou la NMP dans une solution de polyéthylèneglycol (voir la section 16, « **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproductive et tératogénicité, NMP** »). 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 la section 16, « **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction 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 du système de libération seulement (à des doses allant jusqu'à 4 244 mg/kg du système de libération). Des signes de toxicité maternelle ont toutefois été observés dans les groupes ayant reçu les doses les plus fortes de SUBLOCADE (38 fois l'exposition à la dose maximale de buprénorphine chez l'humain [ASC]) et du système de libération, tels que diminution du poids corporel, gain pondéral et consommation alimentaire. Ces effets ont été attribués à l'exposition à d'importantes doses du système de libération, et probablement à la NMP (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 du système de libération (doses correspondant à 15 fois l'exposition à la dose maximale de buprénorphine chez l'humain [ASC]). 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 était la dose moyenne de 600 mg/kg pour la buprénorphine. Quant à la DSENO sur la toxicité maternelle ou développementale, elle était de 300 mg/kg de buprénorphine, ce qui correspond à environ 15 fois l'exposition à la dose maximale de buprénorphine chez l'humain. Chez les lapins, la DSENO sur la toxicité maternelle ou développementale était la dose la plus faible de buprénorphine, c'est-à-dire 78 mg/kg, ce qui correspond à environ 2 fois l'exposition à la dose maximale de buprénorphine chez l'humain (d'après l'ASC).

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 une diminution des indices de fertilité et de reproduction dans chacun des groupes qui recevaient les doses les plus élevées de SUBLOCADE et du système de libération, comme en témoignent les résultats anormaux associés aux spermatozoïdes (faible motilité, faible nombre moyen de spermatozoïdes et augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux). Des résultats anormaux associés aux spermatozoïdes ont aussi été observés dans les groupes recevant les doses moyennes de système de libération et de SUBLOCADE. Ces différences étaient attribuables à l'exposition à de fortes doses de NMP. La DSENO sur les paramètres de reproduction et de fertilité des mâles, y compris l'analyse des spermatozoïdes, était de 300 mg/kg de buprénorphine dans SUBLOCADE, ce qui correspond à environ 15 fois l'exposition à la dose mensuelle maximale de buprénorphine chez l'humain administrée par voie sous-cutanée (soit 300 mg) (d'après l'ASC). La DSENO pour les paramètres de reproduction et de fertilité des mâles était la dose moyenne de 2 829 mg/kg du système de libération. Cependant, la DSENO pour les paramètres des spermatozoïdes était de 1 415 mg/kg du système de libération, ce qui correspond à environ 10 fois l'exposition à la dose mensuelle maximale de SUBLOCADE chez l'humain administrée par voie sous-cutanée (mg/m²).

Toxicité fœtale

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

Chez les lapins, l'exposition aux doses les plus élevées de SUBLOCADE et de système de libération a provoqué une diminution significative du nombre moyen de fœtus viables et de la taille des portées, ainsi qu'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, soit environ 2 fois l'exposition à la dose maximale de buprénorphine chez l'humain. Cependant, la DSENO moyenne pour le système de libération était de 713 mg/kg et contenait 435 mg/kg de NMP, ce qui correspond à 2 fois plus de NMP que la DSENO de SUBLOCADE.

Des effets de toxicité fœtale, tels que malformations et diminution du poids fœtal, ont aussi été confirmés par les études menées chez des rats ayant reçu des doses moyennes et élevées de SUBLOCADE (soit 600 et 900 mg/kg de buprénorphine) et de système de libération administré 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 SUBLOCADE, qui portait sur des rates gravides ayant reçu SUBLOCADE ou le système de libération au 7^e jour de la gestation, puis au 7^e jour de l'allaitement; les ratons ont été suivis jusqu'à leur maturité sexuelle et leur accouplement. Aucun effet significatif n'a été observé à la dose élevée de 300 mg/kg de buprénorphine (soit environ 10 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'humain par mg/m²), 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 embryo-fœtal 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 : Une série d'études sur la fertilité, la reproduction et le développement ont été menées chez des rats et des lapins afin d'évaluer l'effet de l'administration sous-cutanée de la NMP, dissoute dans une solution de polyéthylène glycol, tous les jours ou tous les deux jours.

Dans une étude sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire chez les rats, la NMP était administrée tous les deux jours par voie sous-cutanée aux mâles et aux femelles, pendant 4 et 2 semaines, respectivement, avant l'accouplement, puis tous les jours pendant la période d'accouplement et au début de la gestation. À une dose de 288 mg/kg (soit 3,4 fois la dose mensuelle unique maximale chez l'humain [par mg/m²]), aucun effet indésirable lié à la NMP n'a été observé sur les indices de reproduction et de fertilité ni sur les données de l'examen de l'utérus à 13 jours de gestation.

Des injections sous-cutanées quotidiennes de NMP chez les rates et les lapines gravides pendant l'organogenèse ont causé une toxicité fœtale en l'absence de toxicité maternelle. Dans une étude sur le développement embryo-fœtal du rat, des poids corporels moyens plus faibles ainsi que des malformations externes et squelettiques ont été observés chez les fœtus exposés à des doses correspondant à la dose moyenne de 288 mg/kg de NMP (≥ 71 fois l'exposition à la dose maximale mensuelle de NMP chez l'humain [d'après l'ASC]). Chez le lapin, une dose de 133 mg/kg (15 fois l'exposition à la dose maximale de NMP chez l'humain [d'après l'ASC]), on a observé des malformations ou des variations squelettiques chez certains fœtus. À une dose de 356 mg/kg (89 fois l'exposition à la dose maximale mensuelle de NMP chez l'humain [d'après l'ASC]), on a observé des poids corporels fœtaux moyens plus faibles, des malformations externes au niveau des doigts (brachydactylie) ainsi que des vésicules biliaires plus petites.

Dans une étude portant d'une part sur le développement prénatal et d'autre part sur le développement postnatal, l'administration quotidienne de NMP par voie sous-cutanée à une dose de 144 mg/kg chez des rates gravides, de l'étape de l'organogenèse à la fin de la période de lactation, n'a entraîné aucun effet indésirable. À une dose quotidienne de 288 mg/kg (3,4 fois la dose mensuelle unique maximale chez l'humain par mg/m²), en l'absence de toxicité maternelle, les rats avaient un poids corporel inférieur, les indices de fertilité et de fécondité étaient plus bas chez les mâles et les femelles, et l'activité motrice était inférieure.

L'exposition orale quotidienne à du NMP pendant 10 semaines chez les rats mâles a causé des effets indésirables sur les testicules et la fertilité des mâles, lorsque la dose est supérieure à 11,6 fois la dose maximale quotidienne. Une toxicité causée par les mâles chez les rats (poids corporel et taux de survie inférieurs chez les rats) a aussi été observée à des doses quotidiennes équivalentes à 3,5 fois la dose maximale quotidienne de NMP fournie par SUBLOCADE (par mg/m²).

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 le système de libération administré seul, telles que des zones plus foncées ou plus pâles dans les tissus sous-cutanés. Ces résultats sont en corrélation avec les épreuves histologiques 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. De manière générale, 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 du système de libération administré.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^N**SUBLOCADE**^{MD}

Solution de buprénorphine (à libération prolongée) pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SUBLOCADE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SUBLOCADE**.

Mises en garde et précautions importantes

- SUBLOCADE ne peut pas vous être remis directement.
- SUBLOCADE doit **UNIQUEMENT** être injecté :
 - par un professionnel de la santé
 - juste sous la peau (injection sous-cutanée) dans l'abdomen, la cuisse, la fesse ou l'arrière du bras. **Il ne doit JAMAIS être injecté 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 (voie intraveineuse), dans un muscle (voie intramusculaire) ou dans la couche de la peau appelée le derme (voie intradermique). **Il peut entraîner des effets graves ou la mort s'il est administré dans une veine.**

- Même si SUBLOCADE est administré tel que prescrit, vous risquez de développer une dépendance aux opioïdes, de mal utiliser le médicament ou d'en abuser. Cela pourrait causer une surdose ou la mort.
- Des troubles respiratoires mortels 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 êtes enceinte, planifiez de tomber enceinte, êtes en travail ou êtes en train d'accoucher, votre professionnel de la santé déterminera si SUBLOCADE vous convient. Les opioïdes peuvent être absorbés par votre bébé lorsqu'il est dans le placenta, ce qui peut lui nuire gravement. Votre professionnel de la santé peut envisager d'autres traitements si vous êtes enceinte.
- Si vous êtes une femme capable de procréer, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre une méthode contraceptive très efficace pendant votre traitement par SUBLOCADE. Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par SUBLOCADE, vous devez le dire immédiatement à votre professionnel de la santé. Si vous arrêtez brusquement votre traitement par SUBLOCADE, vous pourriez faire une fausse-couche ou avoir un bébé mort-né. Votre professionnel de la santé fera un suivi auprès de vous et vous guidera dans l'arrêt de votre traitement par SUBLOCADE, le cas échéant, afin d'éviter de causer du tort à votre bébé pendant votre grossesse.
- Si vous avez pris SUBLOCADE à un moment donné durant votre grossesse, votre bébé

Mises en garde et précautions importantes

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. Obtenez immédiatement de l'aide médicale pour votre bébé s'il 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) ou des raideurs;
 - éternue, bâille, vomit, fait de la fièvre, va à la selle ou a la diarrhée plus souvent.
- Lorsque vous prenez SUBLOCADE, vous devez éviter de boire d'alcool. L'alcool peut augmenter les effets du médicament, comme une somnolence accrue, des difficultés respiratoires et la perte de conscience. Cela peut mener à une surdose accidentelle qui peut être mortelle.
 - Prendre d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux (notamment les drogues illicites) pendant votre traitement par SUBLOCADE peut causer une profonde sédation, une dépression respiratoire, le coma ou la mort.
 - SUBLOCADE peut causer des problèmes de rythme cardiaque, appelés allongement de l'intervalle QTc. Vous pourriez ne pas avoir de symptômes ou vous pourriez avoir des étourdissements, sentir que votre cœur saute un battement ou bat plus vite, vous évanouir ou avoir des crises. Si ces symptômes continuent, ils peuvent causer une mort soudaine. Vous êtes plus à risque si :
 - vous faites ou avez fait une crise cardiaque;
 - vous souffrez ou avez souffert d'une insuffisance cardiaque congestive;
 - vous souffrez ou avez souffert d'arythmie;
 - vous avez ou avez eu un blocage d'une ou de plusieurs artères qui a une incidence sur l'apport sanguin au cœur;
 - vous avez ou avez eu une fréquence cardiaque anormalement rapide;
 - vous avez ou avez eu des palpitations cardiaques (sentiment que votre cœur saute un battement ou bat plus vite);
 - vous avez un historique familial de mort cardiaque subite à moins de 50 ans;
 - vous souffrez ou avez souffert d'une anomalie des électrocardiogrammes (ECG), appelée syndrome du QT long;
 - vous souffrez ou avez souffert de diabète;
 - vous souffrez ou avez souffert d'un déséquilibre des électrolytes dans votre corps (potassium, magnésium et calcium).

À quelles fins 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;
- 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 dans SUBLOCADE?

Ingrédients médicinaux : buprénorphine

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

SUBLOCADE est disponible 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 professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique à la buprénorphine ou à tout autre ingrédient de SUBLOCADE, y compris au système de libération exclusif d'Indivior.
- vous souffrez d'asthme sévère ou de troubles pulmonaires;
- vous avez de sérieux problèmes de foie;
- vous souffrez d'alcoolisme ou du syndrome de sevrage alcoolique;
- vous avez des problèmes cardiaques (maladie du cœur);
- vous avez une occlusion intestinale ou une sténose de l'estomac ou des intestins;
- vos intestins ne fonctionnent pas correctement (iléus) ou vous ressentez une violente douleur dans l'abdomen;
- vous ressentez une pression accrue dans votre crâne ou 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 (IMAO) (tel que du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranlycypromine, du moclobémide ou de la sélégiline);
- vous devez subir ou avez subi récemment une chirurgie prévue;
- on vous a dit que votre taux sanguin de potassium, de magnésium ou de calcium est bas.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SUBLOCADE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà abusé de drogues illégales, de médicaments prescrits ou de l'alcool;
- vous avez des problèmes avec votre thyroïde, vos glandes surrénales ou votre prostate;
- 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 des antécédents de problèmes cardiaques ou de tels antécédents dans votre famille;
- vous avez des problèmes circulatoires (p. ex. mauvaise circulation sanguine qui empêche votre corps de recevoir suffisamment d'oxygène et d'éléments nutritifs pour bien fonctionner);

- 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 vésicule biliaire ou de pancréas;
- 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 avez une affection qui cause une faiblesse ou une fragilité;
- vous êtes enceinte ou planifiez de tomber enceinte, ou vous êtes en travail ou en train d'accoucher.

Autres mises en garde à connaître :

SUBLOCADE peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Réaction allergique** : Des réactions allergiques graves (p. ex. enflure des lèvres et de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons de la peau) ont été observées chez les patients recevant un traitement par la buprénorphine. Consultez un professionnel de la santé immédiatement.
- **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.

- **Toxicité sérotoninergique (ou syndrome sérotoninergique)** : SUBLOCADE peut causer une toxicité 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'une toxicité sérotoninergique. Voici certains des symptômes de la toxicité sérotoninergique :
 - 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

Voir le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour obtenir plus d'information sur ces symptômes et d'autres effets secondaires graves.

Dépendance physique et accoutumance aux opioïdes : Il y a une grande différence entre la dépendance physique et l'accoutumance. Il est primordial de parler à votre professionnel de la

santé si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de l'abus, de l'accoutumance ou de la dépendance physique.

Allaitement : Il n'est pas recommandé de prendre SUBLOCADE si vous allaitez. Votre bébé peut absorber les opioïdes par le lait maternel. SUBLOCADE peut alors causer des troubles respiratoires mortels qui pourraient mettre en danger la vie de votre nourrisson (bébé allaité). Votre professionnel de la santé déterminera si les avantages de SUBLOCADE sont plus grands que les risques pour votre nourrisson.

Traitement à court terme contre la douleur : Pendant votre traitement par SUBLOCADE, il se peut que vous deviez prendre d'autres médicaments, dont des opioïdes, pour traiter une douleur de courte durée. Comme la prise de SUBLOCADE peut faire en sorte qu'il soit difficile de soulager complètement votre douleur à l'aide d'autres opioïdes, vous devez dire à votre professionnel de la santé que vous suivez un traitement par SUBLOCADE lorsque vous le consultez pour une douleur.

Fonction sexuelle et 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.

Conduite et utilisation De machines : SUBLOCADE peut provoquer :

- de la somnolence,
- des vertiges ou
- des étourdissements.

Ces effets peuvent se produire plus souvent au cours des premiers jours suivant votre injection. Avant d'effectuer des tâches qui peuvent exiger une attention particulière, vous devez attendre de savoir comment vous réagissez à SUBLOCADE.

Tests et surveillance : Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer des analyses sanguines avant que vous commenciez votre traitement par SUBLOCADE et pendant votre traitement pour :

- vérifier que votre foie fonctionne bien, notamment en s'assurant que vous n'avez pas une hépatite causée par un virus.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Les produits suivants sont associés à des interactions médicamenteuses graves avec SUBLOCADE :

- benzodiazépines, utilisées pour aider à dormir ou qui aident à réduire l'anxiété.
- dépresseurs du système nerveux central utilisés pour ralentir le système nerveux, tels que :
 - autres opioïdes et antagonistes opioïdes utilisés pour soulager la douleur (p. ex. méthadone, naltrexone, tramadol, tapentadol);
 - hypnotiques utilisés pour aider à dormir;
 - antidépresseurs utilisés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur (p. ex. fluoxétine, citalopram; antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline, la mirtazapine et la trazodone; inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]; et inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine [ISRS] comme le millepertuis);
 - anxiolytiques, tranquillisants et phénothiazines utilisés pour traiter les troubles mentaux ou émotionnels;
 - relaxants musculaires utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex. baclofen);
 - prégabline utilisée pour traiter les douleurs névralgiques;
 - gabapentine utilisée pour prévenir et contrôler les convulsions dans le traitement de l'épilepsie;
 - anesthésiques généraux utilisés lors des chirurgies;
 - antipsychotiques et neuroleptiques utilisés pour traiter les troubles de santé mentale (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone et rispéridone);
 - antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies;
 - antivomitifs utilisés pour prévenir les nausées ou les vomissements (p. ex. dompéridone, ondansétron);
 - sédatifs, qui peuvent augmenter la somnolence;
 - bêtabloquants utilisés pour réduire la tension artérielle;
 - alcool, ce qui comprend les médicaments prescrits ou non qui contiennent de l'alcool. Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez SUBLOCADE. Cela pourrait causer de la somnolence, une respiration généralement lente ou faible, des effets secondaires graves ou même une surdose mortelle.
- inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) utilisés pour traiter la dépression. Ne prenez pas SUBLOCADE en concomitance avec un IMAO ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 derniers jours.

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

- médicaments employés dans le traitement de l'épilepsie (p. ex. carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital)
- anticoagulants et autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang ou utilisés dans la prévention ou le traitement de caillots sanguins (p. ex. warfarine)
- médicaments utilisés pour traiter certaines infections virales (p. ex. ritonavir)
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole, amphotéricine B)

- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine, pentamidine, rifampicine)
- médicaments pour traiter la malaria (p. ex. quinine, chloroquine)
- 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 (p. ex. quinidine, procainamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone, flecaïnide, propafénone, ivabradine)
- médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex. sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib, trioxyde de diarsenic, vorinostat)
- médicaments utilisés pour traiter l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires (p. ex. salmétérol, formotérol)
- jus de pamplemousse
- médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex. triptans)
- médicaments utilisés pour supprimer le système immunitaire (p. ex. tacrolimus)
- médicaments utilisés pour traiter l'inflammation (p. ex. corticostéroïdes)
- médicaments utilisés pour réduire la quantité d'acide gastrique (p. ex. inhibiteurs de la pompe à protons)
- laxatifs
- lavements

Comment est administré SUBLOCADE?

- Avant de commencer votre traitement par SUBLOCADE, votre professionnel de la santé vous prescrira au moins une dose de médicament contenant de la buprénorphine transmucoale. Il déterminera la dose à prendre et la durée du traitement par le médicament contenant de la buprénorphine transmucoale. Vous pourrez ensuite faire la transition vers SUBLOCADE.
- Seul un professionnel de la santé certifié ayant reçu des directives et une formation, peut vous procurer un traitement par SUBLOCADE.
- SUBLOCADE sera injecté par votre professionnel de la santé :
 - une fois par mois. La deuxième injection pourra être effectuée au plus tôt une semaine après la première, si votre professionnel de la santé le recommande.
 - juste sous la peau, sur le ventre, la cuisse, la fesse ou l'arrière du bras. Il ne doit JAMAIS être injecté d'une autre façon.
- SUBLOCADE est injecté sous forme de liquide. Une fois injecté, il forme une masse solide appelée « dépôt ». Le médicament ne doit jamais être injecté dans une veine, dans un muscle ou dans la couche de la peau appelée le derme. **Il peut entraîner des effets graves ou la mort s'il est administré dans une veine.**

Il est possible qu'une petite bosse soit visible ou perçue au toucher pendant plusieurs semaines au site d'injection. Ce dépôt deviendra de plus en plus petit avec le temps. Veillez à NE PAS frotter ni masser le site d'injection, et à faire attention aux articles vestimentaires portés près du corps (ceintures ou manches) qui pourraient provoquer une irritation dans cette zone.

- **Vous devriez aviser les membres de votre famille lorsque vous prenez SUBLOCADE pour traiter votre dépendance aux opioïdes.**

Dose habituelle :

Vous commencerez par recevoir une dose de SUBLOCADE de 300 mg. Selon votre réponse au traitement, votre professionnel de la santé vous administrera la deuxième dose de 300 mg au

plus tôt une semaine et jusqu'à un mois après la première. Vous recevrez ensuite une dose d'entretien mensuelle de 100 mg ou de 300 mg, selon vos besoins.

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 ou 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
- fièvre inexpiquée
- 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.

Surdosage :

Voici quelques signes de surdose de SUBLOCADE :

- 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
- pression sanguine basse
- leucoencéphalopathie toxique (trouble cérébral qui touche la matière blanche du cerveau)

Si vous pensez qu'on vous a administré (ou qu'on a administré à une personne dont vous vous occupez) trop de SUBLOCADE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir pendant votre traitement par SUBLOCADE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici quelques effets secondaires possibles :

- douleur, démangeaison, rougeur, ecchymose (bleu) ou enflure à l'endroit où l'injection a été effectuée
- maux de tête, somnolence ou étourdissements
- évanouissement ou impression que vous allez vous évanouir
- nausées, vomissements ou faible appétit
- sécheresse de la bouche
- problèmes de vision
- sensation de faiblesse ou fatigue
- démangeaisons
- transpiration
- constipation (discutez avec votre professionnel de la santé pour connaître les façons de prévenir la constipation lorsque vous commencez votre traitement par SUBLOCADE)
- diminution du désir d'avoir des rapports sexuels, dysfonction érectile (impuissance), infertilité
- difficultés à avaler
- douleurs thoraciques

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	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.			√
PEU COURANT			
Urine foncée		√	
Hypotension (pression sanguine basse) : somnolence, évanouissement, léger vertige.		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hallucinations : le fait de voir des choses ou d'entendre des sons qui n'existent pas.		√	
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.			√
Sevrage (si SUBLOCADE est retiré de sous votre peau ou si vous arrêtez le traitement) : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, tremblements, peau froide et moite, douleurs musculaires, perte d'appétit, transpiration.		√	
Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière : palpitations cardiaques.		√	
Toxicité sérotoninergique (ou syndrome sérotoninergique) : réaction qui peut causer de l'agitation ou de l'impatience, une rougeur de la face et du cou, des tressautements musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une forte transpiration, une température corporelle élevée (plus de 38 °C) ou une rigidité musculaire.			√
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), fièvre, démangeaisons, selles pâles, perte d'appétit, difficulté à penser clairement, douleur ou enflure en haut de l'estomac (à droite), nausées ou vomissements, urine			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
inhabituellement foncée, fatigue inhabituelle.			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Trouble des glandes surrénales : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements ou pression sanguine basse.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<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 courriel, ou par télécopieur;
- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en envoyant un courriel au fabricant à PatientSafetyNA@indivior.com ou en téléphonant au 1-877-782-6966.

Le présent dépliant a été rédigé par Indivior UK Limited.

Dernière révision : **15 DEC. 2025**