

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

 **BUTORPHANOL en vaporisateur nasal**

Tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal
Solution, 10 mg/mL (1 mg par vaporisation), nasale

USP

Analgésique

AA PHARMA INC.
1165, Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr

Date d'homologation initiale :
24 mars 2015
Date de révision :
26 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 266559

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

3 Encadré « mises en garde et précautions importantes », Interaction avec l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450	2022-12
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2022-12
7 Mises en garde et précautions, Généralités	2022-12
7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire	2022-12
7 Mises en garde et précautions, Dépendance et tolérance	2022-12
7 Mises en garde et précautions, Appareil gastro-intestinal	2022-12
7 Mises en garde et précautions, Fonction neurologique	2022-12
7 Mises en garde et précautions, Fonction respiratoire	2022-12
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-12
7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Allaitement	2022-05
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2022-12

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
4.1 Considérations posologiques.....	8
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	9
4.4 Administration	12
4.5 Dose oubliée	12
5 SURDOSE.....	12

6	FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
	7.1 Populations particulières	25
	7.1.1 Femmes enceintes	25
	7.1.2 Allaitement.....	26
	7.1.3 Enfants	27
	7.1.4 Personnes âgées	27
8	EFFETS INDÉSIRABLES	28
	8.1 Aperçu des effets indésirables.....	28
	8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	28
	8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	32
	8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	33
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	34
	9.1 Interactions médicamenteuses graves	34
	9.3 Interactions médicament-comportement.....	34
	9.4 Interactions médicament-médicament	35
	9.5 Interactions médicament-aliment	37
	9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	37
	9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	37
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
	10.1 Mode d'action.....	37
	10.2 Pharmacodynamie	38
	10.3 Pharmacocinétique.....	40
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	43
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	43
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	44
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	44
14	ESSAIS CLINIQUES.....	45
	14.1 Essais cliniques par indication	45
15	MICROBIOLOGIE.....	46

16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	46
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	50

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal (tartrate de butorphanol) est indiqué pour :

- le soulagement de la douleur aiguë modérée à intense.

L'efficacité de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal pendant plus de trois jours n'a pas été établie.

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal n'est pas indiqué comme analgésique à prendre « au besoin ».

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la fréquence accrue de baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux dans cette population. Se reporter à [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#), [Ajustement ou réduction de la dose](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients hypersensibles au butorphanol (la substance active), à d'autres analgésiques opioïdes, au chlorure de benzéthonium (l'agent de conservation) ou à toute composante de la préparation (p. ex. anaphylaxie), y compris tout ingrédient non médicinal ou tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients qui présentent une occlusion intestinale mécanique confirmée ou soupçonnée (p. ex. occlusion ou rétrécissements des intestins) ou une maladie ou affection influant sur le transit intestinal (p. ex. un iléus de type quelconque).
- Patients chez qui un abdomen aigu est soupçonné (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguë).
- Patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être prises en charge par d'autres médicaments contre la douleur.
- Patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, de troubles obstructifs chroniques

des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique.

- Patients atteints de dépression respiratoire aiguë, présentant des taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang et en cas de cœur pulmonaire.
- Patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs.
- Patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien.
- Patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement).
- Femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement. Se reporter à [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Limites d'utilisation**

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et d'utilisation abusive associés aux opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, BUTORPHANOL en vaporisateur nasal (tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal), ne doit être utilisé que chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne permettraient pas d'assurer la prise en charge efficace de la douleur. Se reporter à [4.1 Considérations posologiques](#).

- **Toxicomanie, abus et mésusage**

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal pose des risques de toxicomanie aux opioïdes, d'abus et de mésusage, pouvant entraîner une surdose et la mort. Il faut évaluer le risque de chaque patient avant de prescrire BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, et tous les patients doivent être surveillés régulièrement afin de déceler l'apparition de ces comportements ou de ces états. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicomanie, abus et mésusage](#). BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter le vol ou son utilisation abusive.

- **Dépression respiratoire pouvant mettre la vie en danger : SURDOSE**

Une dépression respiratoire grave, mettant la vie en danger ou mortelle, peut survenir lors de l'utilisation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Les nourrissons ayant été exposés au médicament, *in utero* ou par le lait maternel, sont exposés à un risque de dépression respiratoire lors de l'accouchement ou pendant l'allaitement. On doit surveiller les signes de dépression respiratoire chez les patients, en particulier au début du traitement et à la suite d'une augmentation de la dose. Se reporter à [5 SURDOSE](#) et à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#).

- **Exposition accidentelle**

L'ingestion accidentelle de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, même d'une seule dose, en particulier par des enfants, peut entraîner une surdose mortelle de tartrate de butorphanol. Se reporter à [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#) pour connaître les directives concernant la mise au rebut adéquate.

- **Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes**

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent et pendant la grossesse, ou pendant le travail et l'accouchement (se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'utilisation prolongée de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal chez la mère pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes qui peut mettre la vie du bébé en danger. Se reporter à [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Interaction avec l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450**

L'utilisation concomitante de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal avec tous les inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de butorphanol, ce qui pourrait accroître ou prolonger les effets indésirables et causer une dépression respiratoire potentiellement mortelle. De plus, l'arrêt du traitement concomitant par un inducteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de butorphanol. Il faut surveiller les patients recevant BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et tout autre inhibiteur ou inducteur de la CYP 3A4. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risques liés à l'utilisation concomitante ou à l'arrêt d'inhibiteurs et d'inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs et inducteurs de la CYP3A4](#).

- **Interaction avec l'alcool**

L'ingestion d'alcool en concomitance avec BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit être évitée, car elle peut entraîner des effets cumulatifs dangereux et causer des blessures graves ou la mort. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Risques liés à l'usage des benzodiazépines ou d'autres agents dépresseurs du SNC en concomitance](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

- **Risques liés à l'usage des benzodiazépines ou d'autres agents dépresseurs du SNC en concomitance**

L'usage concomitant d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres agents entraînant une dépression du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Risques liés à l'usage des benzodiazépines ou d'autres agents dépresseurs du SNC en concomitance](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

- Réserver la prescription de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal en concomitance avec des benzodiazépines ou d'autres agents dépresseurs du SNC aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inefficaces.

- Limiter les doses et les durées de traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doit être utilisé que chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces ou non tolérées.

Il faut utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible conformément aux objectifs thérapeutiques de chaque patient.

Le schéma posologique doit être instauré pour chaque patient individuellement, en tenant compte de la gravité de la douleur du patient, de la réponse du patient, des traitements analgésiques antérieurs et des facteurs de risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Toxicomanie, abus et mésusage](#).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler toute dépression respiratoire, particulièrement au cours des 24 à 72 premières heures suivant l'instauration du traitement et après des augmentations de doses de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal; la posologie doit être ajustée en conséquence. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire, Dépression respiratoire pouvant mettre la vie en danger](#).

Pour la douleur aiguë, on recommande d'administrer BUTORPHANOL en vaporisateur nasal pendant 3 jours, au maximum, à la dose la plus faible qui procure un soulagement adéquat de la douleur.

Toutes les doses des opioïdes comportent un risque inhérent d'événements indésirables mortels ou non mortels, le risque étant plus important aux doses plus élevées. Si BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est utilisé pendant plus de 3 jours pour prendre en charge la douleur chronique non cancéreuse et non palliative, on recommande de ne pas dépasser un maximum de 16 vaporisations par jour, correspondant à 16 mg de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal (80 milligrammes équivalents de morphine). Avant de prescrire BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, on doit évaluer le risque pour chaque patient, car la probabilité d'événements indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur, ainsi que du niveau de tolérance propre au patient. En outre, on doit évaluer régulièrement le degré de douleur afin de confirmer la dose la plus appropriée et la nécessité de continuer à utiliser BUTORPHANOL en vaporisateur nasal plus longtemps. Se reporter à [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la dose](#).

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal (tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal) doit être utilisé avec prudence dans les 12 heures qui précèdent une intervention chirurgicale et pendant les 12 à 24 premières heures après l'intervention. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET](#)

PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires.

Personnes âgées (> 65 ans) : Une dépression respiratoire a été observée chez des patients âgés après l'administration de fortes doses initiales d'opioïdes à des patients qui ne toléraient pas les opioïdes ou lorsque les opioïdes étaient administrés en concomitance avec d'autres agents pouvant avoir un effet dépressur sur la respiration. Il faut instaurer le traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal à faible dose et ajuster progressivement la posologie jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité. Se reporter à [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées.](#)

Utilisation avec des médicaments non opioïdes : Si le patient reçoit un analgésique non opioïde, il peut continuer de le prendre. Si l'on arrête l'administration du médicament non opioïde, il faut envisager d'augmenter la dose d'opioïdes pour compenser les effets de l'analgésique non opioïde. On peut utiliser BUTORPHANOL en vaporisateur nasal sans danger en concomitance avec les doses habituelles d'autres analgésiques non opioïdes.

Ajustement posologique : L'ajustement posologique est la clé du succès dans le traitement par des analgésiques opioïdes. Une bonne optimisation des doses ajustées en fonction du soulagement de la douleur du patient doit reposer sur l'administration de la dose la plus faible permettant d'atteindre l'objectif global du traitement d'un soulagement satisfaisant de la douleur avec des effets secondaires acceptables.

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal (tartrate de butorphanol) a un délai d'action de 15 à 30 minutes; sa posologie doit être adaptée à chaque individu en fonction de la réponse clinique.

Adultes :

La dose habituelle recommandée pour l'administration initiale par voie intranasale est de 1 vaporisation dans 1 narine (1 mg). L'observance de cette posologie peut réduire le risque d'endormissement, d'étourdissements et de nausées et vomissements. Si le soulagement adéquat de la douleur n'est pas obtenu dans les 60 à 90 minutes qui suivent, on peut administrer une dose supplémentaire de 1 mg.

La séquence posologique initiale de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut être répétée 3 ou 4 heures plus tard, au besoin. En raison de l'expérience clinique limitée avec des doses plus élevées, il n'est pas recommandé d'administrer des doses quotidiennes supérieures à 16 mg.

Selon l'intensité de la douleur, on peut utiliser une dose initiale de 2 mg (1 vaporisation dans chaque narine) chez les patients qui pourront rester en position couchée en cas d'étourdissements ou d'endormissement. Chez ces patients, il ne faut pas administrer de doses supplémentaires pendant 3 ou 4 heures.

Tableau 1 – ANALGÉSIIQUES OPIOÏDES : ÉQUIVALENCES ANALGÉSIIQUES APPROXIMATIVES¹

Médicament	Dose équivalente (mg) ² (comparée à 10 mg de morphine i.m.)		Durée d'action (heures)
	Parentérale	Orale	
Agonistes opioïdes puissants :			
Morphine	10	60 ³	3-4
Oxycodone	15	30 ⁴	2-4
Hydromorphone	1,5	7,5	2-4
Aniléridine	25	75	2-3
Lévorphanol	2	4	4-8
Mépéridine ⁶	75	300	1-3
Oxymorphone	1,5	5 (rectale)	3-4
Méthadone ⁵	-	-	-
Héroïne	5-8	10 à 15	3-4
Agonistes opioïdes faibles :			
Codéine	120	200	3-4
Propoxyphène	50	100	2-4
Agonistes-antagonistes mixtes⁷ :			
Pentazocine ⁶	60	180	3-4
Nalbuphine	10	-	3-6
Butorphanol	2	-	3-4

Notes :

¹ Références :

Comité consultatif expert sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur chronique intense chez les cancéreux. Santé et bien-être social Canada. Douleurs cancéreuses : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère des Approvisionnements et Services Canada, 1987. Cat. No. H42-2/5-1984E.

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

Aronoff GM, Evans WO. Pharmacological management of chronic pain: A review. Dans : Aronoff GM, éditeur. Evaluation and treatment of chronic pain. 2^e éd. Baltimore (MD): Williams et Wilkins; 1992. p. 359-68.

Cherny NI, Portenoy RK. Practical issues in the management of cancer pain. Dans : Wall PD, Melzack R, éditeurs. Textbook of pain. 3^e éd. New York : Churchill Livingstone; 1994. p. 1437-67.

² La plupart des données proviennent d'études à dose unique sur la douleur aiguë et doivent être considérées comme une approximation pour la sélection des doses lors du traitement de la douleur chronique. Comme les facteurs de conversion analgésique sont approximatifs et que la réponse du patient peut varier, on doit personnaliser la posologie selon le soulagement de la douleur et les effets secondaires. En raison de la tolérance croisée incomplète, des réductions de dose de 25 % à 50 % de la dose équianalgésique peuvent être appropriées chez certains patients lors de la conversion d'un opioïde à un autre, en particulier aux doses élevées[†]. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose pour atteindre les doses d'entretien appropriées.

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

- ³ Pour la douleur aiguë, la dose orale ou rectale de morphine est égale à six fois la dose injectable. Cependant, pour l'administration prolongée, les données cliniques indiquent que ce rapport est de 2-3:1 (c.-à-d., 20 à 30 mg de morphine par voie orale ou rectale sont équivalents à 10 mg de morphine par voie parentérale).
- ⁴ D'après une seule entité d'oxycodone orale dans le traitement de la douleur aiguë.
- ⁵ Dose équianalgésique extrêmement variable. On calculera de façon individuelle la dose requise par le patient en commençant par l'équivalent de 1/10 de la dose de morphine.
- ⁶ Non recommandée pour la prise en charge de la douleur chronique.
- ⁷ Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter un syndrome de sevrage chez les patients recevant des agonistes opioïdes purs.

Ajustement ou réduction de la dose :

Une dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique a tendance à se produire lors de l'administration prolongée d'opioïdes, y compris de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite de l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Une fois que le soulagement d'une douleur modérée à sévère est obtenu, il convient d'effectuer des tentatives périodiques de diminuer la dose d'opioïde. Des doses plus faibles ou l'arrêt complet sont parfois possibles en raison d'un changement de l'état physique ou mental du patient. Les patients recevant un traitement prolongé doivent être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Chez les patients qui sont adéquatement traités par des analgésiques opioïdes et qui subissent un sevrage graduel du médicament, ces symptômes sont habituellement légers. (Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#).) On doit procéder à la diminution de la dose selon chaque individu et sous surveillance médicale.

On doit aviser le patient que la réduction ou l'arrêt de l'opioïde diminue la tolérance à ces médicaments. Si l'on doit amorcer le traitement de nouveau, le patient doit commencer par la dose la plus faible et l'augmenter progressivement pour éviter une surdose.

Les analgésiques opioïdes ne sont peut-être que partiellement efficaces à soulager la douleur dysesthésique, l'algie post-zostérienne, la douleur lancinante, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. On ne doit pas en conclure qu'il ne faut pas faire un essai adéquat du traitement opioïde chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé et souffrant de l'une ou l'autre de ces formes de douleurs, mais il peut être nécessaire d'envisager d'autres formes de soulagement de la douleur assez rapidement chez ces sujets.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : La demi-vie d'élimination de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est plus longue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Se reporter à [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#). BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. L'intervalle posologique initial doit être allongé à 6 à 12 heures jusqu'à ce que la réponse soit bien caractérisée. Les administrations subséquentes doivent être

déterminées en fonction de la réponse du patient plutôt que d'être établies à des intervalles fixes.

Patients atteints d'insuffisance rénale : La demi-vie d'élimination de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Se reporter à [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#).

Des ajustements posologiques pourraient donc être nécessaires. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (c.-à-d. clairance de la créatinine < 30 mL/min), l'intervalle posologique initial doit être allongé à 6 à 8 heures jusqu'à ce que la réponse soit bien caractérisée. Les administrations subséquentes de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doivent être déterminées en fonction de la réponse du patient plutôt que d'être établies à des intervalles fixes.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Étant donné que la capacité d'élimination du butorphanol peut un peu diminuer chez les patients âgés (se reporter à [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)) et que ces sujets risquent d'être plus sensibles aux effets secondaires de ce médicament, les effets de la dose initiale doivent être évalués attentivement, et il pourrait convenir de modifier la fréquence des administrations suivantes.

En général, on doit prescrire une dose initiale de 1 mg de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal aux patients âgés, et il doit s'écouler de 90 à 120 minutes avant de décider si une seconde dose de 1 mg est nécessaire. La séquence des doses subséquentes doit être déterminée en fonction de la réponse du patient plutôt qu'à des intervalles fixes, mais en général, elles doivent être espacées d'au moins six heures. Se reporter à [7.1.4 Personnes âgées](#).

4.4 Administration

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est une solution aqueuse de tartrate de butorphanol qui doit être administrée par aérosol doseur dans la muqueuse nasale.

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal n'est pas indiqué pour l'administration par voie rectale.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue et selon la quantité normale.

5 SURDOSE

Symptômes : Compte tenu de la pharmacologie du tartrate de butorphanol, tout surdosage par ce médicament pourrait causer des signes de dépression respiratoire, une insuffisance cardiovasculaire (notamment chez les patients prédisposés) ou une dépression du système nerveux central, une somnolence s'aggravant jusqu'à la stupeur ou le coma, une flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite, un myosis et, dans certains cas, l'œdème pulmonaire, la bradycardie, l'hypotension, l'obstruction partielle ou complète des voies

aériennes, des ronflements atypiques, et le décès, ainsi qu'une leucoencéphalopathie toxique et une leucoencéphalopathie post-hypotoxique retardée. Au lieu d'un myosis, on peut observer une mydriase marquée avec une hypoxie en cas de surdose. Aucun rapport clinique ne fait état d'un surdosage mortel par le butorphanol administré en monothérapie à des sujets en bonne santé, mais le format injectable du produit a déjà fait l'objet d'un surdosage mortel après avoir été administré en association avec d'autres médicaments ou de l'alcool.

Traitement : Le traitement spécifique d'un surdosage soupçonné par le tartrate de butorphanol consiste à dégager immédiatement les voies respiratoires et à assurer une ventilation, puis à administrer (si nécessaire) un antagoniste opioïde comme la naloxone par voie intraveineuse. Rappelons aux médecins que la durée d'action du butorphanol est supérieure à celle de la naloxone, de sorte qu'il pourrait être nécessaire d'administrer plusieurs doses de naloxone. Il faut surveiller de près l'état du patient, notamment son état respiratoire et cardiaque, et lui offrir des mesures de soutien adéquates comme de l'oxygène, des liquides par voie intraveineuse ou des vasopresseurs, au besoin.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Nasale	Solution, 10 mg/mL de tartrate de butorphanol	Chlorure de benzéthonium, acide citrique, acide chlorhydrique, eau purifiée, chlorure de sodium et hydroxyde de sodium

Composition

Chaque flacon de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal contient une solution à 10 mg/mL de tartrate de butorphanol avec chlorure de sodium et acide citrique, et 0,2 mg/mL de chlorure de benzéthonium comme agent de conservation, dans de l'eau purifiée, ainsi que de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH entre 4,8 et 5,2.

Emballage

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal (tartrate de butorphanol) en vaporisateur nasal est présenté en flacon de 2,5 mL contenant du tartrate de butorphanol à 10 mg/mL, accompagné d'une pompe aérosol-doseur munie d'une pièce protectrice et d'un capuchon protecteur, et d'un feuillet d'instructions pour le patient. Le flacon de 2,5 mL libère en moyenne 14 à 15 doses vaporisées si aucun amorçage subséquent n'est nécessaire.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On doit informer les patients de ne donner BUTORPHANOL en vaporisateur nasal (tartrate de butorphanol) à personne d'autre que la personne à qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner des conséquences médicales graves, y compris la mort. BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter le vol ou son utilisation abusive.

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doit être prescrit que par des personnes expérimentées dans l'administration des opioïdes puissants, dans la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le traitement de la douleur, et dans la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire, y compris l'utilisation d'antagonistes des opioïdes.

On doit informer les patients de ne pas consommer d'alcool lors de la prise de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, car cela pourrait augmenter le risque d'événements indésirables graves, y compris la mort.

Toxicomanie, abus et mésusage : Comme tous les opioïdes, BUTORPHANOL en vaporisateur nasal présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage, pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Bien que le risque de toxicomanie chez les personnes soit inconnu, elle peut se manifester chez des patients à qui l'on a prescrit une dose appropriée de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Une toxicomanie peut survenir aux posologies recommandées et en cas d'abus ou de mésusage du médicament.

Les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de drogues illicites/médicaments sur ordonnance, de dépendance aux drogues ou à l'alcool ou d'autres troubles mentaux incluant, sans s'y limiter, la dépression majeure et l'anxiété, peuvent être exposés à un risque accru de dépendance à BUTORPHANOL en vaporisateur nasal; il est donc conseillé de faire preuve d'une prudence et d'une vigilance extrêmes afin d'atténuer ce risque.

- Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus ou de toxicomanie avant de se faire prescrire des opioïdes.
- On doit surveiller régulièrement tous les patients prenant des opioïdes afin de déceler l'apparition de signes de mésusage ou d'abus.

Les opioïdes sont recherchés par les personnes atteintes de troubles liés à l'utilisation de substances et sont sujets au détournement criminel. Consider these risks when prescribing or dispensing BUTORPHANOL Nasal Spray. Strategies to reduce these risks include prescribing the drug in the smallest appropriate quantity and advising the patient on the proper disposal of unused drug.

Groupes vulnérables : Le tartrate de butorphanol doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de consommation abusive d'alcool et de drogues ou d'autres

troubles mentaux incluant, sans s'y limiter, la dépression majeure et l'anxiété, et à des doses réduites aux patients affaiblis, aux patients dont la fonction pulmonaire est gravement réduite et à ceux qui sont atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie prostatique ou de rétrécissement urétral.

Risques liés à l'utilisation concomitante ou à l'arrêt d'inhibiteurs et d'inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 : L'utilisation concomitante de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et d'un inhibiteur de la 3A4, comme les antibiotiques macrolides (p. ex. érythromycine), les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole) et les inhibiteurs de la protéase (p. ex. ritonavir), peut augmenter les concentrations plasmatiques de butorphanol et prolonger les effets indésirables des opioïdes, ce qui pourrait entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire, Dépression respiratoire](#)), en particulier quand un inhibiteur est ajouté après l'atteinte d'une dose stable de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. De même, l'arrêt d'un inducteur de la CYP 3A4, comme la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne, chez les patients traités par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut augmenter les concentrations plasmatiques de butorphanol et prolonger les effets indésirables des opioïdes. Lors de l'utilisation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal avec des inhibiteurs de la CYP 3A4 ou l'arrêt d'inducteurs de la CYP 3A4 chez des patients traités par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, il faut surveiller les patients de près, à intervalles fréquents, et envisager une réduction de la dose de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables. Se reporter à [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs et inducteurs de la CYP3A4](#).

L'utilisation concomitante de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal avec des inducteurs de la CYP 3A4 ou l'arrêt d'un inhibiteur de la CYP3A4 pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de butorphanol, diminuer l'efficacité des opioïdes ou, éventuellement, entraîner un syndrome de sevrage chez un patient qui avait développé une dépendance physique au butorphanol. Lors de l'utilisation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal avec des inducteurs de la CYP 3A4 ou l'arrêt des inhibiteurs de la CYP 3A4, il faut surveiller les patients de près, à intervalles fréquents, et envisager d'augmenter la dose d'opioïdes, au besoin, afin de maintenir une analgésie adéquate ou en cas de symptômes de sevrage des opioïdes. Se reporter à [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs et inducteurs de la CYP3A4](#).

Cancérogenèse et mutagenèse

Se reporter à [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#).

Appareil cardiovasculaire

Étant donné que le butorphanol peut accroître le travail du cœur, en particulier dans le circuit pulmonaire, l'utilisation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, présentant un dysfonctionnement ventriculaire ou une insuffisance coronarienne, devrait être limitée aux situations pour lesquelles les bienfaits l'emportent nettement sur les risques.

De rares cas d'hypertension grave ont été signalés durant un traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Dans de tels cas, il faut interrompre le traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et traiter l'hypertension par des antihypertenseurs.

De rares cas d'hypotension associée à une syncope dans l'heure suivant l'administration de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ont été signalés, en particulier chez des patients ayant des antécédents de réactions similaires aux analgésiques opioïdes. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter les activités présentant des risques potentiels.

L'administration de tartrate de butorphanol peut produire une hypotension grave chez les patients dont l'aptitude à maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par la réduction du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines et autres sédatifs/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Il faut surveiller ces patients pour déceler des signes d'hypotension après le début du traitement ou après un ajustement de la dose de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal.

L'utilisation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit être évitée en cas de choc circulatoire, car elle pourrait causer une vasodilatation risquant de réduire encore le débit cardiaque et la tension artérielle.

Dépendance et tolérance

La tolérance, ainsi que la dépendance physique ne sont pas en elles-mêmes des signes de trouble de toxicomanie ou d'abus.

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de la toxicomanie. Son utilisation chez les personnes qui présentent une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est appropriée pour la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opioïde.

Toxicomanie et alcoolisme : BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de la toxicomanie. Son utilisation chez les personnes qui présentent une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est appropriée pour la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opioïde.

Symptômes de sevrage : La dose chez les patients recevant un traitement prolongé devrait être diminuée graduellement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent survenir après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste opioïde. Les symptômes pouvant être associés à un arrêt brusque du traitement par un analgésique opioïde comprennent : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements. Se reporter à [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la dose](#).

En outre, l'utilisation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal (un analgésique opioïde agoniste/antagoniste mixte) chez des patients qui reçoivent un analgésique opioïde entièrement agoniste peut réduire l'effet analgésique ou précipiter les symptômes de sevrage. Il faut éviter l'utilisation concomitante de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et d'un analgésique opioïde entièrement agoniste.

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) des opioïdes : L'utilisation prolongée des opioïdes chez la mère pendant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbé, des cris perçants, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, de la date et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né. L'utilisation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Déficience psychomotrice : BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour accomplir des tâches qui pourraient se révéler dangereuses, par exemple conduire une automobile ou faire fonctionner des machines. On doit mettre les patients en garde à ce sujet. Il faut aussi mettre en garde les patients contre les effets combinés du tartrate de butorphanol avec d'autres dépresseurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la phénothiazine, les sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

Endocrinologie et métabolisme

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, plus souvent après avoir été utilisés pendant plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut comprendre des signes et symptômes non spécifiques, y compris nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et faible tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, il faut confirmer le diagnostic par des tests diagnostiques dès que possible. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, il faut la traiter par des corticostéroïdes aux doses de substitution physiologique. On doit sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre le traitement par corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénalienne. D'autres opioïdes peuvent être essayés, car on a signalé certains cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Les renseignements disponibles ne permettent pas d'identifier un opioïde en particulier qui serait plus susceptible d'être associé à l'insuffisance surrénalienne.

Appareil gastro-intestinal

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est contre-indiqué chez les patients qui présentent une occlusion gastro-intestinale, y compris un iléus paralytique.

Le butorphanol contenu dans BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut provoquer un spasme du sphincter d'Oddi. Les opioïdes peuvent causer des augmentations des taux d'amylase sérique. On doit surveiller les patients atteints de maladie des voies biliaires, notamment de pancréatite aiguë, afin de déceler toute aggravation des symptômes.

Le tartrate de butorphanol et les autres opioïdes de type morphine diminuent la motilité intestinale. Le tartrate de butorphanol peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique chez les patients atteints de troubles abdominaux aigus. Se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Le tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal doit être administré avec prudence aux patients atteints d'une maladie hépatique. Se reporter à [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la dose](#).

Fonction neurologique

Syndrome sérotoninergique : BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut causer un trouble rare, mais qui peut menacer la vie du patient résultant de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (p. ex. antidépresseurs, médicaments contre les migraines). La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, après l'administration d'au moins un médicament sérotoninergique, on observe l'un des signes suivants :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C, et clonus oculaire ou clonus inductible.

Le traitement par le médicament sérotoninergique doit être interrompu si de tels événements se produisent et on devrait amorcer un traitement symptomatique de soutien. BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est contre-indiqué en association avec des IMAO (se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#)), ne devrait pas être utilisé avec un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan), et il faut user de prudence lorsqu'on l'utilise en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) à cause du risque de syndrome sérotoninergique. Se reporter à [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : Le tartrate de butorphanol doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites en administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs-hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines,

des gabapentinoïdes, du baclofène, des antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter.

Des études observationnelles ont révélé que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée aux médicaments comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. Compte tenu de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de s'attendre à ce que d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC) soient associés à un risque similaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des analgésiques opioïdes. Se reporter à [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou d'autres dépresseurs du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il faut prescrire la dose efficace la plus faible et la durée d'administration concomitante la plus courte. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, on doit prescrire une dose initiale plus faible de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC que la dose indiquée en l'absence de traitement opioïde, puis ajuster graduellement la dose selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, on doit lui prescrire une dose initiale plus faible d'analgésique opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Il convient de surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

On doit informer les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). On doit aviser les patients de ne pas conduire de véhicule ni utiliser de machines jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou d'autres dépresseurs du SNC aient été déterminés. Évaluer le risque de troubles liés à l'utilisation de substances chez les patients, y compris d'abus et de mésusage d'opioïdes, et les mettre en garde contre le risque de surdose et de décès associé à l'utilisation d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites. Se reporter à [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Les patients qui utilisent BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doivent pas consommer d'alcool, car cela pourrait augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux, y compris la mort. Se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Sédation](#) et [9.3 Interactions médicament-comportement](#).

La douleur intense inhibe la dépression respiratoire et les effets subjectifs induits par les analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent rapidement devenir manifestes.

Risque accru de crises convulsives chez les patients atteints de troubles convulsifs : Le butorphanol contenu dans BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut augmenter la fréquence des crises convulsives chez les patients atteints de troubles convulsifs. Il peut également augmenter le risque de crises convulsives dans d'autres contextes cliniques associés à des crises convulsives. Par conséquent, le vaporisateur nasal BUTORPHANOL doit être prescrit et

manipulé avec prudence (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Risques d'une utilisation chez les patients présentant une hausse de la pression intracrânienne, des tumeurs cérébrales, un traumatisme crânien ou des troubles de la conscience : Chez les patients qui pourraient être sensibles aux effets intracrâniens de la rétention de CO₂ (p. ex. les patients présentant des signes de hausse de la pression intracrânienne ou de tumeurs cérébrales), BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut réduire la stimulation respiratoire, la rétention de CO₂ qui en résulte pouvant augmenter davantage la pression intracrânienne. De plus, le tartrate de butorphanol peut produire de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique des traumatismes crâniens. Chez ces patients, le tartrate de butorphanol doit être utilisé avec une extrême prudence et seulement s'il est jugé nécessaire. Se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Hyperalgésie induite par les opioïdes : L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réaction paradoxale à un opioïde se traduisant par une perception accrue de la douleur malgré une exposition stable, voire augmentée à cet opioïde. L'HIO est différente de la tolérance, qui nécessite des doses d'opioïdes plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou pour traiter une douleur récurrente. Sur le plan clinique, l'HIO peut être associée à des doses élevées d'opioïdes, à un traitement opioïde à long terme ou à une utilisation d'opioïdes en peropératoire. L'HIO peut se manifester par une augmentation inexplicquée de la douleur, par une douleur plus diffuse qu'auparavant ou par une douleur causée par des stimuli ordinaires, c'est-à-dire non douloureux (allodynie), en l'absence de progression de la maladie. Lorsqu'un diagnostic d'HIO est soupçonné, la dose d'opioïde doit être diminuée ou arrêtée progressivement s'il est possible de le faire. Il est raisonnable d'envisager une rotation des opioïdes ou l'utilisation d'une stratégie thérapeutique sans recours aux opioïdes pour le soulagement de la douleur. À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement bien établi de l'HIO.

Considérations périopératoires

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration avant une intervention chirurgicale pour la prise en charge de la douleur postopératoire).

Dans le cas d'une chordotomie programmée ou d'autres interventions visant à soulager la douleur, les patients ne doivent pas être traités par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal pendant au moins 24 heures avant l'intervention, et BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doit pas être utilisé dans la période qui suit immédiatement l'intervention.

Les médecins doivent individualiser le traitement et passer des analgésiques par voie parentérale aux analgésiques par voie orale au besoin. Ensuite, s'il faut poursuivre le traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal après la période postopératoire, une nouvelle posologie doit être administrée conformément au nouveau degré de soulagement de la douleur recherché. Le risque de sevrage chez les patients qui tolèrent les opioïdes doit être traité conformément aux indications cliniques.

L'administration d'analgésiques dans la période périopératoire doit être prise en charge par des professionnels de la santé possédant la formation et l'expérience nécessaires (p. ex. par un anesthésiste).

Le tartrate de butorphanol et les autres opioïdes de type morphine diminuent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une chirurgie intra-abdominale pour laquelle on a administré des analgésiques opioïdes. Il convient de surveiller de près les patients qui reçoivent des opioïdes en période postopératoire pour déceler toute diminution de la motilité intestinale. Un traitement symptomatique standard doit être mis en place.

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doit pas être utilisé au début de la période postopératoire (12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale), à moins que le patient soit ambulatoire et que sa fonction gastro-intestinale soit normale.

Fonction rénale

Patients atteints d'insuffisance rénale : L'insuffisance rénale exige de modifier le schéma posologique. Se reporter à [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#), [Ajustement ou réduction de la dose](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

L'utilisation à long terme d'opioïdes peut être associée à l'infertilité. Se reporter à [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).

- **Fonction**

L'utilisation à long terme des opioïdes peut être associée à une baisse des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes tels qu'une faible libido ou la dysérection. Se reporter à [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).

- **Risque tératogène**

Se reporter à la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Les études sur la reproduction chez la souris, le rat et le lapin pendant l'organogenèse n'ont pas révélé de risque tératogène du butorphanol. La fréquence de la mortalité était plus élevée chez des rates gravides traitées par voie sous-cutanée par du butorphanol à 1 mg/kg (5,9 mg/m²) que chez les témoins. Le butorphanol administré par voie orale à 30 mg/kg (5,1 mg/m²) et 60 mg/kg (10,2 mg/m²) a également donné lieu à une incidence plus élevée des pertes après implantation chez le lapin. Se reporter à [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#).

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire: On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, associée à l'utilisation d'opioïdes, même aux doses recommandées. La dépression respiratoire causée par l'utilisation d'opioïdes, si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, pourrait entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation étroite du patient, des mesures de soutien et l'utilisation

d'antagonistes opioïdes. Se reporter à [5 SURDOSE](#). La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) résultant de la dépression respiratoire induite par les opioïdes peut exacerber les effets sédatifs des opioïdes. Le tartrate de butorphanol doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est nettement réduite, qui présentent une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie. Se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Une dépression respiratoire grave, mettant la vie en danger ou mortelle peut se manifester à tout moment lors de l'utilisation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, mais le risque est le plus grand lors de l'instauration du traitement ou après une augmentation de dose. On doit surveiller de près les signes de dépression respiratoire chez les patients, en particulier au cours des 24 à 72 premières heures suivant l'instauration du traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et après des augmentations de dose.

La dépression respiratoire pouvant mettre la vie en danger est plus susceptible de survenir chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire, Patients âgés, cachectiques ou affaiblis](#). Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel de respecter la posologie et l'ajustement posologique recommandés pour BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. La surestimation de la dose de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal lors de la conversion de patients prenant un autre produit opioïde peut entraîner une surdose mortelle avec la première dose.

L'exposition accidentelle à BUTORPHANOL en vaporisateur nasal (même d'une seule dose), en particulier chez les enfants, peut entraîner une dépression respiratoire et la mort en raison d'une surdose de butorphanol. Chez ces patients, on doit envisager l'emploi d'analgésiques non opioïdes, si possible. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Groupes présentant un risque particulier; 4.1 Considérations posologiques, Personnes âgées](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la dose](#).

On doit éduquer les patients et les aidants sur la façon de reconnaître une dépression respiratoire et d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence en cas de surdose connue ou soupçonnée.

Patients atteints de maladie pulmonaire chronique : On doit surveiller les signes de dépression respiratoire chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire et chez les patients dont la réserve respiratoire est nettement réduite, qui présentent une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, en particulier lors de l'instauration du traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et de l'ajustement posologique, car chez ces patients, BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, même aux doses thérapeutiques habituelles, risque de diminuer la stimulation respiratoire au point d'entraîner une apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. L'utilisation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, présentant une maladie obstructive des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Apnée du sommeil : Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, comme des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris l'hypoxie liée au sommeil). Le risque d'ACS augmente de façon proportionnelle à la dose d'opioïde utilisée. Il faut évaluer les patients de façon continue pour détecter l'apparition d'une nouvelle apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil existante. Chez ces patients, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement opioïde, le cas échéant, en utilisant les meilleures pratiques pour réduire progressivement la dose d'opioïdes (voir [ajouter les hyperliens vers [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#); [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la dose](#)]).

Patients âgés, cachectiques ou affaiblis : La dépression respiratoire pouvant mettre la vie en danger est plus susceptible de se produire chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis chez qui la pharmacocinétique ou la clairance sont altérées, comparativement à celles des patients plus jeunes et en meilleure santé.

Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier lors de l'instauration du traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et de l'ajustement posologique, et quand BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est administré en concomitance avec d'autres médicaments qui causent une dépression respiratoire. Chez ces patients, on doit envisager l'emploi d'analgésiques non opioïdes, si possible. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Groupes présentant un risque particulier](#); [4.1 Considérations posologiques, Personnes âgées](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la dose](#).

Conseils à offrir aux patients

Une fiche de renseignements doit être fournie aux patients au moment de leur remettre BUTORPHANOL en vaporisateur nasal.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent BUTORPHANOL en vaporisateur nasal :

1. On doit informer les patients que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris les enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles. BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit être conservé sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants.
2. On doit aviser les patients que BUTORPHANOL en vaporisateur nasal contient du tartrate de butorphanol, un médicament analgésique opioïde.
3. On doit aviser les patients que BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal sans avoir consulté un médecin.
4. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler les épisodes de douleur et les effets indésirables survenus au cours du traitement. L'individualisation de la posologie est essentielle pour une utilisation optimale de ce médicament.

5. Les patients ne doivent pas combiner BUTORPHANOL en vaporisateur nasal avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir, entraînant des lésions graves ou la mort.
6. On doit conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou prendront d'autres médicaments en association avec BUTORPHANOL en vaporisateur nasal.
7. On doit aviser les patients que, s'ils sont traités par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et qu'une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques de précipitation des symptômes de sevrage.
8. On doit avertir les patients des effets indésirables les plus fréquents qui peuvent survenir avec la prise de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et qui sont la constipation, les étourdissements, les nausées, la sédation, la transpiration et les vomissements. On doit également les aviser que si les symptômes s'aggravent, ils doivent immédiatement consulter un médecin.
9. On doit aviser les patients que BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut causer de la somnolence, des étourdissements, ainsi qu'une déficience des capacités mentales ou physiques nécessaires pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (p. ex. conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine). On doit conseiller aux patients qui commencent à prendre BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner de machine, à moins de tolérer les effets de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal.
10. On doit avertir les patients que BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est un médicament ayant un potentiel d'abus. Il faut donc le protéger contre le vol ou le mésusage.
11. On doit aviser les patients que BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
12. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer qui sont enceintes ou prévoient le devenir de consulter un médecin avant l'instauration ou la poursuite du traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas utiliser BUTORPHANOL en vaporisateur nasal.
13. On doit informer les patients du risque de dépression respiratoire pouvant mettre la vie en danger, y compris l'information selon laquelle le risque est le plus élevé au début du traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ou lors de l'augmentation de la dose, et que celle-ci peut survenir, même aux posologies recommandées.

On doit éduquer les patients et les aidants sur la façon de reconnaître une dépression respiratoire et insister sur l'importance d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence en cas de surdose connue ou soupçonnée.

14. On doit aviser les patients que les opioïdes pourraient causer une affection rare, mais pouvant mettre la vie en danger, qui résulte de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques. On doit avertir les patients des symptômes du syndrome sérotoninergique et les inviter à consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de symptômes. On doit aviser les patients d'informer leur professionnel de la santé s'ils prennent ou prévoient de prendre des médicaments sérotoninergiques.
15. On doit aviser les patients que les opioïdes peuvent causer une insuffisance surrénalienne, une affection pouvant mettre la vie en danger. L'insuffisance surrénalienne peut être accompagnée de signes et symptômes non spécifiques, comme des nausées, des vomissements, une anorexie, de la fatigue, une faiblesse, des étourdissements et une faible tension artérielle. On doit aviser les patients de consulter un médecin s'ils présentent une pléiade de ces symptômes.
16. On doit aviser les patients que des cas d'anaphylaxie ont été signalés avec des ingrédients contenus dans BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. On doit aviser les patients de la façon de reconnaître cette réaction et quand consulter un médecin.
17. Les patients doivent être informés que le vaporisateur nasal BUTORPHANOL peut provoquer des convulsions s'ils présentent un risque de convulsions ou s'ils sont épileptiques. Les patients doivent être avisés de ne pas prendre le vaporisateur nasal BUTORPHANOL s'ils présentent des troubles épileptiques. Les patients doivent être avisés d'arrêter de prendre BUTORPHANOL en vaporisateur nasal s'ils ont une crise d'épilepsie pendant le traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et de consulter immédiatement un médecin.
18. On doit aviser les patients de mettre au rebut BUTORPHANOL en vaporisateur nasal en dévissant le bouchon, en rinçant la bouteille et en déposant les différentes pièces dans un contenant à déchets.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal traverse la barrière placentaire et est contre-indiqué pendant la grossesse ou pendant le travail et l'accouchement. Se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées sur le butorphanol administré à des femmes enceintes avant 37 semaines de gestation. L'administration du tartrate de butorphanol à des femmes en âge de procréer exige d'évaluer les bienfaits attendus du médicament par rapport au risque possible auquel s'exposent la mère et le fœtus.

Les femmes enceintes sous opioïdes ne doivent pas arrêter leur médicament soudainement, car cela peut entraîner une complication de la grossesse, notamment une fausse couche ou une mortinaissance. La diminution de la dose doit se faire lentement et sous supervision médicale

afin d'éviter des événements indésirables graves pour le fœtus.

Travail ou accouchement

Les opioïdes traversent le placenta et pourraient provoquer une dépression respiratoire et des effets psycho-physiologiques chez les nouveau-nés. Un antagoniste opioïde, comme la naloxone, doit être accessible pour l'annulation d'une dépression respiratoire induite par les opioïdes chez le nouveau-né. L'utilisation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal n'est pas recommandée chez les femmes enceintes pendant ou immédiatement avant le travail si d'autres techniques analgésiques sont plus appropriées. Les analgésiques opioïdes, y compris BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, peuvent prolonger le travail par des actions qui réduisent temporairement la force, la durée et la fréquence des contractions utérines. Toutefois, cet effet n'est pas constant et peut être réduit par une augmentation de la vitesse de dilatation du col de l'utérus, laquelle tend à raccourcir le travail. On doit surveiller les nouveau-nés exposés à des analgésiques opioïdes afin de déceler les signes de sédation excessive et de dépression respiratoire.

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) des opioïdes

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est contre-indiqué chez les femmes enceintes pendant la grossesse, ou pendant le travail et l'accouchement (se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation prolongée d'opioïdes chez la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez les adultes, le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes pourrait mettre la vie du nouveau-né en danger. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Dépendance/Tolérance](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbé, des cris perçants, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, de la date et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né. Les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler les signes de syndrome de sevrage néonatal des opioïdes et de les prendre en charge en conséquence. On doit aviser les femmes enceintes utilisant des opioïdes pendant une période prolongée du risque de syndrome de sevrage néonatal des opioïdes et s'assurer qu'un traitement approprié sera disponible.

7.1.2 Allaitement

Puisque les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent et pendant le travail et l'accouchement (se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Une dépression respiratoire mettant la vie en danger peut se produire chez le nouveau-né si des opioïdes sont administrés à la mère. Il faut que la naloxone, un médicament qui antagonise les

effets des opioïdes, soit facilement accessible si on se sert de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal auprès de cette population.

Aucune expérience clinique ne fait état de l'emploi du tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal chez des mères qui allaitent. Il faut tenir compte du risque de biodisponibilité du médicament pharmacologiquement actif chez le nourrisson allaité. Le tartrate de butorphanol administré par voie intraveineuse ou intramusculaire est excrété en faible concentration dans le lait maternel, mais la signification clinique de ce résultat n'a pas été évaluée de manière systématique.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés (65 ans ou plus) pourraient présenter une sensibilité accrue à BUTORPHANOL en vaporisateur nasal.

La demi-vie moyenne du tartrate de butorphanol augmente à 6 heures chez les patients de plus de 65 ans. [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#). En plus de leur capacité moindre à éliminer le butorphanol, les patients âgés pourraient être plus sensibles à ses effets secondaires, en particulier les étourdissements. Se reporter à [4.1 Considérations posologiques, Personnes âgées](#).

Lors d'études cliniques sur BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, les patients âgés présentaient une fréquence accrue de céphalées, d'étourdissements, de somnolence, de vertiges, de constipation, de nausées ou de vomissements et de congestion nasale comparativement aux patients plus jeunes. Les données sur l'efficacité sont insuffisantes pour les patients âgés de ≥ 65 ans pour pouvoir déterminer si la réponse au traitement chez ce type de patients diffère de celle observée chez les patients plus jeunes.

En général, on doit prescrire une dose initiale de 1 mg de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal aux patients gériatriques, et il doit s'écouler de 90 à 120 minutes avant l'administration d'une seconde dose de 1 mg, au besoin.

En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique et être ajustée progressivement en raison de la plus grande fréquence de baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux dans cette population. Se reporter à [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la dose](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#).

On sait que ce médicament est excrété en grande partie par les reins, et le risque d'effets indésirables à ce médicament pourrait être plus élevé chez les patients présentant une dysfonction rénale. Étant donné que les patients plus âgés risquent davantage de présenter une

telle dysfonction, la dose du médicament devra être déterminée avec prudence, et il serait utile de surveiller la fonction rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal (tartrate de butorphanol) sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes et correspondent à un prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux risques associés aux opioïdes comprennent la dépression respiratoire et du système nerveux central et, à un degré moindre, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets indésirables observés le plus souvent avec BUTORPHANOL en vaporisateur nasal sont les suivants :

Effets indésirables fréquents

Lors de tous les essais cliniques contrôlés et non contrôlés sur le traitement à court terme (799 patients exposés au tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal), les effets indésirables observés le plus souvent (fréquence d'au moins 10 %), quel que soit leur lien de causalité avec le tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal, étaient : endormissement (35 %), somnolence (17 %), étourdissements (25 %) et nausées et vomissements (11 %). Les effets indésirables semblaient liés à la dose. Ces effets sont également survenus plus souvent chez les patients ayant reçu le tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal pour le traitement de la migraine. Dans presque tous les cas, le type et la fréquence des effets secondaires étaient ceux prévus avec un analgésique opioïde puissant; aucune toxicité imprévue ou inhabituelle n'a été rapportée.

Effets indésirables graves

Durant les essais cliniques contrôlés et non contrôlés sur le traitement à court terme menés auprès de 799 patients exposés au tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal, les effets indésirables suivants, quel que soit leur lien de causalité (incidence entre parenthèses) avec le médicament, ont été considérés comme graves chez plus de 1 % des patients : endormissement et somnolence (7,7 %), étourdissements (4,4 %), nausées et vomissements (3,4 %) et confusion (1 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se peut que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne correspondent pas aux taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Études cliniques contrôlées

Dans le tableau suivant, les fréquences des effets indésirables (> 3 %) du tartrate de

butorphanol en vaporisateur nasal proviennent d'essais contrôlés par placebo (N = 662) menés au sein d'une variété de modèles postopératoires de la douleur, à des doses de 1 ou 2 mg, et de deux essais contrôlés par placebo portant sur le traitement de la douleur migraineuse, à des doses de 2 à 3 mg.

Tableau 3 – Sommaire des effets indésirables survenus chez des patients traités par le tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal ou un placebo dans le cadre d'essais sur la douleur postopératoire et la migraine

(* Seuls les effets indésirables signalés par > 3 % des patients traités par le tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal à la dose spécifiée ont été inclus)

	Essais sur la douleur migraineuse (% de patients)				Douleur postopératoire (% de patients)			
	Tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal			Placebo n = 78	Tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal			Placebo n = 156
	1 + 1 mg n = 32	2 mg n = 33	2 + 1 mg n = 16		1 mg n = 128	1 + 1 mg n = 70	2 mg n = 149	
Troubles cardiaques								
Palpitations	6	--	--	--				
Troubles de l'oreille et du labyrinthe								
Trouble de l'oreille	--	6	--	--	--	--	--	--
Perte d'audition	--	--	6	--	--	--	--	--
Troubles de l'œil								
Vision trouble	12	9	12	1	--	--	--	--
Diplopie	6	--	--	--	--	--	--	--
Troubles gastro- intestinaux								
Sécheresse de la bouche	6	21	12	--				
Nausées/vomissements	22	61	37	4				
Goût désagréable	12	9	6	--	--	--	--	--

	Essais sur la douleur migraineuse (% de patients)				Douleur postopératoire (% de patients)			
	Tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal			Placebo n = 78	Tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal			Placebo n = 156
	1 + 1 m g n = 32	2 mg n = 33	2 + 1 mg n = 16		1 mg n = 128	1 + 1 mg n = 70	2 mg n = 149	
Troubles généraux et réactions au point d'administration								
Douleur	--	6	--	1				
Sensation de chaleur	6	12	6	3	--	--	5	1
Douleur dans la poitrine	--	6	--	--	--	--		
Soif	--	-	6				8	1
Asthénie	9	18	6	3				
Frissons	--	6	--	3				
Troubles du métabolisme								
Augmentation de l'appétit	--	6	--	--				
Troubles du système nerveux								
Sensations anormales	6	12	6	--				
Étourdissements	50	85	75	10	23	6	25	1
Somnolence	41	51	50	5	26	33	40	16
Céphalées					4	4	--	3
Incoordination		6	--	--				
Parésie	--	15	6	--				
Paresthésie	6	21	--	--				
Somnolence					23	36	39	12
Vertige	9	6	--	1				
Syncope	--	9	--	--				

	Essais sur la douleur migraineuse (% de patients)				Douleur postopératoire (% de patients)			
	Tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal			Placebo n = 78	Tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal			Placebo n = 156
	1 + 1 mg n = 32	2 mg n = 33	2 + 1 mg n = 16		1 mg n = 128	1 + 1 mg n = 70	2 mg n = 149	
Troubles psychiatriques								
Pensées anormales	--	6	--	--				
Anxiété	--	6	--	--				
Confusion	9	24	6	--	--	6	--	--
Euphorie	--	3	6	--				
Nervosité	16	9	6	--				
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Épistaxis	--	6	6	1				
Irritation nasale								
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Prurit	6	12	6	--				
Transpiration	6	30	19	--	--	4	--	1
Troubles vasculaires								
Vasodilatation	6	--	6	1				

Sédation : La sédation est un effet secondaire courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes qui n'ont jamais pris d'opioïdes. La sédation pourrait notamment s'expliquer, du moins en partie, par le fait que les patients ont souvent besoin de récupérer d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, ne nécessiteront pas de traitement autre que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et d'autres causes doivent être examinées. Certaines des causes possibles sont les suivantes : médicament ayant un effet dépressur sur le SNC administré en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, celle-ci pourra de nouveau être augmentée, avec précaution, après trois ou quatre jours, s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être attribuables à une

hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent s'atténuer lorsque le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : La nausée est un effet indésirable courant en début de traitement par des analgésiques opioïdes, et l'on croit qu'elle est induite par l'activation d'une zone de déclenchement des chimiorécepteurs, par la stimulation de l'appareil vestibulaire et par une vidange gastrique plus lente. La prévalence des nausées diminue lors d'un traitement continu par les analgésiques opioïdes. Quand on instaure un traitement par un opioïde en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes de nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à la réduction de la dose peuvent être causées par une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comprenant l'anorexie, la sensation de satiété précoce, les vomissements et le ballonnement abdominal. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients qui prennent des opioïdes de façon régulière éprouvent des problèmes de constipation. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou alitées, un fécalome peut en résulter. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement prolongé par opioïdes. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et d'autres moyens appropriés doivent être 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.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants se manifestent moins fréquemment (< 1 %) avec les analgésiques opioïdes et comprennent ceux signalés lors des essais cliniques portant sur BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, qu'ils soient ou non liés à l'emploi du tartrate de butorphanol.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Rare : pétéchies.

Troubles cardiaques : Rares : tachycardie, arythmie.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Rares : hyperacousie, douleur auriculaire, acouphènes.

Troubles de l'œil : Rares : trouble visuel, photophobie, douleur oculaire, trouble oculaire.

Troubles gastro-intestinaux : Rares : pharyngite, douleur à l'estomac, douleur abdominale, dysphagie, flatulence, perte du goût.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Rares : sensation de froid, fièvre, œdème, démarche anormale.

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : Rares : blessure accidentelle, intoxication.

Épreuves de laboratoire : Rares : augmentation de la tension artérielle.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Rares : relâchement musculaire, douleur aux jambes, dorsalgie, spasmes.

Troubles du système nerveux : Rares : dysarthrie, ataxie, tremblements, stupeur, hyperesthésie, retard moteur, imagination vive, mouvements involontaires anormaux, mouvements ralentis.

Troubles mentaux : Rares : hallucinations, sensation de calme, insomnie, déréalisation, rêves anormaux agitation, libido augmentée.

Troubles rénaux et urinaires : Rares : problèmes de miction.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Rares : dyspnée, toux, hypoventilation, trouble respiratoire, congestion sinusale, congestion nasale, symptômes nasaux, douleur nasale.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Rares : éruption cutanée, érythème.

Troubles vasculaires : Fréquents : hypotension.

Rares : hypertension, pâleur.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après approbation de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Syndrome sérotoninergique : Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection pouvant mettre la vie en danger, ont été signalés lors de l'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments sérotoninergiques.

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, plus souvent après avoir été utilisés pendant plus d'un mois.

Anaphylaxie : Des cas d'anaphylaxie ont été signalés avec les ingrédients contenus dans le tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal.

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée des opioïdes peut avoir une influence sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et entraîner un déficit androgénique qui peut se manifester par une baisse de la libido, l'impuissance, la dysfonction érectile, l'aménorrhée ou l'infertilité. Le lien de causalité des opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu parce que les divers facteurs de stress médicaux, physiques, liés au mode de vie et psychologiques qui sont susceptibles d'influer sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été déterminés de façon adéquate dans le cadre des études menées jusqu'à présent. Les patients présentant les symptômes de déficit androgénique doivent subir des épreuves de laboratoire.

Les effets indésirables suivants sont aussi apparus chez moins de 1 % des patients lors des essais menés à court terme sur le butorphanol et dans le cadre de la pharmacovigilance.

Troubles cardiaques : tachycardie.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique.

Troubles du système nerveux : convulsions, effet d'une dose excessive du médicament lié à des difficultés transitoires à parler ou à effectuer des mouvements réfléchis.

Troubles mentaux : dépendance au médicament.

Troubles vasculaires : hypertension.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'emploi concomitant de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal avec des dépresseurs du système nerveux central (p. ex. alcool, barbituriques, tranquillisants et antihistaminiques) peut entraîner des effets dépresseurs cumulatifs sur le système nerveux central, dont un risque accru de dépression respiratoire.
- On ne sait pas si les effets du BUTORPHANOL en vaporisateur nasal sont altérés par les médicaments concomitants qui modifient le métabolisme hépatique des médicaments (érythromycine, théophylline, etc.), mais les médecins devraient être à l'affût de la possible nécessité de prolonger les intervalles entre les doses.
- BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est contre-indiqué avec des IMAO, car ces derniers ont été associés à des réactions indésirables graves et parfois mortelles chez certaines personnes vulnérables lorsqu'ils ont été administrés avec la mépéridine et d'autres analgésiques narcotiques (se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- L'utilisation concomitante de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal avec un inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de butorphanol, ce qui pourrait accroître ou prolonger les effets indésirables et causer une dépression respiratoire potentiellement mortelle. De plus, l'arrêt du traitement concomitant par un inducteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de butorphanol. (se [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Interactions avec le cytochrome P450 3A4 et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante ou à l'arrêt d'inhibiteurs et d'inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450](#)]).

9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients qui utilisent BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doivent pas consommer d'alcool, car cela pourrait augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

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

En raison des effets pharmacologiques additifs, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques, gabapentine, prégabaline, baclofène, et alcool) et de bêtabloquants augmente le risque d'hypotension, de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès.

Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées. Limiter les doses et les durées de traitement au minimum requis. Il faut surveiller les patients de près pour déceler des signes de dépression respiratoire et de sédation. Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \(y compris les benzodiazépines et l'alcool\)](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines, Déficience psychomotrice](#). Les patients qui utilisent BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doivent pas consommer d'alcool, car cela pourrait augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux.

Interaction avec des agents sérotoninergiques : BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, lorsqu'il est administré en concomitance avec :

- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est contre-indiqué chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement) (se reporter à [2 CONTRE-INDICATIONS](#));
- des précurseurs de la sérotonine (comme la L-tryptophane ou l'oxitriptan). BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doit pas être utilisé avec les précurseurs de la sérotonine;
- d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, mirtazapine, trazodone, tramadol). BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques;
- un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline.
- des antagonistes des récepteurs 5-HT₃;
- certains relaxants musculaires (cyclobenzaprine, métaxalone).

(Se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique](#))

Si une utilisation concomitante est nécessaire, surveiller attentivement le patient, particulièrement lors de l'instauration du traitement et de l'ajustement de la dose. Si l'on soupçonne un syndrome sérotoninergique, il faut arrêter le traitement par tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal.

Inhibiteurs de la CYP3A4 Interactions : On ne sait pas si les effets du BUTORPHANOL en vaporisateur nasal sont altérés par les médicaments concomitants qui modifient le métabolisme hépatique des médicaments (inhibiteurs ou inducteurs du CYP 450), p. ex.,

érythromycine et théophylline, mais les médecins devraient être à l'affût de la possible nécessité de réduire la dose de départ et de prolonger les intervalles entre les doses.

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 4 – Autres interactions médicament-médicament possibles ou établies

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine	EC	↔ cimétidine	Lors d'une étude menée auprès de 16 hommes volontaires en bonne santé, les concentrations plasmatiques d'une dose de 1 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal (q.i.d. pendant 4 jours) n'ont pas été affectées lorsque ce médicament a été administré avec la cimétidine (300 mg q.i.d. pendant 4 jours). En revanche, la pharmacocinétique de la cimétidine (300 mg q.i.d. pendant 4 jours) n'a pas été affectée lorsque le tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal (1 mg q.i.d.) a été administré en concomitance pendant quatre jours.
Oxymétazoline	EC	↓ C _{max} , ↑ T _{max} et ↔ biodisponibilité du butorphanol	L'administration d'une seule dose de 2 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal à 18 sujets atteints de rhinite allergique a entraîné une plus grande C _{max} et une T _{max} plus courte, comparativement aux sujets sains, mais les biodisponibilités étaient similaires. Lorsque ces 18 sujets ont été traités au préalable par l'oxymétazoline, un vasoconstricteur nasal, la biodisponibilité du butorphanol n'a pas été affectée, mais la C _{max} a diminué et la T _{max} a augmenté à des valeurs similaires à celles observées chez des sujets en bonne santé.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Sumatriptan	EC	↔ sumatriptan	On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique significative entre le tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal (1 mg) et le sumatriptan (6 mg s.c.) lors d'un essai clinique portant sur une dose unique, mené auprès de 24 volontaires en bonne santé. Cependant, l'innocuité et l'efficacité du tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal n'ont pas été établies dans le traitement de la douleur migraineuse réfractaire au sumatriptan. Toutefois, il est à noter que les deux produits sont capables de produire des augmentations transitoires de la tension artérielle. Utiliser avec prudence en raison d'un risque accru de syndrome sérotoninergique.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit être utilisé avec prudence en association avec le millepertuis en raison du risque de syndrome sérotoninergique.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le butorphanol agit comme agoniste des récepteurs kappa-opioïdes et comme agoniste-antagoniste mixte des récepteurs mu opioïdes dans le système nerveux central, ce qui a pour effet de modifier la perception de la douleur. Le médicament agirait aux sites de la substance grise périventriculaire et péri-épendymaire du mésencéphale, ainsi qu'à des sites de la moelle épinière.

10.2 Pharmacodynamie

Suivant l'administration intranasale du tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal, l'analgésie se produit dans les 15 à 30 minutes, et l'activité analgésique maximale se produit généralement en une à deux heures. La durée de l'analgésie varie selon le modèle de douleur, mais elle est généralement de trois à six heures avec des doses de 1 à 2 mg par voie intranasale.

Système nerveux central

Le tartrate de butorphanol produit une dépression respiratoire par action directe sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire fait intervenir à la fois une diminution de la réactivité des centres du tronc cérébral, des augmentations de la pression partielle du CO₂ et de la stimulation électrique. L'action agoniste du butorphanol, y compris la dépression respiratoire, peut être neutralisée par la naloxone.

L'activité analgésique de 2 mg de tartrate de butorphanol administré par voie parentérale est environ équivalente à celle de 10 mg de sulfate de morphine, de 80 mg de chlorhydrate de mépéridine ou de 40 mg de pentazocine. Chez des volontaires sains, les mêmes doses de ces médicaments ont produit une dépression respiratoire quasi équivalente. Contrairement à la morphine ou à la mépéridine, le butorphanol entraîne une dépression respiratoire à raison d'un intervalle posologique limité et atteint un effet plateau à environ 4 mg. L'ampleur de la dépression respiratoire obtenue avec 4 mg de butorphanol n'est pas considérablement accrue, mais la durée de cette dépression semble être liée à la dose. Les fréquences respiratoires ont été surveillées dans le cadre d'études cliniques contrôlées utilisant des doses thérapeutiques de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal, et aucun effet indésirable n'a été observé. La dépression respiratoire observée après l'administration de butorphanol par n'importe quelle voie est neutralisée avec un traitement par la naloxone, un antagoniste opioïde spécifique. Se reporter à [5 SURDOSE](#).

Le tartrate de butorphanol possède un effet sédatif marqué lié à la dose; il convient de tenir compte de cette propriété avant l'application clinique de ce médicament. Se reporter à [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS, Neurologic, Risks from concomitant use with Benzodiazepines or other CNS Depressants](#) and [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS, Neurologic](#).

Comme les autres agonistes-antagonistes mixtes dotés d'une affinité élevée envers les récepteurs kappa, le butorphanol a produit des effets psychotomimétiques désagréables chez certains sujets.

Le tartrate de butorphanol entraîne une dépression du réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent se produire avec des doses inférieures à celles requises habituellement pour une analgésie.

Le tartrate de butorphanol cause un myosis, même dans une obscurité totale. Des micropupilles sont un signe de surdose d'opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex. les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent donner lieu à des observations similaires). Au lieu d'un myosis, on peut observer une mydriase marquée avec une hypoxie en cas de surdosage de tartrate de butorphanol.

Le butorphanol a produit des myosis chez le chien et l'humain, mais cet effet a atteint un plateau sans que le lien dose-réponse soit bien défini comme c'est le cas avec la morphine.

Le risque d'utilisation abusive du tartrate de butorphanol a été observé chez les animaux. La dépendance physique directe a été démontrée avec de faibles doses chez la souris; la précipitation du sevrage s'est produite chez des souris dépendantes à la morphine avec des doses élevées (9 à 80 mg/kg, par voie s.c.).

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses :

Le tartrate de butorphanol entraîne une réduction de la motilité associée à une augmentation de la tonicité des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon diminuent, tandis que la tonicité peut augmenter au point de provoquer des spasmes entraînant la constipation. D'autres effets induits par les opioïdes peuvent comprendre une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et des hausses transitoires du taux d'amylase sérique.

Système cardiovasculaire :

Le tartrate de butorphanol peut produire une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique associée. La libération d'histamine ou la vasodilatation périphérique se manifestent par un prurit, des bouffées vasomotrices, les yeux rouges, une hyperhidrose ou une hypotension orthostatique.

Après l'administration intraveineuse de butorphanol, les changements hémodynamiques sont similaires à ceux produits par la pentazocine. Ceux-ci incluent l'augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire, de la pression capillaire pulmonaire, du volume télédiastolique du ventricule gauche, de la pression artérielle systémique et de la résistance vasculaire pulmonaire. Bien que ces changements soient inférieurs à ceux observés avec la pentazocine, ils sont néanmoins tels qu'ils augmentent l'effort du cœur, notamment dans le circuit pulmonaire.

Système endocrinien :

Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Des signes et des symptômes cliniques pourraient se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Système immunitaire :

Les études *in vitro* et les études sur les animaux indiquent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (y compris les délais d'absorption et les pics plasmatiques) d'une dose administrée par vaporisateur nasal et celle d'une dose intramusculaire de tartrate de butorphanol sont similaires. De plus, après la phase initiale d'absorption, la pharmacocinétique d'une dose en vaporisateur nasal est similaire à celle d'une dose intraveineuse.

Chez l'humain, suivant l'administration intraveineuse de 1 mg et l'administration intramusculaire de 2 mg de tartrate de butorphanol marqué au tritium, une moyenne de 50 % de la radioactivité a été excrétée dans les urines après 24 heures, et de 72 % après 96 heures; environ 11 % de la dose intraveineuse et 15 % de la dose intramusculaire a été retrouvée dans les selles après 104 heures.

Les volumes apparents de distribution du butorphanol et son principal métabolite sont faibles, ce qui réduit au minimum le risque d'accumulation tissulaire du médicament après son administration prolongée.

Les éliminations du butorphanol et de l'hydroxybutorphanol sont les suivantes :

Tableau 5 :

	Administration i.m.	Administration i.v.
BUTORPHANOL		
Taux de clairance rénale	4,7 L/h	8,4 L/h
Demi-vie de la concentration plasmatique totale (4 à 8 heures)	4,9 h	3,9 h
Pic des concentrations plasmatiques	2,02 µg/L	1,80 µg/L
Aire moyenne sous la courbe (0 à 8 heures)	10,8 µg/h/L	3,4 µg/h/L
HYDROXYBUTORPHANOL		
Vitesse de biotransformation du butorphanol en hydroxybutorphanol	0,68 ± 0,02 µg/L/h	0,68 ± 0,02 µg/L/h
Demi-vie d'élimination globale	1,06 h	0,34 h
Taux de clairance rénale	15,5 L/h	11,2 L/h
Aire moyenne sous la courbe (0 à 8 heures)	5,9 µg/h/L	2,0 µg/h/L

Absorption

Suivant son administration par voie nasale, le tartrate de butorphanol est rapidement absorbé sans subir de biotransformation significative.

La demi-vie plasmatique moyenne du butorphanol est de 5,1 heures après une administration intranasale de 2 mg.

Les études pharmacocinétiques sur le butorphanol administré par voie intranasale ont permis de déterminer que les taux plasmatiques de butorphanol à l'état d'équilibre étaient proportionnels à la dose (pour des doses allant jusqu'à 4 mg toutes les 6 heures). L'état d'équilibre est obtenu en deux jours, et les concentrations plasmatiques sont d'environ 1,8 fois celles obtenues suivant la prise d'une dose unique.

Distribution :

La liaison du produit aux protéines sériques est indépendante de sa concentration dans l'intervalle obtenu dans la pratique clinique (jusqu'à 7 ng/mL) avec une fraction de liaison d'environ 80 %.

Le volume de distribution du butorphanol varie entre 305 et 901 litres; sa clairance totale va de 52 à 154 litres/heure.

Le butorphanol traverse la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme :

Le butorphanol est amplement métabolisé dans le foie; il est éliminé sous forme de métabolites oxydés et conjugués. Le métabolisme est qualitativement et quantitativement similaire, qu'il s'agisse d'une administration nasale, intraveineuse ou intramusculaire.

Élimination

Moins de 5 % d'une dose intraveineuse se retrouve dans l'urine sous forme de médicament inchangé. Compte tenu du métabolisme de premier passage important, la biodisponibilité du butorphanol oral est inférieure à 10 %.

L'hydroxybutorphanol est le principal métabolite urinaire du butorphanol (49 % de la dose); de petites quantités de norbutorphanol (< 5 %) sont aussi excrétées dans l'urine. L'activité analgésique de ces deux métabolites n'a pas été déterminée chez l'humain.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (< 18 ans) :** N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.
- **Personnes âgées :** Chez des volontaires sains, jeunes ou âgés, les pics plasmatiques se produisent environ une demi-heure après l'administration nasale. Après l'administration d'une dose de 1 mg, les pics des concentrations plasmatiques vont d'une moyenne de 0,9 à 1,04 ng/mL (se reporter au [tableau 6](#)). La capacité d'élimination du butorphanol peut être un peu diminuée chez les sujets âgés, la demi-vie d'élimination apparente étant de 6,6 heures chez ces sujets par rapport à 4,7 heures chez des sujets plus jeunes. La biodisponibilité absolue moyenne peut être sensiblement

inférieure chez les femmes âgées (48 %) par rapport aux hommes âgés ou aux sujets plus jeunes (75 % et 69 %, respectivement).

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques moyens du tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal chez des sujets jeunes et âgés^a		
Paramètre	Sujets jeunes	Sujets âgés
T _{max} ^b (h)	0,62 (0,50 – 2,00) ^e	0,75 (0,25 – 3,00)
C _{max} ^c (ng/mL)	1,04 (0,35 – 1,97)	0,90 (1,10 – 2,68)
ASC _(inf) ^d (h•ng/mL)	4,93 (2,16 – 7,27)	5,24 (0,30 – 10,34)
Demi-vie (h)	4,7 (2,89 – 8,79)	6,6 (3,75 – 9,17)
Biodisponibilité absolue (%)	69 (44 – 113)	62 (3 – 121)
Volume de distribution ^f (L)	487 (305 – 901)	552 (305 – 737)
Clairance ^f (L/h)	98 (70 – 154)	82 (52 – 143)

^a Les sujets jeunes (n = 24) ont entre 20 et 40 ans (moyenne M/F : 25/30 ans); les sujets âgés (n = 24) ont entre 65 et 83 ans (moyenne M/F : 71 ans).

^b Délai précédant le pic plasmatique, valeurs médianes.

^c Pic des concentrations plasmatiques normalisées pour une dose de 1 mg.

^d Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps après la prise d'une dose de 1 mg.

^e (intervalle des valeurs observées.)

^f Provenant des données sur l'administration i.v.

- **Grossesse et allaitement** : Le butorphanol traverse la barrière placentaire et est donc sécrété dans le lait maternel. Se reporter à [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#).
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique et la biodisponibilité absolue d'une dose de 1 mg de tartrate de butorphanol par voie transnasale ont été étudiées auprès de 12 sujets (8 H, 4 F) atteints d'insuffisance hépatique, et chez 12 sujets sains appariés en fonction du sexe, de l'âge et du poids. Comparativement aux sujets sains, les patients atteints d'insuffisance hépatique ont présenté en moyenne une augmentation de trois fois de la t_½ et une augmentation de deux à trois fois de l'ASC. La biodisponibilité absolue était de 99 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique comparativement à 73 % chez les témoins. Toutefois, la C_{max} et la T_{max}, sont restées inchangées indépendamment des atteintes hépatiques.
- **Insuffisance rénale** : Dix-huit femmes volontaires (de 30 à 65 ans) présentant des degrés normaux ou variés d'insuffisance rénale ont reçu des doses uniques de 1 mg de butorphanol par voie intranasale. Comme cela est montré ci-dessous, la demi-vie d'élimination du butorphanol a été prolongée, et l'ASC a augmenté chez les patientes présentant une clairance de la créatinine (ClCr) réduite. Cependant, aucun effet n'a été observé sur la C_{max} ou la T_{max}.

Tableau 7 :

	ClCr (mL/min)	t_½ (h)	ASC (h•ng/mL)
Normale	> 70	5,75	4,32 (1,63)*
Insuffisance modérée	30 – 60	8,55	6,49 (1,32)
Insuffisance grave	< 30	10,48	7,41 (2,64)

* Écart-type

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit être conservé à une température ambiante comprise entre 15 °C et 30 °C.

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal doit être conservé en lieu sûr et hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après l'utilisation. Les patients ne doivent pas prendre BUTORPHANOL en vaporisateur nasal devant des enfants, car ils pourraient essayer de les imiter.

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament. Afin d'éviter l'exposition accidentelle d'autres personnes, notamment des enfants et des animaux de compagnie, les contenants de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal inutilisés ou périmés doivent être mis au rebut dès qu'ils ne sont plus nécessaires. Si un stockage temporaire est nécessaire avant la mise au rebut, le patient peut obtenir auprès d'une pharmacie un contenant hermétique à l'épreuve des enfants, comme un contenant à déchets biologiques ou un boîtier à médicaments équipé d'une serrure.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est un système de libération risquant de faire l'objet d'une exposition accidentelle par les travailleurs de la santé. Pendant le processus d'amorçage, une certaine quantité de butorphanol peut être libérée en aérosol; par conséquent, le vaporisateur à pompe doit être dirigé en direction opposée du patient ou des animaux.

L'exposition dermique accidentelle est peu susceptible d'entraîner une absorption significative du produit, et le contenu d'un flacon renversé sur la peau doit être éliminé par rinçage à l'eau froide.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

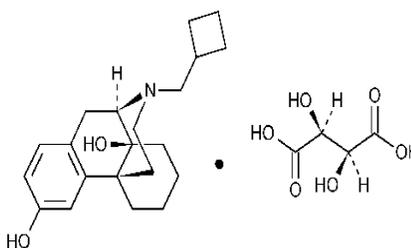
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Tartrate de butorphanol
Nom chimique :	1) Morphinan-3,14-diol, 17-(cyclobutylméthyl)-, (-), [S-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1) (sel); 2) (-)-17-(cyclobutylméthyl)morphinan-3,14-diol D-(-)-tartrate (1:1) (sel).

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{29}NO_{24} \cdot C_4H_6O_6$ et 477,56 g/mol.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre cristalline blanche et inodore. Ses solutions sont légèrement acides.
Solubilité :	Peu soluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol; insoluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther éthylique, l'acétate d'éthyle et l'hexane; soluble dans les acides dilués.
pK :	8,34
Coefficient de partage :	Le coefficient de partage dans un tampon n-octanol/aqueux du butorphanol est de 180:1 à un pH de 7,5
Point de fusion :	Entre 217 °C et 219 °C avec décomposition.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Soulagement de douleur aiguë modérée à intense

Douleur liée à la migraine

Dans le cadre de l'étude de la douleur liée à la migraine, l'efficacité analgésique de deux doses de 1 mg de tartrate de butorphanol par vaporisateur nasal espacées d'une heure a été comparée avec celle d'une dose unique de 10 mg de méthadone ou d'un placebo administré par voie intramusculaire (32 patients par groupe de traitement). L'apparition d'une analgésie importante s'est produite dans les 15 minutes suivant l'administration, qu'il s'agisse de tartrate de butorphanol par vaporisateur nasal ou de méthadone par voie intramusculaire. L'effet analgésique maximal s'est produit deux heures après l'administration, dans le cas du tartrate de butorphanol par vaporisateur nasal, et 1,5 heure après, dans le cas de la méthadone. La durée médiane du soulagement de la douleur était de six heures avec le tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal et de quatre heures avec la méthadone, comme cela a été évalué à l'aide du délai avant lequel environ la moitié des patients ont eu besoin de reprendre le médicament.

Lors de deux autres essais menés auprès de patients souffrant de migraine, une dose initiale de 2 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal suivie d'une dose additionnelle de 1 mg une heure plus tard (76 patients) a été comparée avec 75 mg de mépéridine par voie intramusculaire (24 patients) ou avec un placebo (72 patients). Le délai d'apparition de l'activité maximale et la durée d'action étaient similaires avec les deux traitements actifs, mais lors de ces deux essais, la fréquence des effets indésirables (nausées, vomissements, étourdissements) était plus élevée avec la dose initiale de 2 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal que lors de l'essai sur la dose initiale de 1 mg.

Analgésie postopératoire

L'efficacité analgésique du tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal a été étudiée dans le cadre d'études contrôlées par placebo dans le contexte de la douleur chirurgicale postopératoire (abdominale, orthopédique, gynécologique) et de la douleur postopératoire due à une césarienne. Les patients ressentaient une douleur modérée à intense au début de l'étude.

Lors de l'étude sur la chirurgie en général, une seule dose de 1 ou 2 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal (33 à 36 patients par groupe de traitement) a été comparée avec une dose unique de 37,5 ou 75 mg de mépéridine administrée par voie intramusculaire. Lors de cette étude menée à l'insu, les effets des doses inférieures de chaque médicament pouvaient être distingués de ceux des doses plus élevées. L'analgésie offerte par les doses de 1 et 2 mg de butorphanol était équivalente à celle de 37,5 et 75 mg de mépéridine, respectivement. La durée du soulagement de la douleur était de deux à trois heures avec 1 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal, et de trois à quatre heures avec 2 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal, comme cela a été évalué par le délai avant qu'environ la moitié des patients aient besoin de reprendre une autre dose.

Lors de l'étude sur la césarienne, une dose unique de 2 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal (37 patients) ou deux doses de 1 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal administrées à une heure d'intervalle (35 patients) ont été comparées avec une dose unique de 2 mg de butorphanol intraveineux (37 patients) ou de placebo (37 patients).

Le soulagement significatif de la douleur est apparu en 5 minutes avec le butorphanol par voie intraveineuse, en 15 minutes avec le tartrate de butorphanol à 2 mg en vaporisateur nasal et en 30 minutes avec les deux doses de 1 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal. Le pic des effets analgésiques était similaire avec les trois traitements par le butorphanol. La durée du soulagement de la douleur, évaluée par le délai avant qu'environ la moitié des patients aient besoin de prendre une autre dose, était de deux à trois heures avec 2 mg i.v. de butorphanol, et de quatre à cinq heures avec 2 mg de tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal administrés soit en dose unique, soit en deux doses de 1 mg espacées d'une heure.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Tableau 8 : Études de toxicité aiguë à dose unique

Espèce/souche	Sexe/n ^{bre} par Groupe	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris Swiss-Webster	Mâles 10	Orale	319, 402, 506, 638	395
Souris Swiss-Webster	Femelles 10 ou 20	Orale	319, 402, 506, 568, 638	527
Souris Carworth Farms	Mâles 10	i.v.	31,6; 39,8; 44,7; 50,1	40,1 (36,0 à 43,6)
Souris Carworth Farms	Femelles 10	i.v.	39,8; 44,7; 63,1; 79,4	56,7 (42,2 à 85,6)
Souris Carworth Farms	Mâles 10	s.c.	251, 282, 316, 355	299 (257 à 347)
Souris Carworth Farms	Femelles 10	s.c.	398, 447, 501	432 (326 à 482)
Rat Long Evans	Mâles 10	Orale	568, 638, 675, 715, 802	756
Rat Long Evans	Femelles 10	Orale	451, 506, 568, 600, 675	570

Espèce/souche	Sexe/n ^{bre} par Groupe	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)
Chien Beagle	Mâles/femelles Mâles/femelles 2 M, 2 F par groupe	i.v.	5, 10, 15, 20	10 à 15
Chien Beagle	Mâles/femelles 2 mâles, 2 femelles par groupe	i.m.	15, 20, 25, 30	23,4 (17,2 à 29,3)
Macaque rhésus	2 mâles 2 femelles	Orale	50	> 50

Dans l'ensemble, les signes de toxicité étaient l'ataxie, les tremblements musculaires, la nervosité, la diminution des activités et les convulsions. Les études toxicologiques portant sur des doses importantes uniques ont révélé un rapport thérapeutique sûr du tartrate de butorphanol chez les animaux comparativement à la dose unique maximale habituelle chez l'homme qui est de 0,04 mg de tartrate de butorphanol/kg/jour administré par voie intraveineuse, et de 0,2 mg/kg/jour administré par voie intranasale.

Toxicité subaiguë

Tableau 9 : Études de toxicité subaiguë des doses

Espèce/lignée (nombre utilisé)	Voie d'administration	Durée	Posologie	Observations après le traitement
Rat Sprague-Dawley (10 M, 10 F par dose)	Intranasale	2 semaines	0; 0,4 et 0,8 mg/jour	Diminution des poids moyens absolus et relatifs des ovaires chez les femelles ayant reçu 0,8 mg/jour. La dose de 0,4 mg/jour est considérée comme n'ayant aucun effet.
Rat Sprague-Dawley (10 M, 10 F par dose)	Intranasale	4 semaines	0,2 et 4 mg/jour	Hyperactivité et fréquences de l'alopecie dans tous les groupes traités. Diminution du gain de poids dans les deux groupes de mâles traités. Diminution minimale des taux sériques d'albumine chez les femelles ayant reçu 2 et 4 mg/jour, et chez les mâles ayant reçu 4 mg/jour. Légère augmentation de la déshydrogénase lactique chez les mâles ayant reçu 4 mg/jour.

Espèce/lignée (nombre utilisé)	Voie d'administration	Durée	Posologie	Observations après le traitement
CHIEN Beagle (3 M, 3 F par dose)	Intranasale	2 semaines	0,2 et 4 mg/jour	Perte de poids corporel moyenne avec les deux doses après une semaine de traitement. Diminution de la consommation d'aliments dans le groupe de femelles qui a reçu 4 mg/jour après une semaine de traitement.
CHIEN Beagle (3 M, 3 F par dose)	Intranasale	4 semaines	0,8 et 16 mg/kg	Observations d'hypoactivité, d'ataxie, de tremblements, de salivation, d'altération de la démarche, d'émèse ou de diarrhée avec toutes les doses. Perte de poids corporel moyenne et diminution de la consommation d'aliments dans tous les groupes après une semaine de traitement.
MACAQUE rhésus (1 M, 1 F par dose)	Orale	4 semaines	Dose de 5 (pendant 8 jours) augmentée à 10, 40 et 80 mg/kg/jour	Mâle (jour 29) et femelle (jour 3) ayant reçu 80 mg/kg/jour et retrouvés morts. Passivité et épisodes d'effondrement à 40 et 80 mg/kg/jour. Légères pertes de poids corporel et diminution de la consommation d'aliments aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour. Augmentation des taux d'alanine et d'aspartate transaminase ainsi que de leucine amino-peptidase chez un singe qui a reçu 40 mg/kg/jour, mais aucun changement hépatique microscopique quelle que soit la dose. On a établi que la dose de 5 à 10 mg/kg/jour était sans effet.

Toxicité liée aux doses répétées

Des études portant sur des doses multiples de 0,1, 0,5 et 1,0 mg/kg (base de butorphanol), d'une durée de 13 semaines, ont révélé un cas de péricholangite et d'hyperplasie légère des canaux biliaires associé à des augmentations des taux sériques de transaminase et de phosphatase alcaline touchant 2 chiens sur les 10 ayant reçu la dose élevée. Une fréquence élevée de lésions spontanées similaires avait déjà été signalée au sein de cette colonie de chiens.

Les études d'une durée de deux semaines, menées auprès de macaques rhésus sur l'administration intraveineuse de doses de 0,15, 0,75 et 1,5 mg/kg (base de butorphanol) et sur l'administration intramusculaire de doses quotidiennes de 0,5 et 1,0 mg/kg (base de butorphanol) pendant six mois n'ont révélé aucune péricholangite ni hyperplasie des canaux biliaires, ni autre toxicité des organes qui serait liée au médicament.

Lors d'une étude sur l'administration sous-cutanée du produit à des rats à raison de 0,4, 2,0 et 4,0 mg/kg par jour (base de butorphanol), pendant six mois, les animaux ont affiché une

diminution du gain pondéral, parmi les femelles ayant reçu la dose élevée, et une légère diminution du nombre de globules blancs chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Tous les rats ont présenté une augmentation de l'activité, de l'excitation et de l'automutilation sporadique (le fait de se mâcher la queue). Aucun signe histopathologique de péricholangite, d'hyperplasie des canaux biliaires ou de toxicité à d'autres organes n'a été observé chez le rat.

Les études sur l'irritation musculaire, oculaire et veineuse menées chez les lapins, de même que des études portant sur des injections intramusculaires prolongées chez le rat ou encore des études sur le potentiel hémolytique *in vitro* n'ont pas fait état de problèmes d'innocuité liés au tartrate de butorphanol.

Cancérogénicité : Les rats ont reçu du tartrate de butorphanol dans l'alimentation à des doses d'environ 1,0 et 2,0 mg/kg/jour pendant 78 semaines et ont été soumis à une période d'observation sans traitement médicamenteux pendant 26 semaines additionnelles. Deux groupes témoins ont été inclus, l'un n'a reçu aucun médicament et l'autre a reçu la pentazocine (40 mg/kg/jour). Bien qu'aucune augmentation de la fréquence des tumeurs associée au médicament n'ait été signalée, il est impossible de tirer une conclusion ferme quant à la cancérogénicité du butorphanol, car l'étude n'a pas rempli toutes les exigences d'un dosage biologique.

Génotoxicité : Le butorphanol ne s'est pas montré génotoxique lors de l'épreuve de mutation réverse bactérienne (Ames) *in vitro* ou lors d'un test de synthèse et de réparation non programmées de l'ADN *in vitro* mené sur des cultures de fibroblastes d'origine humaine.

Toxicologie de la reproduction et du développement : Les résultats des études de fertilité et de reproduction en général ont révélé que l'administration sous-cutanée de tartrate de butorphanol à 2,5 ou 0,5 mg/kg/jour (base de butorphanol) à des rats mâles pendant 75 jours avant l'accouplement ainsi qu'à des rates entre le jour 14 précédant l'accouplement et le jour 21 post-partum n'ont fait état d'aucune réaction indésirable sur la spermatogenèse ou l'ovogenèse, le cycle œstral, les comportements liés à l'accouplement, le taux de conception, la gestation, la parturition et la viabilité des nouveau-nés. Le taux de survie des nouveau-nés entre les jours 4 et 21 post-partum était toutefois nettement inférieur dans les deux groupes traités (99 %), apparemment à cause de la nervosité causée par le médicament chez les petits de cette espèce (comparativement à d'autres espèces utilisées pendant les études toxicologiques), laquelle ne permet pas aux mères de bien s'occuper de leurs nouveau-nés.

Lors d'études de tératologie, l'administration parentérale du composé par voie sous-cutanée, à raison de 1,0; 0,5 ou 0,1 mg/kg/jour (base de butorphanol) à des souris et à des rates gravides, ainsi que par voie intramusculaire à 1,0 ou 0,1 mg/kg/jour (base de butorphanol) à des lapines gravides durant l'organogenèse, n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes du produit sur les petits de ces espèces.

Dans le cadre de l'étude périnatale et postnatale, l'administration sous-cutanée de butorphanol à des rates pendant le dernier trimestre de gestation et pendant 21 jours post-partum à raison de 1,0 ou 0,1 mg/kg/jour (base de butorphanol) n'a pas mis en évidence d'effet discernable sur la durée de la gestation, le développement fœtal tardif, le travail et la mise bas, l'allaitement, l'instinct d'allaitement, la viabilité néonatale et la croissance des nouveau-nés.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal

Tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **BUTORPHANOL en vaporisateur nasal** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements au sujet du **BUTORPHANOL en vaporisateur nasal**.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez BUTORPHANOL en vaporisateur nasal comme on vous l'a prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Pour comprendre quel est votre risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes, vous devriez parler à votre professionnel de la santé.
- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, particulièrement s'il n'est pas pris selon les directives du prescripteur. Les bébés risquent de présenter des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes lorsqu'elle est enceinte ou qu'elle allaite.
- Ne donnez jamais votre BUTORPHANOL en vaporisateur nasal à d'autres personnes. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Une seule dose peut causer une surdose mortelle chez une personne à qui BUTORPHANOL en vaporisateur nasal n'a pas été prescrit, ce qui est particulièrement vrai chez les enfants.
- Si vous avez pris BUTORPHANOL en vaporisateur nasal pendant votre grossesse, que ce soit pendant de courtes ou de longues périodes ou à doses faibles ou fortes, votre bébé peut subir après la naissance des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance du bébé et pendant une période allant jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :
 - il ne respire pas comme d'habitude (respiration faible, difficile ou rapide);
 - il est particulièrement difficile à calmer;
 - il présente des tremblements;
 - il a des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre.

Obtenez immédiatement des soins médicaux pour votre bébé.

- La prise de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal avec des médicaments susceptibles d'influer sur votre concentration sanguine pourrait entraîner des effets secondaires

indésirables et graves. Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent être causés si vous :

- prenez un médicament qui augmente les concentrations sanguines de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal; ou
- arrêtez de prendre un médicament qui diminue les concentrations sanguines de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal.

De plus, vous pourriez présenter des effets de sevrage si vous :

- prenez un médicament qui diminue les concentrations sanguines de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal; ou
- arrêtez de prendre un médicament qui augmente les concentrations sanguines de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal.

Par conséquent, vous devez informer votre professionnel de la santé si vous prenez l'un de ces médicaments et lorsque vous arrêtez de les prendre. Si vous n'êtes pas certain des médicaments que vous prenez, consultez votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état de santé et ajustera votre dose en conséquence.

- La prise de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une baisse de vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.

Pourquoi utilise-t-on le BUTORPHANOL en vaporisateur nasal?

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est utilisé chez les adultes pour la prise en charge de la douleur modérée à intense à court terme (aiguë). Il n'est PAS utilisé « au besoin » pour traiter les accès de douleurs passagers.

Comment BUTORPHANOL en vaporisateur nasal agit-il?

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est un médicament antidouleur qui appartient à la classe thérapeutique des opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur certaines cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients du BUTORPHANOL en vaporisateur nasal?

Ingrédient médicamenteux : tartrate de butorphanol.

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de benzéthonium, acide citrique, acide chlorhydrique, eau purifiée, chlorure de sodium et hydroxyde de sodium.

BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est offert sous les formes posologiques suivantes :

Solution, 10 mg/mL de tartrate de butorphanol.

N'utilisez pas BUTORPHANOL en vaporisateur nasal si :

- votre professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au tartrate de butorphanol, à d'autres opioïdes, au chlorure de benzéthonium (un agent de conservation) ou à tout autre ingrédient de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal;
- vous souffrez d'une douleur légère qui peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle d'analgésiques, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires graves ou d'autres problèmes respiratoires;
- vous avez des problèmes cardiaques, quels qu'ils soient;
- vous souffrez d'une occlusion intestinale ou d'un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous souffrez d'une affection dans laquelle l'intestin ne fonctionne pas correctement (iléus) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous ressentez une pression accrue dans votre crâne ou vous avez subi une blessure à la tête;
- vous êtes atteint d'épilepsie ou avez des antécédents d'épilepsie;
- vous souffrez d'alcoolisme ou de sevrage d'alcool;
- vous prenez ou avez pris au cours des deux dernières semaines un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), tel que le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline;
- vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale, ou vous avez subi une intervention chirurgicale au cours des dernières 24 heures;
- vous êtes enceinte, en travail ou en voie d'accoucher;
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter;
- vous souffrez d'une grave dépression du système nerveux central (SNC) (le système nerveux ralentit);

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BUTORPHANOL en vaporisateur nasal afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments de prescription ou d'alcool;
- vous avez de graves troubles des reins ou du foie;
- on vous a dit que vous étiez à risque de troubles cardiaques ou de crises convulsives;
- votre tension artérielle est basse;
- vous avez ou avez eu des troubles de l'humeur (comme la dépression ou l'anxiété), des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale;
- vous souffrez de constipation chronique ou intense;
- vous avez des problèmes de pancréas ou de vésicule biliaire;
- vous avez des problèmes au niveau de la thyroïde, des glandes surrénales ou de la

- prostate;
- vous souffrez de migraines;
 - vous présentez un trouble du sommeil qui cause des interruptions de la respiration ou une respiration superficielle durant le sommeil (apnée du sommeil);
 - vous prévoyez une grossesse.
 - vous prévoyez consommer de l'alcool – la consommation d'alcool pendant la prise de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut entraîner des effets secondaires dangereux, y compris la mort : ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez BUTORPHANOL en vaporisateur nasal;
 - vous avez une affection qui cause de la faiblesse ou une fragilité;
 - vous avez de la difficulté à uriner;
 - vous avez des problèmes circulatoires (p. ex., l'organisme ne reçoit pas assez d'oxygène et de nutriments pour fonctionner correctement en raison d'un manque de circulation sanguine);
 - vous êtes âgé ou avez plus de 65 ans.

Autres mises en garde à connaître :

La prise de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Trouble des glandes surrénales :** Vous pourriez présenter un trouble des glandes surrénales que l'on appelle « insuffisance surrénalienne », ce qui signifie que vos glandes surrénales produisent des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que les suivants :
 - des nausées et vomissements;
 - de la fatigue, de la faiblesse ou des étourdissements;
 - une baisse de l'appétit.

Il est possible que vous soyez plus susceptible de présenter des problèmes au niveau des glandes surrénales si vous prenez des opioïdes pendant plus d'un mois. Votre professionnel de la santé pourrait procéder à des analyses, vous prescrire un autre médicament et vous faire arrêter tranquillement BUTORPHANOL en vaporisateur nasal.

- **Toxicité sérotoninergique (aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) :** BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut provoquer une toxicité sérotoninergique, un trouble rare, mais pouvant menacer la vie. Il peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Si vous prenez BUTORPHANOL en vaporisateur nasal et certains antidépresseurs ou médicaments contre les migraines en concomitance, vous pourriez présenter une toxicité sérotoninergique.

Les symptômes de toxicité sérotoninergique comprennent les suivants :

- Fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées et vomissements;
- Tremblements, secousses, contractions ou raideurs, réflexes exagérés et perte de coordination;

- Battement cardiaque rapide et variations de la tension artérielle;
- Confusion, agitation, instabilité psychomotrice, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma.
- **Apnée du sommeil** : Les opioïdes peuvent causer un problème appelé apnée du sommeil (interruption momentanée de la respiration pendant le sommeil). Si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil, ou si quelqu'un a remarqué que vous arrêtez de respirer de temps à autre pendant que vous dormez, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique, il est important d'en parler à votre professionnel de la santé.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas BUTORPHANOL en vaporisateur nasal pendant la grossesse ou l'allaitement, ou encore pendant le travail et l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transmis à votre enfant par le lait maternel ou pendant qu'il est encore dans l'utérus. Ainsi, BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut entraîner des problèmes respiratoires menaçant le pronostic vital de l'enfant à naître ou du nourrisson allaité.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, il est important de ne pas arrêter le médicament tout d'un coup. L'arrêt du médicament peut provoquer une fausse couche ou la naissance d'un enfant mort-né. Votre professionnel de la santé vous surveillera et vous guidera sur la façon d'arrêter progressivement BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Cela peut aider à éviter des préjudices graves pour l'enfant à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Le BUTORPHANOL en vaporisateur nasal peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements;
- une sensation de tête légère.

Ces effets se manifestent habituellement après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une baisse des taux d'hormones sexuelles. Elle peut également conduire à une baisse de la libido (désir sexuel), à une dysérection ou à l'infertilité.

Douleur aggravée : La prise d'opioïdes contre la douleur peut parfois avoir l'effet involontaire d'aggraver votre douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes) même si votre dose d'opioïde est restée inchangée ou a été augmentée. Cela peut aussi inclure des sensations de douleur à de nouveaux endroits sur votre corps ou des sensations de douleur en lien avec quelque chose

qui ne ferait habituellement pas mal, par exemple, une douleur associée au contact des vêtements sur votre peau. Informez votre professionnel de la santé si vous observez un tel changement dans votre douleur pendant votre traitement par BUTORPHANOL en vaporisateur nasal.

Tests et examens : Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre santé. Cela comprend la surveillance des signes :

- de mésusage ou d'abus;
- d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil qui cause des interruptions de la respiration ou une respiration superficielle durant le sommeil);
- de dépression respiratoire et de sédation (p. ex. respiration lente, superficielle ou faible).

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec BUTORPHANOL en vaporisateur nasal comprennent :

- des dépresseurs du système nerveux central (SNC) utilisés pour ralentir le système nerveux. Cela peut inclure :
 - l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool – ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, car cela peut causer de la somnolence, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle;
 - d'autres opioïdes utilisés pour soulager la douleur (p. ex. le tramadol);
 - des médicaments utilisés pour traiter l'anxiété (anxiolytiques) ou pour aider à dormir (tranquillisants, sédatifs ou hypnotiques) – ceux-ci comprennent les benzodiazépines et les barbituriques
 - myorelaxants, des médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et le mal de dos (p. ex. cyclobenzaprine, baclofène et métaxalone);
 - des antiémétiques, des médicaments utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements;
 - les antihistaminiques, des médicaments utilisés pour traiter les allergies;
 - des antipsychotiques (aussi appelés neuroleptiques), y compris les phénothiazines – il s'agit de médicaments utilisés pour traiter les troubles de santé mentale;
 - les anesthésiques généraux, médicaments utilisés pendant une intervention chirurgicale;
 - certains types d'antidépresseurs;
 - les bêtabloquants, médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle;

- prégabaline, un médicament utilisé pour traiter la névralgie;
- gabapentine, un médicament utilisé pour prévenir et maîtriser les crises convulsives dans le traitement de l'épilepsie.
- de médicaments pouvant influencer sur le métabolisme du médicament dans le foie, notamment :
 - les antirétroviraux, des médicaments utilisés pour traiter les infections virales (p. ex. ritonavir);
 - les antifongiques, des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex. kétoconazole);
 - les antibiotiques, des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex. érythromycine, rifampicine);
 - la théophylline, un médicament utilisé pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires.
 - les antiépileptiques, des médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives (p. ex. carbamazépine et phénytoïne).
- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression).
Ne prenez pas BUTORPHANOL en vaporisateur nasal avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec BUTORPHANOL en vaporisateur nasal :

- des médicaments qui agissent sur une substance chimique du cerveau appelée sérotonine, y compris :
 - les antidépresseurs, des médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex. inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN], antidépresseurs tricycliques, mirtazapine et trazodone);
 - le lithium, un médicament pour le traitement des troubles bipolaires;
 - les triptans, utilisés pour traiter la migraine;
 - les médicaments connus en tant qu'antagonistes des récepteurs 5-HT₃, utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie et la radiothérapie, et après l'opération;
 - le millepertuis, une herbe médicinale utilisée pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur.
- les anticoagulants, médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins (p. ex. warfarine telle que coumadin);
- la cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les ulcères;
- l'oxymétazoline, un médicament utilisé pour traiter la congestion nasale;
- le jus de pamplemousse.

En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Comment prendre BUTORPHANOL en vaporisateur nasal :

- Prenez BUTORPHANOL en vaporisateur nasal exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. BUTORPHANOL en vaporisateur nasal est vaporisé dans votre nez et ne doit être pris d'aucune autre façon. NE répétez PAS l'administration de doses plus fréquemment que le professionnel de la santé ne l'a prescrit. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- BUTORPHANOL en vaporisateur nasal ne doit être utilisé que par la personne à laquelle le médicament a été prescrit.

Pour utiliser adéquatement le vaporisateur nasal, veuillez lire attentivement les instructions qui suivent.

Mode d'emploi :

- 1) Veuillez vous moucher. (Fig. 1)
- 2) Retirez le bouchon transparent du vaporisateur. Retirez la pièce protectrice. (Fig. 2)
- 3) Avant la première utilisation, amorcez le vaporisateur en pompant **fermement et rapidement** jusqu'à ce que vous voyiez apparaître un jet fin (jusqu'à 4 ou 5 pressions). Pendant l'amorçage de l'appareil, dirigez le pulvérisateur loin de vous-même, des autres ou des animaux. (Fig. 3)
- 4) Introduisez la canule d'environ 1 cm, dans **une narine**, bouchez l'autre narine avec l'index et pompez fermement et rapidement. (Fig. 4)
- 5) Votre professionnel de la santé vous dira si vous devez vaporiser deux fois. Au besoin, administrez une deuxième vaporisation dans l'autre narine.



Fig. 1

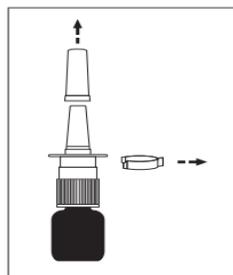


Fig. 2

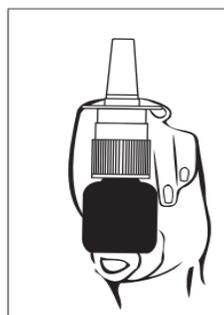


Fig. 3



Fig. 4

Si vous n'utilisez pas votre flacon pendant 48 heures ou plus, vous devez réamorcer le flacon en le pompant une ou deux fois.

Remarque : Chaque amorçage réduit le nombre de doses qui se trouvent dans le flacon.

Posologie habituelle :

Votre dose est adaptée spécialement à vos besoins. Assurez-vous de suivre à la lettre les directives posologiques de votre professionnel de la santé. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre professionnel de la santé.

Si on vous prescrit UNE VAPORISATION, ne vaporisez qu'une fois dans UNE SEULE NARINE. NE vaporisez PAS dans les deux narines à moins que votre professionnel de la santé ne vous le prescrive. NE répétez PAS l'administration plus fréquemment que le professionnel de la santé ne l'a prescrit.

Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose la plus faible qui permet de maîtriser votre douleur. Il est recommandé de prendre BUTORPHANOL en vaporisateur nasal pendant trois jours au maximum, car on ignore si le médicament est efficace s'il est pris pendant une période plus longue. Si vous devez prendre BUTORPHANOL en vaporisateur nasal plus longtemps, votre professionnel de la santé établira la dose qui vous convient pour réduire le risque d'effets secondaires et de surdose. Des doses élevées peuvent entraîner plus d'effets secondaires et un risque accru de surdose.

Passez en revue votre douleur régulièrement avec votre professionnel de la santé pour établir si vous avez encore besoin de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Utilisez BUTORPHANOL en vaporisateur nasal seulement pour traiter le trouble pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou un effet secondaire se manifeste après la prise de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, faites-en part à votre professionnel de la santé immédiatement.

Interruption du traitement : Si vous avez pris BUTORPHANOL en vaporisateur nasal plus longtemps que quelques jours, vous ne devriez pas arrêter de le prendre tout d'un coup. Votre professionnel de la santé vous surveillera et vous guidera sur la façon d'arrêter progressivement BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Vous devez le faire lentement pour éviter des symptômes inconfortables comme les suivants :

- des courbatures;
- de la diarrhée;
- la chair de poule;
- la perte d'appétit;
- des nausées;
- de la nervosité ou de l'agitation;
- un écoulement nasal;
- des éternuements;
- des tremblements ou des frissons;
- des crampes à l'estomac;
- l'accélération des battements du cœur (tachycardie);

- des troubles du sommeil;
- une augmentation inhabituelle de la transpiration;
- des palpitations cardiaques;
- une fièvre inexpliquée;
- de la faiblesse;
- des bâillements.

Si vous réduisez la dose de votre médicament ou si vous arrêtez de le prendre, votre corps deviendra moins tolérant aux opioïdes. Si vous recommencez un traitement, il faudra le faire à la dose la plus faible. Si vous recommencez à la même dose que vous preniez avant d'arrêter progressivement BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, vous pourriez avoir une surdose.

Renouvellement de votre ordonnance pour BUTORPHANOL en vaporisateur nasal : Il faut une nouvelle ordonnance de votre professionnel de la santé chaque fois que vous avez besoin d'autre BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Il est donc important de communiquer avec votre professionnel de la santé avant que votre stock actuel soit épuisé.

N'obtenez d'ordonnance de ce médicament que du professionnel de la santé responsable de votre traitement. Ne cherchez à obtenir d'ordonnances d'aucun autre professionnel de la santé, sauf si la responsabilité de la prise en charge de votre douleur est transférée à un autre professionnel de la santé.

Surdose :

Les signes de surdose peuvent comprendre :

- une respiration anormalement lente ou faible;
- des étourdissements;
- de la confusion;
- de leucoencéphalopathie toxique (atteinte de la substance blanche du cerveau);
- une somnolence extrême.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal, 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 oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose omise. NE prenez PAS deux doses à la fois. Si vous oubliez de prendre plusieurs doses d'affilée, parlez à votre professionnel de la santé avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets secondaires possibles du BUTORPHANOL en vaporisateur nasal?

Ceci n'est pas la liste complète des effets secondaires possibles du BUTORPHANOL en vaporisateur nasal. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- somnolence;
- insomnie;
- étourdissements;
- évanouissement;
- nausées, vomissements ou manque d'appétit;
- sécheresse de la bouche;
- maux de tête;
- troubles de la vision;
- faiblesse, absence de coordination des mouvements musculaires;
- démangeaisons;
- sensation de tête légère;
- transpiration;
- constipation – parlez à votre professionnel de la santé des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez à utiliser BUTORPHANOL en vaporisateur nasal;
- baisse du désir sexuel, impuissance (dysérection), infertilité;
- mal de gorge;
- perte du goût;
- sensation de froid;
- fièvre.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Blocage intestinal (fécalome) : douleurs abdominales, constipation grave ou nausées			√
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		√	
Troubles gastro-intestinaux : constipation grave, nausées	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Parésie (faiblesse musculaire causée par une lésion nerveuse ou une maladie) : troubles de la mémoire, troubles du langage, changements de l'état mental, changements de l'humeur, délires, hallucinations ou irritabilité.		√	
PEU FRÉQUENT			
Dépendance aux médicaments : sensation d'état de manque, sensation d'avoir besoin de plus de médicament pour obtenir le même effet, prendre une dose plus élevée du médicament que celle recommandée.		√	
Troubles de l'oreille et du labyrinthe : tolérance inhabituelle aux bruits ambiants ordinaires (hyperacousie), douleur auriculaire ou acouphènes.	√		
Œdème : enflure causée par l'excès de liquide emprisonné dans les tissus de l'organisme.	√		
Troubles oculaires : trouble visuel, photophobie, douleur oculaire ou trouble oculaire.	√		
Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, gaz (flatulences).	√		
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
évanouissement, douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques.			
Hypotension : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	√		
Troubles neurologiques : anomalie de la marche (démarche anormale), trouble de l'élocution causé par une faiblesse musculaire (dysarthrie), augmentation de la sensibilité de l'un de vos sens, comme la vue, l'ouïe, le toucher et l'odorat (hyperesthésie), difficulté transitoire à parler (aphasie) ou à effectuer des mouvements volontaires (apraxie).			√
Problèmes psychiatriques : imagination vive ou rêves anormaux.			√
Troubles rénaux et urinaires : problèmes de miction.	√		
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
Convulsions (crise d'épilepsie) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Réaction allergique : démangeaisons, rougeur, douleur et irritation ou enflure de la peau (éruption cutanée), poussée de boutons ou marques rouge pâle sur la peau qui apparaissent soudainement (urticaire), enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler (dysphagie) ou difficulté à respirer (dyspnée).			v
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, extrême somnolence, sédation, étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire (hypotonie), peau froide et moite.			v
Toxicité sérotoninergique (aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) : réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées de chaleur, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire.			v

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Sevrage : nausée, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, douleurs corporelles, perte d'appétit ou transpiration.		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Déficit androgénique : baisse de l'intérêt pour les rapports sexuels (faible libido), incapacité d'un homme à avoir une érection ou un orgasme (impuissance), incapacité à obtenir et à garder une érection assez ferme pour le sexe (dysérection), absence de menstruations (aménorrhée), ou ne pas être en mesure de devenir enceinte (concevoir) après un an (ou plus) de sexe non protégé (infertilité).		√	
Trouble des glandes surrénales : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements ou tension artérielle basse.			√
Apnée du sommeil : brefs arrêts de la respiration durant le sommeil normal.		√	

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; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation

- Conservez BUTORPHANOL en vaporisateur nasal à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
- Conservez le flacon dans le contenant à l'épreuve des enfants.
- Gardez les contenants de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal inutilisés ou périmés dans un endroit sûr pour prévenir le vol, l'utilisation abusive ou l'exposition accidentelle.
- Gardez BUTORPHANOL en vaporisateur nasal sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux domestiques.
- Ne prenez jamais de médicaments devant de jeunes enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle par un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.

Mise au rebut : Pour prévenir l'ingestion accidentelle et le risque qu'un enfant puisse prendre le médicament, jetez le flacon de BUTORPHANOL en vaporisateur nasal dès que vous n'en avez plus besoin. BUTORPHANOL ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères, où les enfants et les animaux domestiques pourraient le trouver. Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à la pharmacie.

Si vous souhaitez obtenir davantage de renseignements au sujet du BUTORPHANOL en vaporisateur nasal :

- 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>); le site Web du fabricant (<http://www.aapharma.ca/fr/>), ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité no 1, Vaughan, Ontario, L4K 4N7.

Dernière révision : 26 janvier 2023