

Résumé du rapport intitulé *Innocuité de la buprénorphine à libération prolongée pour injection sous-cutanée durant la grossesse et l'allaitement en traitement par agonistes opioïdes (TAO) dans le cadre du traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes, par le Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), 2022.*

Rapport complet disponible sur demande.

RÉSUMÉ DES DONNÉES ET ÉVALUATION

Il n'y a pratiquement pas d'expérience clinique publiée sur l'utilisation de la formulation injectable sous-cutanée à libération prolongée (Sublocade^{MC}) durant la grossesse et l'allaitement. La plupart des sociétés savantes et regroupements d'experts ne se sont pas encore positionnés sur l'utilisation de ce produit chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

La monographie canadienne ne contre-indique pas explicitement l'emploi du Sublocade^{MC} chez ces femmes et demande aux cliniciens et à leurs patientes de balancer les risques (excipients et difficulté d'ajustement liée à la posologie peu flexible) avec les bienfaits attendus (stabilité du TUO).

Nous présentons ici un résumé de ces problématiques, puis notre analyse sur les implications attendues pour la grossesse et l'allaitement.

GROSSESSE

Excipients

- La formulation sous-cutanée à libération prolongée Sublocade^{MC} contient un système de libération novateur (Atrigel) qui comprend entre autres un solvant, le n-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). Celui-ci est libéré rapidement après l'administration sous-cutanée, puis éliminé complètement en quelques jours.
- La toxicité développementale de ce solvant (p. ex. pertes embryonnaires ou fœtales, anomalies squelettiques) fait l'objet de plusieurs discussions dans la littérature scientifique. Les marges de sécurité dans les études animales publiées sont parfois relativement faibles (1 à 3 fois les doses humaines, en fonction de la surface corporelle) par rapport aux quantités contenues dans le Sublocade^{MC}. Dans ces études, le NMP était administré de façon répétée par voie cutanée, inhalée, orale ou intrapéritonéale et entraînait souvent de la toxicité maternelle.
- Dans les études animales conduites par le fabricant sur le produit Sublocade^{MC} complet administré par voie sous-cutanée (buprénorphine + Atrigel), les doses sans effet nocif observé (DSENO) sont de l'ordre de 2 à 15 fois les doses humaines maximales de buprénorphine (selon l'aire sous la courbe) selon les espèces animales. Pour le NMP seul, les DSENO sont de 15 fois l'exposition à la dose maximale mensuelle de NMP apportée par le Sublocade^{MC} (selon l'aire sous la courbe).
- Les différences entre les facteurs de sécurité calculés peuvent s'expliquer par les différentes voies d'administration utilisées, le type d'exposition (chronique ou aigu), les espèces testées, les équivalences de doses choisies, entre autres.

Profil de libération de la buprénorphine, pharmacocinétique et difficultés d'ajustement

- Dans les premiers jours suivant l'administration du Sublocade^{MC}, les concentrations plasmatiques de buprénorphine atteignent un pic puis déclinent lentement jusqu'à la prochaine dose. L'état d'équilibre est atteint après plusieurs mois.
- À l'équilibre, l'exposition de buprénorphine atteinte avec le Sublocade^{MC} est au moins équivalente ou plus élevée que celles obtenues avec les doses maximales des formulations sublinguales :
 - ⇒ Les concentrations plasmatiques moyennes de buprénorphine atteintes à l'équilibre avec le Sublocade^{MC} 100 mg sont semblables à celles du Subutex^{MC} sublingual 24 mg par jour.
 - ⇒ Les concentrations plasmatiques moyennes de buprénorphine atteintes à l'équilibre avec le Sublocade^{MC} 300 mg sont deux à trois fois plus élevées que celles du Subutex^{MC} sublingual 24 mg par jour.

- On ne connaît pas l'effet de la grossesse sur la pharmacocinétique de la buprénorphine libérée par la formulation sous-cutanée à libération prolongée. Il est possible que la cinétique d'absorption soit modifiée et il est probable que la clairance de la buprénorphine soit augmentée. La résultante des changements physiologiques est difficile à prévoir et pourrait varier en fonction des trimestres et des individus. On s'attend à ce que les changements pharmacocinétiques associés à la grossesse soient renversés dans les premières semaines suivant l'accouchement.
- En théorie, le profil de libération soutenu de cette formulation pourrait constituer un avantage pour l'efficacité durant la grossesse, et possiblement l'innocuité pour le fœtus, étant donné la stabilité des concentrations plasmatiques de buprénorphine évitant les épisodes de pics et de creux. Cependant, à ce jour, aucune donnée n'indique que le profil de libération de ces formulations pourrait entraîner des différences significatives en ce qui a trait aux complications fœtales ou obstétricales par rapport aux formulations sublinguales ou buccales de buprénorphine.
- Cette formulation qui libère de façon prolongée un agoniste partiel des récepteurs mu pourraient représenter un défi supplémentaire pour la gestion de la douleur intra et post-partum.
- Comme avec tout opioïde, l'exposition à la buprénorphine au 3^e trimestre et jusqu'à l'accouchement est associée à un risque de syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes. À ce jour, aucune donnée ne permet de comparer les délais de survenue, la fréquence et la sévérité du syndrome de sevrage entre les diverses formulations de buprénorphine (courte action ou libération prolongée). L'impact de l'exposition très élevée à la buprénorphine associée avec le Sublocade^{MC} 300 mg est difficile à prévoir puisque la sévérité du syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes ne corrèle pas uniquement avec la dose maternelle.

Implications pour la grossesse

- Étant donné la marge de sécurité des études animales avec l'excipient NMP, **il est raisonnable de rassurer une femme traitée au 1^{er} trimestre avant de se savoir enceinte**. Le suivi obstétrical usuel est recommandé.
- Néanmoins, compte tenu de cette marge relativement petite, **il est préférable d'éviter l'instauration d'un traitement durant la grossesse**, et particulièrement durant le 1^{er} trimestre, en attendant d'avoir plus de recul sur l'innocuité de cette formulation durant la grossesse.
- Cependant, **si cette formulation présente des avantages concrets pour la stabilité de la condition de la patiente, il reste raisonnable de considérer l'instauration ou la poursuite du traitement**, compte tenu des avantages importants d'une condition stable pour la femme elle-même, sa grossesse et son fœtus. Dans ce cas, il convient d'expliquer à la patiente et au couple les enjeux soulevés par le solvant NMP dans les études animales, ainsi que les limites de ces données et les difficultés d'extrapolation à l'humain. Le suivi obstétrical usuel est recommandé. Une évaluation de la croissance fœtale au 3^e trimestre est suggérée.
- La rigidité posologique de cette formulation et l'impossibilité d'ajuster facilement les doses, couplées aux changements pharmacocinétiques imprévisibles mais potentiellement significatifs attendus durant la grossesse et le post-partum, constituent une contrainte importante à l'utilisation du Sublocade^{MC} chez les femmes enceintes. **Les formulations sublinguales ou buccales, ajustables plus facilement, doivent être privilégiées durant la grossesse.**
- Néanmoins, si on estime que le Sublocade^{MC} présente des avantages concrets pour la stabilité de la condition et qu'on le débute ou le poursuit durant la grossesse, **les patientes doivent être suivies étroitement : un état d'équilibre pourrait être difficile à atteindre** en raison des changements physiologiques attendus. Des doses d'appoint en buprénorphine sublinguale ou buccale pourraient être requises.
- Des **réévaluations régulières tout au long de la grossesse et durant les premières semaines après l'accouchement** sont nécessaires pour déceler tout changement dans la stabilité de la condition maternelle et pour éviter le risque d'abus d'opioïdes, les envies impérieuses de consommer, les signes et symptômes de sevrage, ou les signes de toxicité.
- En l'absence de données spécifiques pour cette formulation, le suivi obstétrical et fœtal et les approches de soulagement de la douleur intra et post-partum devraient être les mêmes que pour les femmes traitées par la buprénorphine par voie sublinguale ou buccale. Une évaluation de la croissance fœtale au 3^e trimestre est suggérée.
- En l'absence de données spécifiques pour cette formulation, le suivi néonatal des enfants exposés *in utero* au Sublocade^{MC} est essentiel et devrait être le même que celui recommandé pour la buprénorphine par voie sublinguale ou buccale. Il faut néanmoins considérer que les nouveau-nés dont la mère reçoit du Sublocade^{MC}, et particulièrement à la posologie de 300 mg par mois, ont été exposés à des doses élevées de buprénorphine *in utero*.

ALLAITEMENT

Excipients

- Le transfert dans le lait maternel du solvant NMP présent dans le Sublocade^{MC} n'a pas été évalué mais il est probable étant donné ses caractéristiques physicochimiques.
- L'innocuité du NMP n'a pas été évaluée chez de tout jeunes enfants et l'impact de cette exposition pour le nourrisson est incertain. Néanmoins, parmi les éléments à considérer dans la décision d'utiliser cette formulation chez une femme qui allaite, notons la marge de sécurité de toxicité dans les études animales et le fait qu'il s'agit d'une exposition intermittente, et non continue, ce qui limite le risque d'accumulation.

Profil de libération de la buprénorphine, pharmacocinétique et difficultés d'ajustement

- Avec l'administration sublinguale de Subutex^{MC} à des doses ne dépassant habituellement pas 6 mg par jour, la buprénorphine et son métabolite se retrouvent en petites concentrations dans le lait maternel, et leur faible biodisponibilité orale limite l'exposition pour le nourrisson. Des concentrations plasmatiques, souvent faibles mais parfois dans l'écart thérapeutique, ont été mesurées chez des nourrissons, surtout chez ceux dont la mère recevait des doses élevées (16 mg et plus par jour). Des signes d'imprégnation et de toxicité ont été récemment rapportés chez un nouveau-né allaité âgé de deux semaines et dont la mère recevait 16 mg par jour. Cependant, la plupart des enfants allaités décrits dans la littérature n'ont pas présenté de complications.
- Des données limitées indiquent que les concentrations lactées de buprénorphine corrélaient avec les concentrations plasmatiques maternelles.
- Pour le Sublocade^{MC}, à l'équilibre, les concentrations plasmatiques de buprénorphine sont élevées, notamment lorsqu'une posologie de 300 mg par mois est employée (voir section [Grossesse](#)). L'exposition est maximale dans les premiers jours après l'administration puis décline lentement pendant un mois. Ainsi, le nourrisson dont la mère reçoit du Sublocade^{MC} est exposé à des concentrations plus élevées que celles qui ont été documentées à ce jour dans la littérature scientifique. Avec le Sublocade^{MC} 300 mg, l'exposition attendue pourrait être trois fois plus élevée que les doses les plus hautes évaluées jusqu'à présent en allaitement. L'exposition est maximale dans les premiers jours suivant la dose.
- Le profil de libération soutenu évitant les pics et les creux ne constitue pas un avantage en allaitement.

Implications pour l'allaitement

- Les concentrations plasmatiques élevées observées avec les formulations de Sublocade^{MC}, et notamment lorsque la posologie de 300 mg par mois est employée, vont mener à une exposition pour le nourrisson plus élevée que celles documentées jusqu'à présent.
- La décision d'entreprendre ou non un allaitement, ou de poursuivre un traitement à l'amorce d'un allaitement, doit être évaluée à la lumière de cette **exposition importante. Cette exposition constitue un risque d'effet indésirable et justifie un suivi étroit et régulier des effets possibles chez l'enfant allaité (sédation, léthargie, dépression respiratoire, constipation, nausées)**. Les risques sont d'autant plus importants en présence d'autres facteurs de risque, par exemple si la mère est traitée avec d'autres médicaments sédatifs ou exposée à d'autres substances psychoactives, si l'enfant allaité est jeune (moins de deux mois) ou exclusivement allaité. Ce suivi est particulièrement important si la transition au Sublocade^{MC} est effectuée pendant l'allaitement.
- L'impact de l'exposition au NMP par le lait maternel après l'administration est incertain. La mère et le couple doivent être informés de l'absence de données sur ce produit pour un jeune enfant. L'exposition est intermittente uniquement, et il est probable que les quantités retrouvées dans le lait soient inférieures aux seuils toxiques proposés dans la documentation scientifique.
- Les concentrations plasmatiques sont maximales dans les premiers jours après l'administration sous-cutanée des formulations à libération prolongée. **Une surveillance accrue des effets indésirables potentiels, tant chez la mère que chez l'enfant, est indiquée, particulièrement dans les une à deux semaines suivant l'injection sous-cutanée pour tenir compte de l'accumulation possible.**
- Un suivi régulier de l'état de santé du nourrisson, **au-delà de la période de surveillance néonatale immédiate**, devra être organisé (suivi de l'état d'éveil, état d'hydratation, croissance, développement).
- L'arrêt de l'allaitement devrait être entrepris de façon graduelle pour éviter la survenue de signes de sevrages aux opioïdes chez l'enfant.
- Finalement, s'il y a eu une augmentation des doses de buprénorphine à la fin de la grossesse (par doses sublinguales ou buccales d'appoint ou en augmentant la posologie du Sublocade^{MC}), il faut les réévaluer régulièrement pendant le post-partum pour éviter toute toxicité pour la mère et pour l'enfant allaité.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES CONSULTÉES

1. Indivior UK Limited. Sublocade®. Dans: Base de données sur les produits pharmaceutiques [En ligne]. Ottawa (ON): Santé Canada; 2022 [modifié le 5 juillet 2022; cité le 12 août 2022]. Disponible: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066766.PDF
2. Lintzeris N, Dunlop A, Masters D. NWS Ministry of Health. Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal® and Sublocade®) in the treatment of opioid dependence. 2019. NSW Ministry of Health, Sydney Australia. [En ligne]. Consulté le 11 septembre 2022. Disponible: <https://www.health.nsw.gov.au/aod/Pages/depot-bupe-guidelines.aspx>
3. Winhusen T, Lofwall M, Jones HE et al. Medication treatment for opioid use disorder in expectant mothers (MOMs): Design considerations for a pragmatic randomized trial comparing extended-release and daily buprenorphine formulations. *Contemp Clin Trials* 2020 Jun;93:106014.
4. Cleary EM, Byron RK, Hinely KA, et al. Subcutaneous Buprenorphine Extended-Release Use Among Pregnant and Postpartum Women. *Obstet Gynecol.* 2020 Nov;136(5):902-903
5. Towers CV, Deisher H. Subcutaneous extended-release buprenorphine use in pregnancy. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2020 Jul; 1-3
6. Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) [En ligne]. Paris (France); Hôpital Armand-Trousseau. Buprénorphine [modifié le 28 avril 2022; cité le 16 août 2022]; [environ 2 écrans]. Disponible: https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=21
7. UK Teratology Information Service (UKTIS) [En ligne]. Buprénorphine [modifié en septembre 2017; cité le 16 août 2022]; [environ 4 écrans]. Disponible: <https://www.medicinesinpregnancy.org/Medicine-pregnancy/Buprenorphine/>
8. Center for Drug Evaluation and Research. Department of health and human services, Public health service, Food and drug administration. Pharmacology/toxicology NDA review and evaluation, Sublocade (RBP-6000; Buprenorphine-ATRIGEL). 2017. [En ligne]. Consulté le 11 septembre 2022. Disponible: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209819Orig1s000Approv.pdf
9. Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail (CNESST). Répertoire toxicologique. Fiche complète pour N-Méthyl pyrrolidone. [En ligne]. Consulté le 11 septembre 2022. Disponible: https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=175075
10. Therapeutic Goods Administration, Department of Health, Australian Government. Australian Public Assessment Report (AusPAR) for Buprenorphine. Proprietary Product Name: Buvidal. 2019. [En ligne]. Consulté le 11 septembre 2022. Disponible: <https://www.tga.gov.au/resources/auspar/auspar-buprenorphine-0>
11. Methylpyrrolidone. Dans: Reprotex®, IBM REPROTEXT® Database (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. (cité le 11 septembre 2022). Disponible: <https://www.micromedexsolutions.com>
12. N-Methylpyrrolidone. Dans: Reprotex®, IBM REPROTEXT® Database (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. (cité le 11 septembre 2022). Disponible: <https://www.micromedexsolutions.com>
13. Schardein J. Chemically Induced Birth Defects, Third Edition. 3rd ed. Hoboken: Taylor and Francis; 2000. (cité le 11 septembre 2022). Disponible: <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1405171>
14. Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ, Milton DK. Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. A case report and review of the literature. *J Occup Environ Med.* 1996 Jul;38(7):705-13
15. Poet TS, Schlosser PM, Rodriguez CE, et al. Using physiologically based pharmacokinetic modeling and benchmark dose methods to derive an occupational exposure limit for N-methylpyrrolidone. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016 Apr;76:102-12
16. ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) and Scientific Committee on Occupational Exposure Limits(SCOEL) [En ligne]. Joint Opinion to resolve differences in scientific opinion as regards exposure levels for N-Methyl-2-Pyrrolidone [modifié le 30 novembre 2016; cité le 16 août 2022]. Disponible: https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_joint_nmp_opinion_en.pdf/e4b4f43b-a3bd-a7c0-08be-16c3886593e7
17. ICH harmonised guideline impurities: guideline for residual solvents. Q3C(R8). Current Step 4 version. [En ligne]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); avril 2021 [cité le 11 septembre 2022]. Disponible: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3C-R8_Guideline_Step4_2021_0422_1.pdf
18. Coe MA, Lofwall MR, Walsh SL. Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *J Addict Med.* 2019;13(2):93-103.
19. Pellerin A. Impact des changements physiologiques sur la pharmacocinétique. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2e édition. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine. 2013. p.73-88.
20. Bastian JR, Chen H, Zhang H, et al. Dose-adjusted plasma concentrations of sublingual buprenorphine are lower during than after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jan;216(1):64.e1-64.e7.
21. Zhang H, Bastian JR, Zhao W, et al. Pregnancy Alters CYP- and UGT-Mediated Metabolism of Buprenorphine. *Ther Drug Monit.* 2020;42(2):264-270.

22. Caritis SN, Bastian JE, Zhang H et al. An evidence-based recommendation to increase the dosing frequency of buprenorphine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 2017;217(4): 459.e1-6.
23. Bernstein SN, Peckham AM, Schiff DM, Gray JR. Subcutaneous Buprenorphine Extended-Release Use Among Pregnant and Postpartum Women. *Obstet Gynecol.* Feb 2021; 137(2):377-8.
24. Jones AK, Ngaimisi E, Gopalakrishnan M, et al. Population Pharmacokinetics of a Monthly Buprenorphine Depot Injection for the Treatment of Opioid Use Disorder: A Combined Analysis of Phase II and Phase III Trials. *Clin Pharmacokinet.* 2021 Apr;60(4):527-540
25. Committee on Obstetric Practice, American Society of Addiction Medicine. ACOG Committee Opinion no. 711. Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e81-94.
26. American Society of Addiction Medicine (ASAM). The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder : 2020 Focused Update [En ligne]. Consulté le 16 août 2022. Disponible: <https://www.asam.org/quality-care/clinical-guidelines/national-practice-guideline>
27. World Health Organization (WHO) - Organisation mondiale de la santé (OMS). Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy [En ligne]. Genève; 2014 [cité 25 février 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/item/9789241548731>
28. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Clinical guidance for treating pregnant and parenting women with opioid use disorder and their infants [En ligne]. Publication SMA18-5054. Consulté le 16 août 2022. Disponible : <https://store.samhsa.gov/sites/default/files/d7/priv/sma18-5054.pdf>
29. British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU), British Columbia Ministry of Health. Treatment of Opioid Use Disorder during pregnancy – Guideline supplement [En ligne]. Vancouver, BC: 2018 [cité 5 mars 2021]. Disponible: <http://www.perinatalervicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/OUO-Pregnancy.pdf>
30. United States Environmental Protection Agency (EPA) [En ligne]. Risk Evaluation for n-Methylpyrrolidone (2-Pyrrolidinone, 1-Methyl-) (NMP) [modifié en décembre 2020; cité le 16 août 2022]. Disponible: https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-12/documents/1_risk_evaluation_for_n-methylpyrrolidone_nmp_casrn_872-50-4.pdf
31. Sitarek K, Stetkiewicz J, Wąsowicz W. Evaluation of reproductive disorders in female rats exposed to N-methyl-2-pyrrolidone. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2012 Jun;95(3):195-201
32. N-methylpyrrolidone. Dans : Hazard Evaluation System and Information Service (HESIS), California Department of Public Health [en ligne] California ; juin 2014 [cité le 11 septembre 2022]. Disponible: <https://www.cdph.ca.gov/Programs/CCDCPP/DEODC/OHB/HESIS/CDPH%20Document%20Library/nmp.pdf>
33. Buprenorphine. Dans: Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Consulté le 16 août 2022. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501202/>
34. Hale TW. Hale's Medications & Mothers' Milk : A Manual of Lactational Pharmacology. 19e éd. New York : Springer Publishing Company, LLC; 2021.
35. Jansson LM, Spencer N, McConnell K, et al. Maternal Buprenorphine Maintenance and Lactation. *J Hum Lact.* 2016;32(4):675-81.
36. Dorey A, et al. 2019. Possible buprenorphine toxicity in a breastfeeding neonate. *Clin Toxicol.* 57:889-890.