Programme de formation

Traitement des troubles liés à l'utilisation d'opioïdes :

Une approche de collaboration interdisciplinaire

Volet Pharmaciens

Mars 2019

Institut national de santé publique Québec

HORAIRE DE L'APRÈS-MIDI

- **13 h 00 – 14 h 30 – Module 1**
  - Détecter et prévenir le TUO
- **13 h 30 – 14 h 15 – Module 2**
  - Gestion en pharmacie et cadre thérapeutique
- **14 h 15 – 14 h 30 : PAUSE**
- **14h 30 – 14h 45 – Module 3**
  - Naloxone à emporter
- **14 h 45 – 16 h 00 – Module 4**
  - Pharmacologie buprénorphine/naloxone, méthadone et morphine orale à libération lente uniquotidienne
- **16 h 00 – 16 h 30 : RETOUR EN GRAND GROUPE**

Module 1
Détecter et prévenir le TUO

Institut national de santé publique Québec

Objectif général

- Appliquer les notions d'identification et de prévention du mésusage des opioïdes au contexte de pharmacie communautaire

Objectifs spécifiques

- Détecter les facteurs de risque et les signes d'abus pouvant mener à un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO)
- Connaître les différentes façons de prévenir le TUO
- Utiliser les recommandations contenues dans les lignes directrices (CMQ/OPQ, lignes directrices canadiennes)

Comportements pouvant faire suspecter un TUO

- Modification de la voie d'administration
- Multiples sources d'approvisionnement
- Augmentation des doses
- Recherche de médicaments: perte d'ordonnance et renouvellements précoces / Insistance auprès du personnel / Rien d'autre ne fonctionne
- Autres dépendances concomitantes
- Détérioration de la condition ou du fonctionnement et/ou inquiétudes de l'entourage
- Forte opposition à une diminution des doses ou à un changement d'opioïde et préférence marquée pour les médicaments à action brève

Tiré des guides «*Canadian guidelines for safe and effective use of opioïdes for chronic non-cancer pain*» et «*Douleur chronique et opioïdes: l'essentiel. Lignes directrices du CMQ*»

Prévention du TUO et mésusage

1. **Qualifier** l'ordonnance
   - Type de douleur (aigüe/chronique cancéreuse, non cancéreuse? Nociceptive/neuropathique?)
   - Possibilité d'ajouter co-analgésiques?
   - Choix du médicament (dose, puissance, courte vs longue action)
   - Durée du traitement adéquate?
     - Douleur aigüe : MAX 3 à 7 jours
   - Mesures non pharmacologiques

Institut national de santé publique Québec

Prévention du TUO et mésusage

2. Évaluer les **risques** d'abus, de dépendance et de surdose
   - Troubles psychiatriques graves?
   - ATCD personnels ou familiaux
   - **Benzodiazépines**, dépresseurs du SNC, **alcool** ?
   - Autres risques de surdose : troubles respiratoires, insuffisance rénale et/ou hépatique, troubles cognitifs, etc. ?

Institut national de santé publique Québec

Prévention du TUO et mésusage

3. Déterminer la **quantité à servir selon le type de douleur et les risques** d'abus, de dépendance et de surdose

Objectif : soulager le patient en minimisant les risques pour lui-même et son entourage.

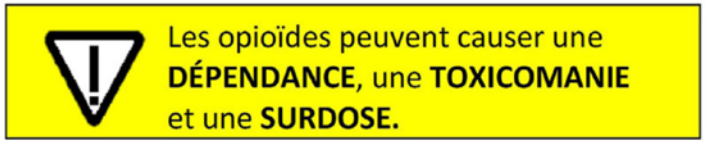
Si traitement requis, mais risque potentiel : ENCADREMENT !!!

Institut national de santé publique Québec

Prévention du TUO et mésusage

4. Obtenir le consentement éclairé
   - Clarifier l'objectif thérapeutique
   - Effets indésirables à court et long terme
   - Risque dépendance, surdose et détournement
   - À la maison : garder en sécurité, destruction des restants

Partie A : Autocollant d'avertissement pour les opioïdes



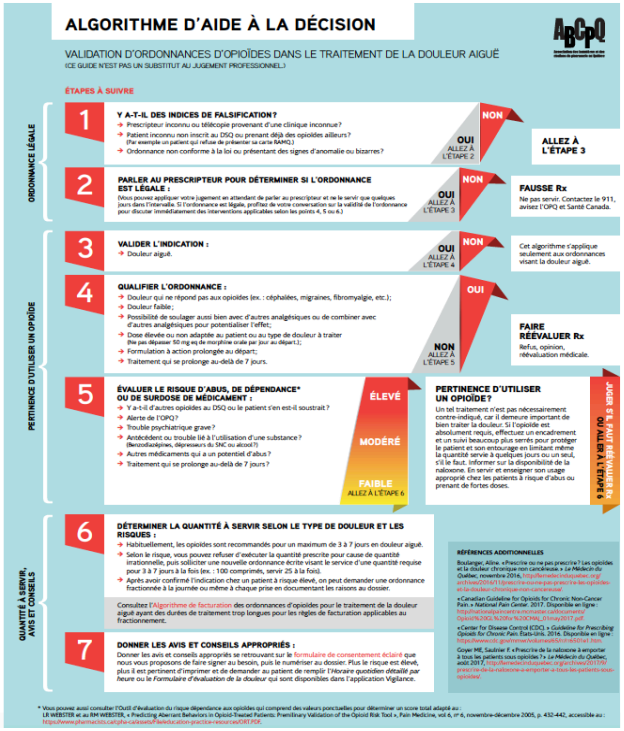
Partie B : Fiche de renseignements pour les patients au sujet des opioïdes

5. Envisager co-prescription de naloxone

Institut national de santé publique Québec

Prévention du TUO et mésusage

- Références utiles: Abcpq.ca/nouvelles (mot de passe : loi41)



ALGORITHME D'AIDE À LA DÉCISION

VALIDATION D'ORDONNANCES D'OPIOÏDES DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUË
(CE GUIDE N'EST PAS UN SUBSTITUT AU JUGEMENT PROFESSIONNEL)

ÉTAPES À SUIVRE

ORDONNANCE LÉGALE

1 Y A-T-IL DES INDICES DE FALSIFICATION ?
- Prescripteur inconnu ou télécopie provenant d'une clinique inconnue?
- Patient inconnu non inscrit au DSQ ou prenant déjà des opioïdes ailleurs? (Par exemple un patient qui refuse de présenter sa carte RAMQ.)
- Ordonnance non conforme à la loi ou présentant des signes d'anomalie ou bizarres?

OUI → ALLEZ À L'ÉTAPE 2 ; NON → ALLEZ À L'ÉTAPE 3

2 PARLER AU PRESCRIPTEUR POUR DÉTERMINER SI L'ORDONNANCE EST LÉGALE :
(Vous pouvez appliquer votre jugement en attendant de parler au prescripteur et ne le servir que quelques jours dans l'intervalle. Si l'ordonnance est légale, profitez de votre conversation sur la validité de l'ordonnance pour discuter immédiatement des interventions applicables selon les points 4, 5 ou 6.)

OUI → ALLEZ À L'ÉTAPE 3 ; NON → **FAUSSE Rx** Ne pas servir. Contacter le 911, avisez l'OPQ et Santé Canada.

PERTINENCE D'UTILISER UN OPIOÏDE

3 VALIDER L'INDICATION :
- Douleur aiguë.

OUI → ALLEZ À L'ÉTAPE 4 ; NON → Cet algorithme s'applique seulement aux ordonnances visant la douleur aiguë.

4 QUALIFIER L'ORDONNANCE :
- Douleur qui ne répond pas aux opioïdes (ex. : céphalées, migraines, fibromyalgie, etc.);
- Douleur faible;
- Possibilité de soulager aussi bien avec d'autres analgésiques ou de combiner avec d'autres analgésiques pour potentialiser l'effet;
- Dose élevée ou non adaptée au patient ou au type de douleur à traiter (Ne pas dépasser 50 mg eq de morphine orale par jour au départ.);
- Formulation à action prolongée au départ;
- Traitement qui se prolonge au-delà de 7 jours.

OUI → **FAIRE RÉÉVALUER Rx** Refus, opinion, réévaluation médicale. ; NON → ALLEZ À L'ÉTAPE 5

5 ÉVALUER LE RISQUE D'ABUS, DE DÉPENDANCE* OU DE SURDOSE DE MÉDICAMENT :
- Y a-t-il d'autres opioïdes au DSQ ou le patient s'en est-il soustrait?
- Alerte de l'OPQ?
- Trouble psychiatrique grave?
- Antécédent ou trouble lié à l'utilisation d'une substance? (Benzodiazépines, dépresseurs du SNC ou alcool?)
- Autres médicaments qui a un potentiel d'abus?
- Traitement qui se prolonge au-delà de 7 jours?

ÉLEVÉ / MODÉRÉ / FAIBLE ALLEZ À L'ÉTAPE 6

PERTINENCE D'UTILISER UN OPIOÏDE?
Un tel traitement n'est pas nécessairement contre-indiqué, car il demeure important de bien traiter la douleur. Si l'opioïde est absolument requis, effectuez un encadrement et un suivi beaucoup plus serrés pour protéger le patient et son entourage en limitant même la quantité servie à quelques jours ou un seul, s'il le faut. Informer sur la disponibilité de la naloxone. En servir et enseigner son usage approprié chez les patients à risque d'abus ou prenant de fortes doses.

JUGER SI IL FAUT RÉÉVALUER OU ALLER À L'ÉTAPE 6

QUANTITÉ À SERVIR, AVIS ET CONSEILS

6 DÉTERMINER LA QUANTITÉ À SERVIR SELON LE TYPE DE DOULEUR ET LES RISQUES :
- Habituellement, les opioïdes sont recommandés pour un maximum de 3 à 7 jours en douleur aiguë.
- Selon le risque, vous pouvez refuser d'exécuter la quantité prescrite pour cause de quantité irrationnelle, puis solliciter une nouvelle ordonnance écrite visant le service d'une quantité requise pour 3 à 7 jours à la fois (ex. : 100 comprimés, servir 25 à la fois).
- Après avoir confirmé l'indication chez un patient à risque élevé, on peut demander une ordonnance fractionnée à la journée ou même à chaque prise en documentant les raisons au dossier.

Consulter l'Algorithme de facturation des ordonnances d'opioïdes pour le traitement de la douleur aiguë ayant des durées de traitement trop longues pour les règles de facturation applicables au fractionnement.

7 DONNER LES AVIS ET CONSEILS APPROPRIÉS :
Donner les avis et conseils appropriés se retrouvant sur le formulaire de consentement éclairé que nous vous proposons de faire signer au besoin, puis le numériser au dossier. Plus le risque est élevé, plus il est pertinent d'imprimer et de demander au patient de remplir l'*Horaire quotidien détaillé par heure* ou le *Formulaire d'évaluation de la douleur* qui sont disponibles dans l'application Vigilance.

RÉFÉRENCES ADDITIONNELLES

Boulanger, Aline. « Prescrire ou ne pas prescrire ? Les opioïdes et la douleur chronique non cancéreuse » *Le Médecin du Québec*, novembre 2016, http://femedecinduquebec.org/article/2016/11/prescrire-ou-ne-pas-prescrire-les-opioides-et-la-douleur-chronique-non-cancereuse/

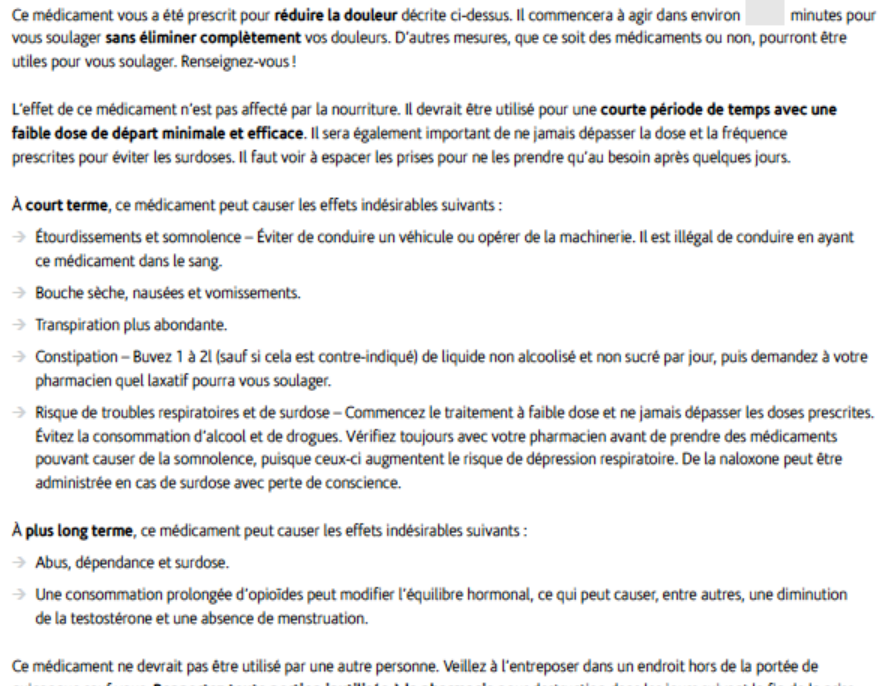
« Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain » *National Pain Center*. 2017. Disponible en ligne : http://painresearchforum.ca/resource-collaborative/Opioid%20GL%20for%20CNCP%_01may2017.pdf

« Center for Disease Control (CDC) » *Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain*. États-Unis. 2016. Disponible en ligne : https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm

Goyer ME, Sautrier F. « Prescrire de la naloxone à emporter à tous les patients sous opioïdes ? » *Le Médecin du Québec*, août 2016, http://femedecinduquebec.org/article/2017/07/prescrire-de-la-naloxone-a-emporter-a-tous-les-patients-sous-opioides/

* Vous pouvez aussi consulter l'Outil d'évaluation du risque dépendance aux opioïdes qui comprend des valeurs ponctuelles pour déterminer un score total adapté au : LR WEBSTER et au RM WEBSTER, « Predicting Aberrant Behaviors in Opioid-Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool », Pain Medicine, vol 6, n° 6, novembre-décembre 2005, p. 432-442, accessible au : https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/fr-medication-practice-resource/ORT.PDF

Algorithme de validation des ordonnances



Ce médicament vous a été prescrit pour **réduire la douleur** décrite ci-dessus. Il commencera à agir dans environ _____ minutes pour vous soulager **sans éliminer complètement** vos douleurs. D'autres mesures, que ce soit des médicaments ou non, pourront être utiles pour vous soulager. Renseignez-vous !

L'effet de ce médicament n'est pas affecté par la nourriture. Il devrait être utilisé pour une **courte période de temps avec une faible dose de départ minimale et efficace**. Il sera également important de ne jamais dépasser la dose et la fréquence prescrites pour éviter les surdoses. Il faut voir à espacer les prises pour ne les prendre qu'au besoin après quelques jours.

À **court terme**, ce médicament peut causer les effets indésirables suivants :

- Étourdissements et somnolence – Éviter de conduire un véhicule ou opérer de la machinerie. Il est illégal de conduire en ayant ce médicament dans le sang.
- Bouche sèche, nausées et vomissements.
- Transpiration plus abondante.
- Constipation – Buvez 1 à 2l (sauf si cela est contre-indiqué) de liquide non alcoolisé et non sucré par jour, puis demandez à votre pharmacien quel laxatif pourra vous soulager.
- Risque de troubles respiratoires et de surdose – Commencez le traitement à faible dose et ne jamais dépasser les doses prescrites. Évitez la consommation d'alcool et de drogues. Vérifiez toujours avec votre pharmacien avant de prendre des médicaments pouvant causer de la somnolence, puisque ceux-ci augmentent le risque de dépression respiratoire. De la naloxone peut être administrée en cas de surdose avec perte de conscience.

À **plus long terme**, ce médicament peut causer les effets indésirables suivants :

- Abus, dépendance et surdose.
- Une consommation prolongée d'opioïdes peut modifier l'équilibre hormonal, ce qui peut causer, entre autres, une diminution de la testostérone et une absence de menstruation.

Ce médicament ne devrait pas être utilisé par une autre personne. Veillez à l'entreposer dans un endroit hors de la portée de quiconque sauf vous. **Rapportez toute portion inutilisée à la pharmacie** pour destruction dans les jours suivant la fin de la prise.

Outil d'aide à l'obtention du consentement

Institut national de santé publique Québec

Prévention du TUO et mésusage

- Références utiles (suite):
  - CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States 2016
  - Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, édition 2017
  - Lignes directrices du Collège des médecins du Québec : Douleur chronique et opioïdes : l'essentiel, édition 2009 (en cours de révision)
  - Vidéos de l'UdM sur la presciption d'opioïdes
    - https://www.youtube.com/watch?v=7usQlHCBGcA
    - https://www.youtube.com/watch?reload=9&v=4Bz3GdWNc_A&t=294s

Outils en pharmacie

- **DSQ** (attention codéines exonérées hors DSQ au moment d'écrire ce document)
- **Programme Alerte**
- **Fractionnement** des services *(nouvelle entente AQPP-MSSS 2018)*
- **Opinions**
- Programme de retour de timbres et utilisation des « abuse-deterrent and tamper-resistant opioid formulations » ?
- Quoi faire lors de falsification d'ordonnance ?
  - **OPQ**: https://www.opq.org/fr-CA/pharmaciens/programme-alerte/
  - **Santé Canada:** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/preoccupations-liees-sante/substances-controlees-precurseurs-chimiques/substances-controlees/conformite-surveillance/perte-contrefacon/rapport-fausses-ordonnances-substances-controlees.html

Module 2

Gestion en pharmacie et cadre thérapeutique

Institut national de santé publique Québec

Objectif général

- Assurer l'évaluation et la distribution des traitements agonistes aux opioïdes (TAO) selon les données scientifiques et les normes professionnelles reconnues

Objectifs spécifiques

- Assumer la gestion de la médication
- Effectuer la surveillance de la thérapie médicamenteuse et un suivi du patient afin d'évaluer son état et l'efficacité du traitement
- Interagir avec les différents professionnels de la santé œuvrant auprès de cette clientèle afin de garantir des soins optimaux
- Répondre aux besoins du patient une fois l'induction débutée et l'informer des différents aspects du traitement
- Utiliser les recommandations contenues dans les lignes directrices (CMQ/OPQ, lignes directrices canadiennes)

Lignes directrices en TUO

- Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opioïdes – octobre 1999 + modifications novembre 2004 ***(mise à jour à venir)***

- Utilisation de la buprénorphine/naloxone dans le traitement de la dépendance aux opioïdes – juin 2009 ***(mise à jour à venir)***

- Lignes directrices nationales de l'Initiative Canadienne de Recherche sur L'Abus de Substances sur la Prise en Charge Clinique du trouble lié à l'usage d'opioïdes, 2018

Gestion en pharmacie

- Contrat avec le patient ?
- Importance d'avoir des politiques et procédures claires pour notre milieu de travail.
- Doit être conforme aux réglementations de Santé Canada sur les stupéfiants.

  (http://lawslois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._1041/)

  - Il en va de la responsabilité du pharmacien de veiller à éviter les détournements de méthadone ou de buprénorphine/naloxone, comme pour tous les stupéfiants.
  - Par exemple, registre des achats/ventes, inventaire perpétuel et destruction conformément aux normes en vigueur.

Gestion en pharmacie

- Un espace dédié et sécurisé pour la préparation de la méthadone doit être conforme aux normes de préparation magistrale non stérile de l'OPQ. (http://www.opq.org/doc/media/1088_38_frca_0_norme_2012_01_magistrales_non_steriles.pdf)
  - L'équipement doit être adapté à la concentration de la solution mère choisie (par exemple de pipette, de cylindre gradué, de balance électronique suffisamment précise).
- La préparation et l'entreposage de la méthadone devraient être isolés du circuit du médicament de la pharmacie
  - Un circuit du médicament distinct devrait être préconisé (ex : aire d'entreposage, réfrigérateur et espace de travail dédiés)
  - L'étiquetage des doses individuelles devrait indiquer clairement qu'il s'agit d'un médicament dangereux pour toute autre personne.

Ordonnance

- Doit inclure la dose quotidienne, la durée de la validité, la quantité **totale** prescrite, ainsi que le nombre de doses non supervisées
- La transmission peut se faire de deux façons :
  - L'ordonnance est remise au patient dans une enveloppe cachetée avec le nom et l'adresse du pharmacien inscrits sur l'enveloppe.
  - Par télécopieur et le pharmacien doit être prévenu de l'envoi de la télécopie.
- Le pharmacien a l'obligation de vérifier l'authenticité et la validité de l'ordonnance.

Rôles du pharmacien

- Évaluation des signes et symptômes d'intoxication et supervision de la prise de méthadone ou de buprénorphine/naloxone
- Analyse du profil pharmacologique
- Gestion des interactions médicamenteuses et des effets indésirables
- **Suivi du patient** et travail en interdisciplinarité. **Nous sommes le professionnel qui voit le patient le plus souvent**. Ne pas hésiter à communiquer avec l'équipe traitante.

Mise en situation 1

Un lundi matin, Stéphane se présente à la pharmacie pour prendre sa dose de méthadone. Il est somnolent, ralenti et ses pupilles sont rétrécies.

Quelle sera votre intervention en regard de la thérapie à la méthadone?

Mise en situation 1 (suite)

- Questions à poser
  - Intervalle écoulé depuis la dernière prise de méthadone?
  - Consommation d'autres substances?
  - Conditions médicales autres et sérieuses?
- Refus de servir la dose
  - Offrir le choix de revenir plus tard
  - 911 et naloxone si intoxication importante requérant une assistance médicale
- Aviser le médecin et rédaction d'une opinion pharmaceutique

Mise en situation 1 (suite)

- Évaluation des signes et symptômes d'intoxication et supervision de la prise de méthadone ou de buprénorphine/naloxone
  - Signes d'intoxication aux opioïdes: somnolence (« *nodding* »), ralentissement psychomoteur, confusion, difficulté d'élocution, myosis.
  - Autres signes d'intoxication à vérifier: odeur d'alcool, BZDs (somnolence, difficulté d'élocution, xérostomie, confusion).

Supervision

- Surveiller* le patient, pendant la prise de sa dose, pour éviter le détournement
- **Buprénorphine/naloxone :**
  - Vérifier que le patient place le ou les comprimés sous la langue
  - Aviser le patient de ne pas croquer les comprimés, de ne pas les avaler et d'éviter d'avaler sa salive pendant toute la durée de la dissolution
  - Vérifier que les comprimés sont complètement dissous
- **Méthadone :**
  - La dose doit être diluée dans un diluant impropre à l'injection
  - S'assurer que le patient prenne sa dose en entier
    - Demander au patient de parler
    - Vérifier que le contenant est vide

* Délégation possible aux ATPs

Institut national de santé publique Québec

Choix de la formulation de méthadone

- Méthadone USP : Politique 051 qui préconise l'utilisation d'une formulation commercialisée (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/pol_0051-fra.php)
- Metadol^{MD} 1 mg/ml : 100 ml et 250 ml
- Metadol-D^{MD} 10 mg/ml : 100 ml et 1000 ml
- Méthadose^{MD} 10 mg /ml : 1000 ml cerise et sans sucre
  - PPB: frais pour le patient
- **Metadol^{MD}** : comprimés 1-5-10-25 mg (ne pas utiliser, sauf exception : voyage)

Institut national de santé publique Québec

Préparation des doses de méthadone

- Ajouter un adjuvant pour un volume total de 50-100 ml pour éviter les risques détournement.
- Se fier aux monographies de produits pour les dates limites d'utilisation (DLU) et diluants à utiliser.

Exemple pour Metadol-D™

- Choix de diluant selon la monographie:
  - Kool-Aid (raisin)
  - Tang (orange)
  - Jus de pomme Allen's
  - Crystal light
- « Les solutions de méthadone diluées doivent être réfrigérées (entre 2 et 8°C) et consommées dans un délai de 7 jours si le diluant est le jus de pomme Allen's, et de 14 jours dans le cas des autres diluants énumérés ci-dessus »

Doses non supervisées

- Doses non supervisée : anciennement appelées « privilèges »
- Critères : **stabilité** de fonctionnement, atteinte des objectifs, résultats des dépistages urinaires (pas toujours requis), respect des lignes directrices.
- Le pharmacien peut refuser la remise de doses non supervisées. Il doit aviser le prescripteur.
- Les doses non supervisées doivent toujours être remises directement au patient et être servies en doses quotidiennes.
- Un patient changeant de TAO peut conserver le même nombre de doses non supervisées déjà accordées (à moins d'une déstabilisation).
- **Le nombre de prises supervisées prime sur le nombre de prises non supervisées autorisées si des doses sont omises.**

Doses non supervisées

Nouveau patient	Doses non supervisées	Doses non supervisées
	Méthadone	Buprénorphine **
De 0 à 2 mois	Aucune	Aucune
3e mois	Aucune	1re dose
4e mois	1re dose	2e dose
5e mois	2e doses	3e dose
6e et 7e mois	-	4e et 5e dose
6e à 8e mois	3e et 4e dose	-
8e mois	-	6e dose
8e au 12e mois	5e et 6e dose	-

Lorsqu'il bénéficie du plus grand nombre de doses non supervisées, le patient ne se présente qu'une fois par semaine à la pharmacie.

*** Changement à prévoir selon Lignes directrices québécoises, publication prévue en 2019*

Institut national de santé publique Québec

Facturation

- Code J: Traitement assisté par la médication du TUO
  - Type A : avec supervision.
  - Type B : avec supervision lorsque différentes teneurs de buprénorphine/naloxone sont requises.
  - Type C: sans honoraire. Lorsque plus d'une dose quotidienne est requise ou lors du chevauchement de deux ordonnances.
- Facturation méthadone
  - Dose quotidienne élevée RAMQ > 120mg
  - DIN 009998226 magistrale
  - Méthadone USP/ Metadol-D^{MD} / Methadose^{MD}
  - Adjuvant :
    - Eau distillée : 009067190
    - Édulcorant : 990023530

Cas particuliers

- **Livraison :**
  - La livraison n'est pas permise, sauf en situation exceptionnelle et doit être prescrite par le médecin
- **En cas d'arrestation:**
  - Patient doit se présenter à la pharmacie avec policier
  - Pas de livraison
- **Vomissements :**
  - Méthadone
    - Les doses vomies, sans témoin, ne doivent pas être remplacées
    - Si le vomissement a été observé par un professionnel et est survenu moins de 15 minutes après l'ingestion, la dose peut être remplacée mais pas plus que 50 % de la dose régulière. La dose de remplacement doit faire l'objet d'une ordonnance.
    - Il faut se rappeler que la présence de surdose est plus dangereuse qu'un syndrome de sevrage.
  - Buprénorphine/naloxone
    - Les doses vomies ne sont pas remplacées car l'absorption est sublinguale.

Institut national de santé publique Québec

Cas particuliers

- ½ comprimé buprénorphine/naloxone ?
  - Monographies : comprimé non sécable.
  - Il est de pratique courante de couper les comprimés au besoin pour augmenter la vitesse de dissolution au moment de l'administration.
  - Il est possible de donner des demi-comprimés pour de très faibles doses (0.5, 1 et 3 mg) de façon exceptionnelle.
- Ordonnance échue?
  - Pas de prolongation possible; législation fédérale
- Doses fractionnées : exceptionnel
  - Grossesse *(voir cas 4 dans cahier participant)*
  - Douleur chronique
  - Métabolisateur rapide avec dosage méthadone/métabolites à l'appui
  - Interactions avec inducteur
  - Les doses fractionnées sont soumises aux mêmes règles d'autorisation des doses non supervisées.

Voyages

- Politique sur l'utilisation de la méthadone en comprimés
  INFORMATION PROFESSIONNELLE OPQ NUMÉRO 140 : AOÛT 2003
  - exceptionnelle et strictement limitée au temps du déplacement;
  - la capacité qu'a démontré le patient à bien gérer plusieurs doses de sa médication et à être responsable de la garde sécuritaire de sa méthadone doit être clairement établie au dossier.
  - pharmacien exécutant une ordonnance pour de la méthadone sous forme de comprimés doit en informer l'OPQ par écrit.
- Le patient peut transporter un stupéfiant à l'extérieur du pays pour un approvisionnement de 30 jours au maximum.
- Favoriser le pilulier.

Méthadone sous forme de capsules ou comprimés

Si vous exécutez une ordonnance de méthadone sous forme de capsules ou comprimés, **dans le cadre du traitement de la toxicomanie aux opioïdes**, vous devez nous en informer à l'aide de ce formulaire. **Nous vous rappelons qu'une telle mesure doit demeurer exceptionnelle.**

Veuillez remplir le tableau ci-dessous et nous le retourner par courrier, courriel ou télécopieur.

Ce formulaire ne s'applique pas aux patients qui utilisent cette forme pharmaceutique de méthadone pour le soulagement de la douleur. Pour plus d'information, veuillez consulter le *Bulletin d'informations professionnelles* numéro 140, disponible sur le site de l'Ordre.

DESTINATAIRE : **DSP-MÉTHADONE**
ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC
266 rue Notre-Dame Ouest, bureau 301
Montréal (Québec) H2Y 1T6
Télécopieur : 514 284-3420
Courriel : dsp@opq.org

Nom(s) du (des) pharmacien(s) propriétaire(s) : _____ Numéro(s) de membre : _____

Date de l'exécution de l'ordonnance	Numéro de l'ordonnance	Quantité de comprimés ou capsules servis	mg/co mg/cap	Durée de l'ordonnance (nombre de jours)	Nom et no de membre du pharmacien exécutant l'ordonnance

Institut national de santé publique Québec

Prévention des erreurs

- Importance d'isoler la préparation et l'entreposage du circuit du médicament de la pharmacie, conformément à la gestion des médicaments dangereux.

- Principales causes d'erreur avec la méthadone :
  - Mauvaise concentration utilisée (importance d'avoir une seule concentration dans une pharmacie)
  - Mauvaise identification du patient (importance de toujours valider la dose avec le patient avant de la lui remettre)

- Toujours avoir une trousse de naloxone disponible pour usage professionnel

Quoi faire en cas d'erreur en pharmacie ?

- Ne pas faire vomir
- Noter l'heure à laquelle le patient a reçu la surdose
- Ne pas se fier au niveau de risque ressenti par le patient
- **Urgence médicale**
  - 911
  - Garder le patient éveillé le plus longtemps possible
  - Administrer la naloxone si symptômes de surdose
- Aviser le reste de l'équipe

Institut national de santé publique Québec

Réduction des méfaits en pharmacie ?

- Identification des comprimés achetés dans la rue
- Récupération de seringues souillées
- Distribution ou vente (1$) des trousses MIP
  - www.stevens.ca , service à la clientèle : 1 855 660-7750
    - Contacter la direction de santé publique de votre région pour obtenir un mot de passe et un nom d'utilisateur
    - Pour Montréal, contacter Sylvie Morand sylvie.morand.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca.
  - Sachez l'expliquer
- Distribution de trousses de naloxone
- Comment aborder un patient qui consomme encore?

Réduction des méfaits en TAO

- Certains patients continueront de consommer même sous TAO
  - La sécurité du patient guide nos interventions :
    - Matériel de consommation sécuritaire
    - Conseil pour réduire les risque de surdose
      - Ne pas consommer dans les 4 à 6 h avant ou après la prise de méthadone
      - Risque accrue avec les autres dépresseurs du SNC
      - Risque également présent avec la buprénorphine
    - Ajuster la prescription de doses non supervisées en conséquence
    - Si le patient prend la buprénorphine/naloxone :
      - Éviter de consommer dans les 6 à 8 h avant la prochaine dose pour éviter les symptômes de sevrages provoqués

Module 3

Pharmacologie buprénorphine/naloxone, méthadone et morphine orale à libération lente uniquotidienne

Institut national de santé publique Québec

Objectif général

- Connaître les particularités pharmacologiques des traitements des troubles de l'usage des opioïdes afin d'assurer la prise en charge des patients

Objectifs spécifiques

- Décrire les notions pertinentes liées à la pharmacologie de la buprénorphine/naloxone, de la méthadone et de la morphine orale à libération lente uniquotidienne
- Différencier les indications et les modalités des interventions concernant les traitements
- Collaborer à un plan de traitement avec l'ensemble de l'équipe traitante

Module 3-A

Pharmacologie de la buprénorphine/naloxone

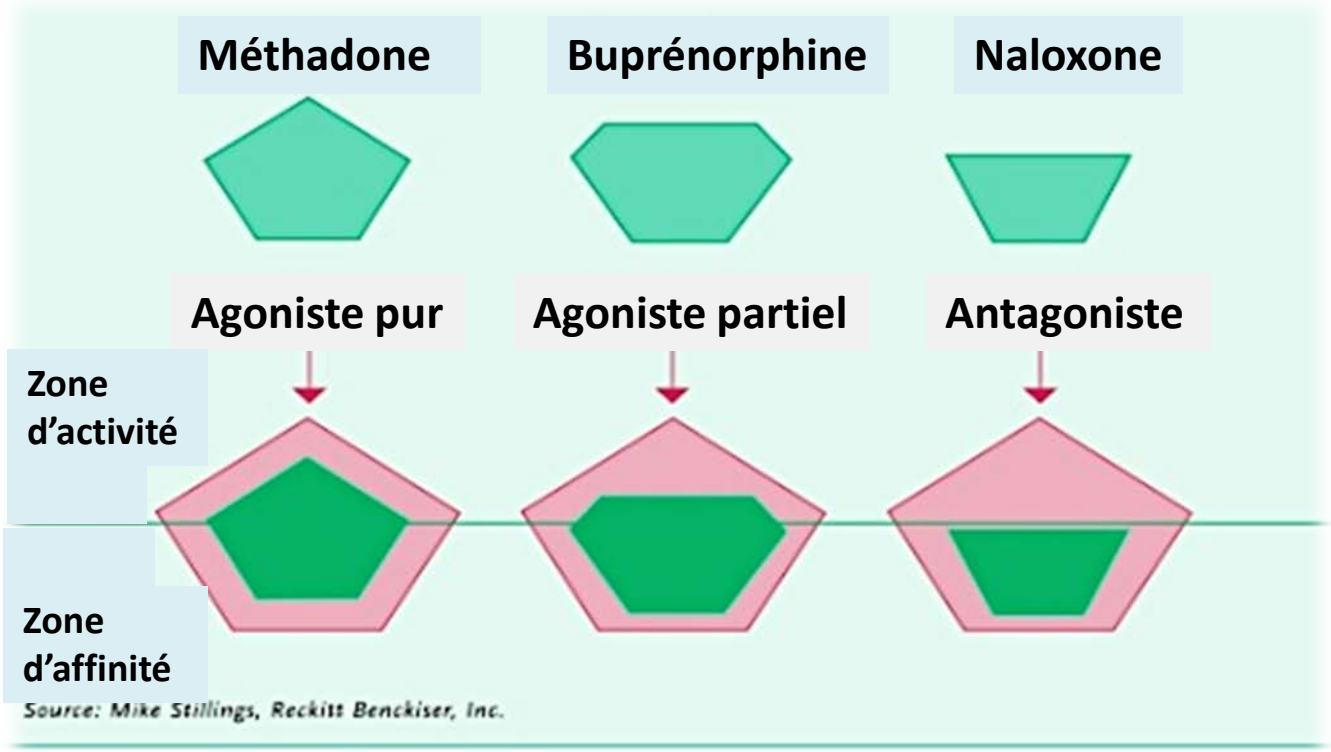
Institut national de santé publique Québec

Pharmacologie

- Agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes
- Agoniste des récepteurs κ des opioïdes, antagoniste NDMA
- Présente une plus forte liaison aux récepteurs μ des opioïdes que les autres opioïdes ou que les antagonistes opioïdes :
  - p. ex. : morphine, méthadone, héroïne, oxycodone
- Empêche les autres opioïdes de se lier aux récepteurs μ des opioïdes
- Déloge des récepteurs μ les opioïdes ayant une plus faible affinité pour ces récepteurs :
  - peut provoquer un syndrome de sevrage
  - les effets de type opioïde des agonistes complets sont remplacés par les effets moins marqués des agonistes partiels

Institut national de santé publique Québec

AGONISTE ou ANTAGONISTE ?

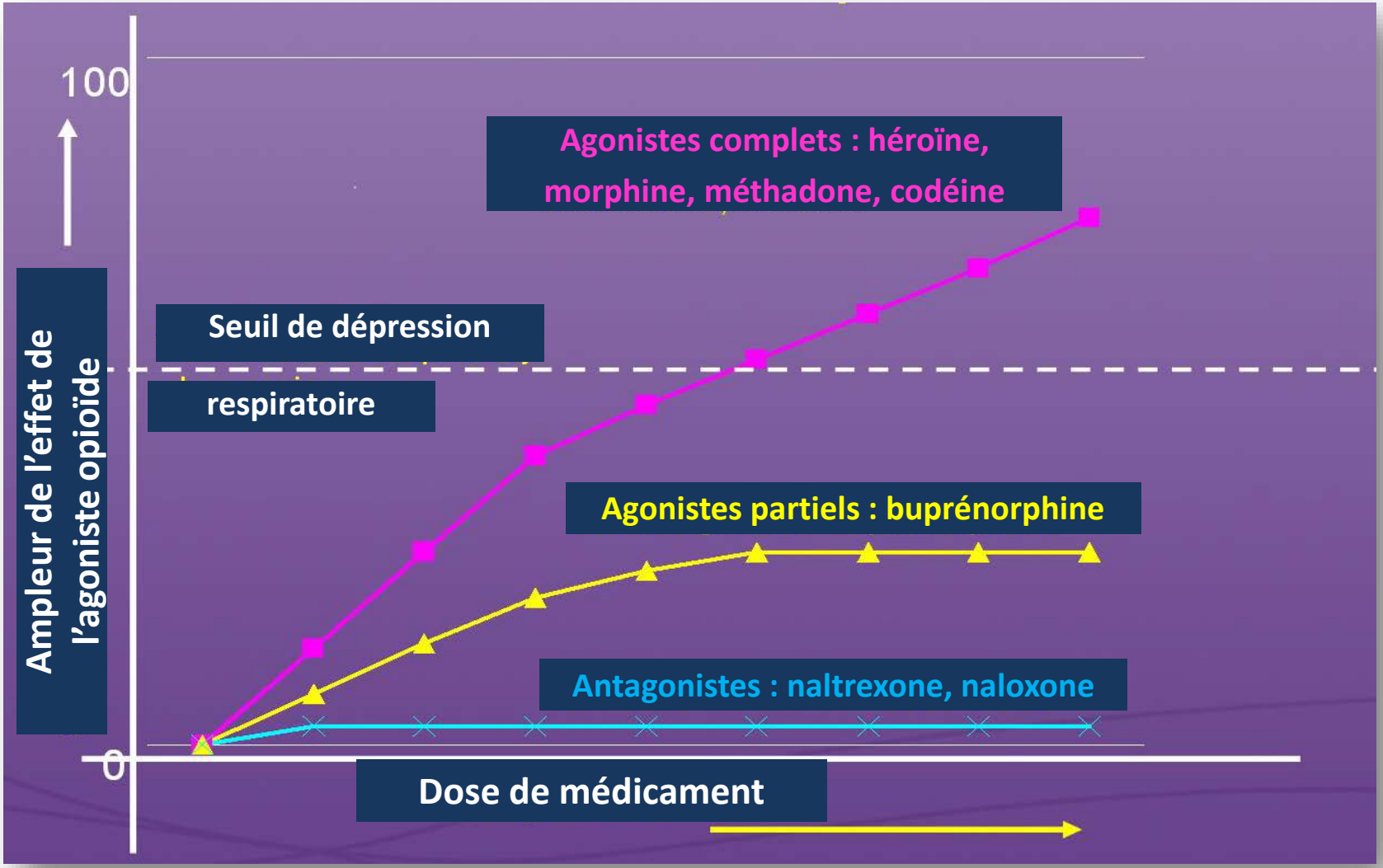


http://openi.nlm.nih.gov/index.php

http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=2851017_SPP-02-2-4-g001&req=4

Institut national de santé publique Québec

L'effet de plafonnement de la buprénorphine



www.suboxonecme.ca

Institut national de santé publique Québec

Posologie

- Concentrations offertes
  - Ratio buprénorphine/naloxone : 4/1
  - 2 mg/0,5 mg
  - 8 mg/2 mg
  - 12mg/3 mg
  - 16mg/4 mg

  Non couvert RAMQ en date du 22 oct 2018

- Dose quotidienne habituelle : 4 à 16 mg

- Dose maximale : **24** mg/jour selon monographie
  - 32 mg/dose si doses alternées selon monographie
  - 32 mg/jour en clinique

La naloxone est associée pour éviter l'administration IV de la buprénorphine.

Elle n'est pas absorbée si la buprénorphine/naloxone est prise S/L, mais le sera si elle est injectée.

Institut national de santé publique Québec

Induction à la buprénorphine/naloxone

Doses d'induction – jour 1

- Dose initiale recommandée : **2** ou **4** mg (dans certaines situations particulières, 8 mg);
  - La dose peut être augmentée 1 à 2 heures plus tard de 2 à 4 mg et encore une fois 1 à 2 heures plus tard si le patient présente encore des symptômes de sevrage et si le contexte le permet, une 4e dose pourrait être donnée la première journée;
- Dose totale recommandée le jour 1 est de **8 mg** (dose recommandée au Canada), mais peut aller jusqu'à **16 mg** (la dose maximale au premier jour peut varier selon les différents guides consultés en Amérique et en Europe);
  - Le patient doit être avisé que la consommation concomitante d'alcool ou de benzodiazépine qui potentialise les effets de la buprénorphine peut conduire à un surdosage.

Induction à la buprenorphine/naloxone
(suite)

Doses d'ajustement – jour 2

- La dose initiale du jour-1 est ajustée le lendemain matin ou selon les disponibilité de l'équipe, selon les symptômes de sevrage ou de surdosage.
  - Le titrage se fait par paliers de **2** à **4** mg aux 1 à 2 heures, jusqu'à un **maximum de 24 mg** par jour (dans certaines situations particulières et justifiées au dossier, 32 mg), selon les symptômes et la consommation antérieure

Institut national de santé publique Québec

Induction buprénorphine/naloxone

- Contexte d'induction
  - **En clinique** devant le médecin ou l'infirmière
    - Dans ce cas, la buprénorphine/naloxone sera livrée au nom du patient à la clinique

ou

  - **Devant le pharmacien** (clinique dans ce cas qu'il s'agit d'une induction). Deux scénarios possibles:
    - Évaluation des signes de sevrage par le patient suite à enseignement reçu à la clinique
    - Évaluation des signes de sevrage par le pharmacien

- Cas particuliers
  - Patient qui ne se présente pas le jour 1 ?
  - Patient qui ne prend pas la dose totale le jour 1 ?

Institut national de santé publique Québec

Induction buprénorphine/naloxone

- Déterminer avec le patient le moment de la première dose selon :
  - L'opioïde consommé
  - La durée d'action et mode d'administration
  - Les habitudes de consommation du patient
    - Quantité
    - Nombres de prises dans la journée
- Exemple :
  - Courte action : cesser 6 à 24 h (moyenne **12 h**) avant l'induction
  - Longue action
    - BID : ~24 h avant
    - DIE (Kadian^{MD}) : ~36 h avant
    - Attention, si injecté ≠ « longue action »
  - Timbre de fentanyl : enlever 6 à 12 h avant l'induction
  - Méthadone : 48-**72 h** avant.
    - Attention au patient avec insuffisance hépatique

★ Toujours s'assurer que le patient est en sevrage au moment de recevoir sa première dose de buprénorhine/naloxone ★

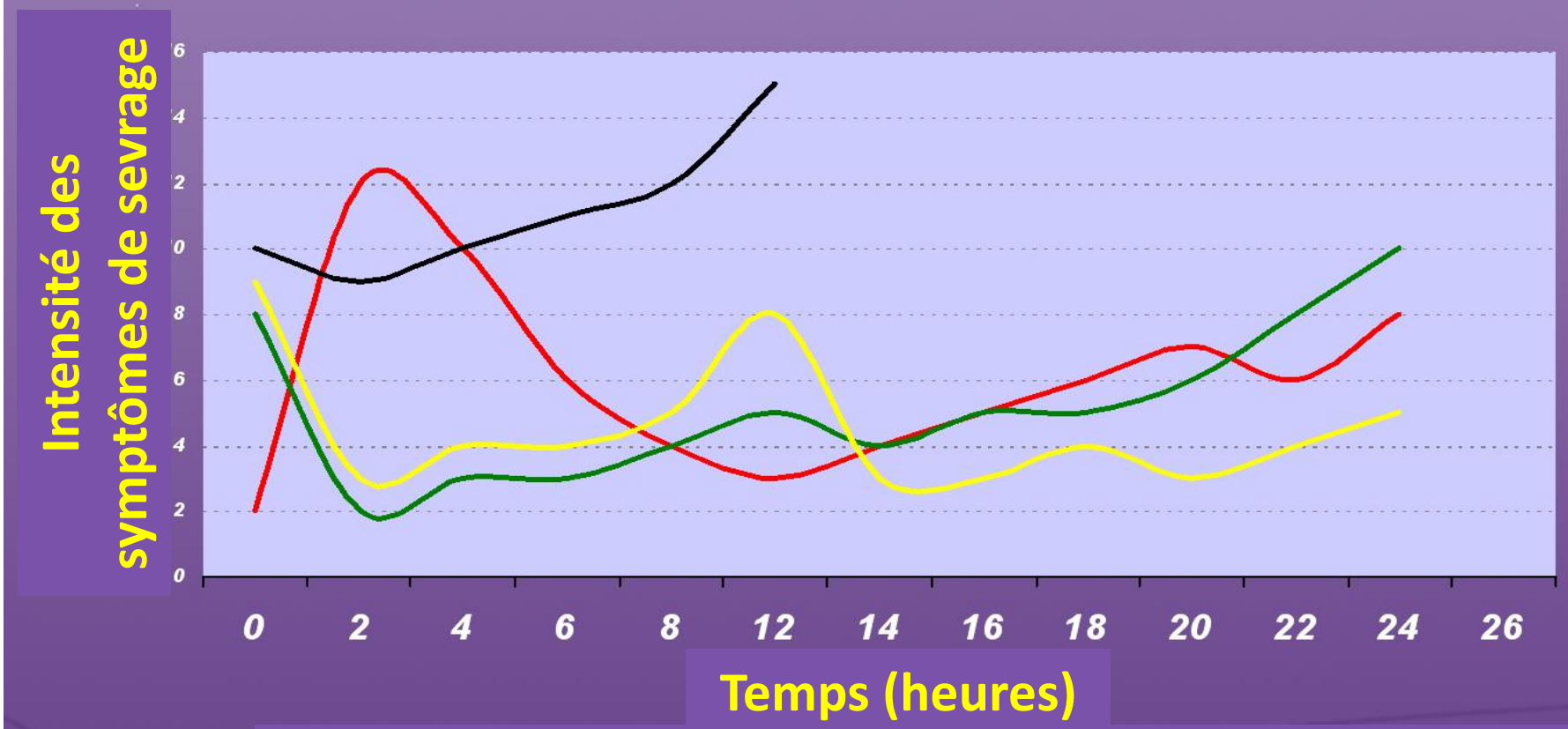
Institut national de santé publique Québec

Sevrage provoqué

- La buprénorphine peut engendrer un syndrome de sevrage provoqué :
  - lorsqu'elle « déloge » un autre opioïde des récepteurs μ
  - de **30 à 90 minutes** après la première dose
  - considérablement variable quant à la gravité
  - symptômes courants : la transpiration excessive, les crampes abdominales, la diarrhée, les nausées, l'état de manque et l'anxiété
  - symptômes s'atténuent après la 2e ou la 3e dose: atteinte de l'état d'équilibre

Institut national de santé publique Québec

« Je suis en sevrage»



- Sevrage provoqué
- Dose nettement insuffisante de BPN : 2 mg
- Dose insuffisante de BPN : 4 mg
- Dose suffisante de BPN : 4 mg + 4 mg

Institut national de santé publique Québec

Gestion d'un sevrage provoqué

- Rassurez le patient
- Évaluer avec le patient si se sent capable de poursuivre l'induction
- Communiquer avec l'équipe traitante
  - Rendez-vous en clinique dans 24 heures
- Référer au besoin aux urgences
  - Nécessité d'opioïdes IV?
  - Traitement symptomatique requis à court terme n'appartenant pas à la famille des opioïdes? (p. ex.: ex clonidine, anti-émétique, anti-diarrhéique, AINS)

Institut national de santé publique Québec

Posologie : doses alternées

Les doses alternées

- Dosage stable depuis au moins 1 semaine
- Posologie aux 2 jours : double de la dose journalière
- Posologie 3 jours/semaine : **aux 2 jours**
  - Jour 1 : double de la dose journalière **(ex : lundi)**
  - Jour 2 : double de la dose journalière **(ex : mercredi)**
  - Jour 3 : triple de la dose journalière **(ex : vendredi)**
- Peu utilisées en pratique
  - Pourrait être avantageuses en cas d'éloignement ou si séjour de courte durée prévu (p. ex. en prison)

Doses omises de buprénorphine/naloxone

Mode d'administration	Jours manqués	Action par le pharmacien	Changements à apporter par le médecin
Quotidien	• < 3 jours omis	• Dose habituelle	• Aucun
	• ≥ 3jours omis	• Annuler l'ordonnance en cours. • Pharmacien réfère le patient au médecin	• Selon l'évaluation médicale, redémarrer à la dose initiale et la phase d'induction
Dosage alterné (administration 2-3 fois/semaine)	• 1 à 2 doses omises (pour un maximum de l'équivalent de 4 jours consécutifs)	• Dose habituelle	• Aucun
	• 3 doses ou plus (ou l'équivalent de plus de 4 jours consécutifs)	• Annuler l'ordonnance en cours • Pharmacien réfère le patient au médecin	• Selon l'évaluation médicale, redémarrer à la dose initiale et la phase d'induction

Effets indésirables de la buprénorphine/naloxone

- Mêmes E.I. que la méthadone, mais moindres (agoniste partiel)
  - moins grand risque de dépression respiratoire (effet plateau)
  - moins de dysphories/ états dépressifs (antagoniste kappa ?)
  - moins d'hypogonadisme et de prise de poids ?
- Céphalées (fréquentes durant la 1re semaine / chez 20 à 30 % des patients)
- Rares cas d'hépatite cytolytique habituellement liée à une hépatopathie préexistante (AST-ALT q 6 mois)
- Peu ou pas d'impact sur le QT_c
- Risque de sevrage provoqué
- Mauvais goût du comprimé selon certains
  - Lenteur du processus de dissolution

Institut national de santé publique Québec

Transfert de méthadone à buprénorphine/naloxone

- Diminuer la méthadone graduellement ad 30-40 mg
- Préparation du patient : devra revivre un sevrage avant de débuter la buprénorphine/naloxone
- Arrêt de la méthadone 48 h à 96 h avant le début de la buprénorphine/naloxone
- Opioïdes à courte durée d'action (fractionner service PRN)
- Traitement symptomatique PRN (anti-émétique, anti-diarrhéique, AINS, acétaminophène, médication pour le sommeil) et éviter les benzodiazépines

Transfert de la buprénorphine/naloxone à méthadone (suite)

- Quels sont les principes d'un retour à la méthadone?
  - Arrêt de la buprénorphine/naloxone
  - Réintroduction de la méthadone à faible dose avec augmentation aux 5 jours
  - La tolérance est à refaire !

Pharmacocinétique / Pharmacologie

- Dissolution S/L : 2 à 10 minutes
- Début d'action rapide : 30 à 60 minutes
- Effets maximaux : 1 à 4 h
- La durée d'action est proportionnelle à la dose
- Demi-vie d'élimination : ~ 24 à 36 h
- Faible biodisponibilité orale (20-30 %) mais bonne biodisponibilité sublinguale (60-70 %)
- Important métabolisme de premier passage per os (EPPH)
- Deux voies métaboliques dans le foie :
  - CYP 3A4 et 2C8
  - Glucuronoconjugaison (UGT)
- ~ 70 % du médicament est excrété dans les fèces; les métabolites sont excrétés dans l'urine

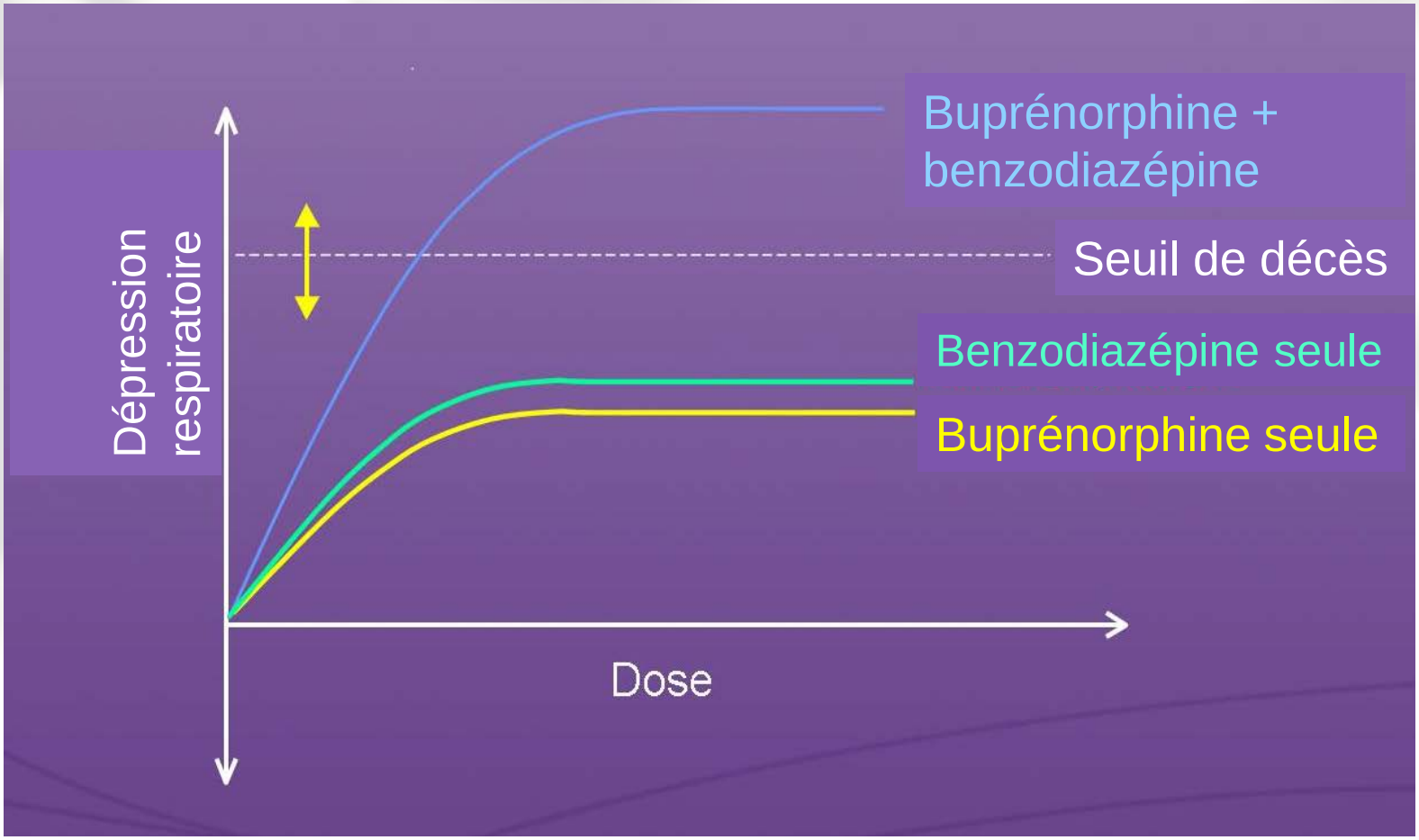
Institut national de santé publique Québec

Interactions

- **Sédatifs**
  - La buprénorphine a des effets sédatifs additifs lorsqu'on l'administre en concomitance avec d'autres sédatifs **(interaction pharmacodynamique)**
  - Prendre différents sédatifs en concomitance peut entraîner une dépression respiratoire, une sédation excessive, le coma et la mort
  - Des décès à la suite d'un abus de buprénorphine avec l'alcool et/ou des benzodiazépines ont été signalés

Institut national de santé publique Québec

Buprénorphine + benzodiazépines



www.suboxonecme.ca

Institut national de santé publique Québec

Interactions buprénorphine/naloxone

- Via cytochrome P-450 isoenzyme **3A4 et 2C8**
- Bien que rarement cliniquement significatif, il existe un potentiel d'interactions pharmacocinétiques entre la buprénorphine/naloxone et les inducteurs/inhibiteurs des enzymes hépatiques.
- La monographie demande de faire attention aux inducteurs/inhibiteurs 3A4
- Autre: naltrexone antagonise le mécanisme d'action

Ce qui s'en vient…

- Suboxone^{MD} **film** sublingual
  - Non disponible au Canada
  - Se référer aux principes de traitement de la buprénorphine/naloxone en comprimés S/L

Institut national de santé publique Québec

Ce qui s'en vient…

- Sublocade[MD]
  - Demande d'approbation faite par Santé Canada
  - Buprénorphine en injection S/C
    - Injectée par professionnel de la santé uniquement
  - Libération prolongée : Qmois
  - Indication
    - Traitement des TUO modéré à sévère
    - Chez patients déjà sous traitement avec buprénorphine/naloxone S/L (Suboxone[MD])

Ce qui s'en vient…

- Probuphine^{MD}
  - Approuvé par Santé Canada
  - Implant S/C de buprénorphine
    - Mis en place par professionnel de la santé uniquement
  - Libération prolongée: ad 6 mois
  - Indication
    - Chez les patients stables avec une dose faible à modérée de buprénorphine/naloxone S/L (Suboxone^{MD}); soit recevant au maximum 8 mg/jour

Module 3-B

Pharmacologie de la méthadone

Institut national de santé publique Québec

Mise en situation 2

Deux jours après une augmentation de dose de méthadone, Mélanie se présente à la pharmacie pour obtenir sa dose quotidienne. À l'entrevue, vous remarquez :

- Pupilles dilatées
- Écoulement nasal
- Chair de poule

Quelle sera votre intervention en regard de la thérapie à la méthadone?

Institut national de santé publique Québec

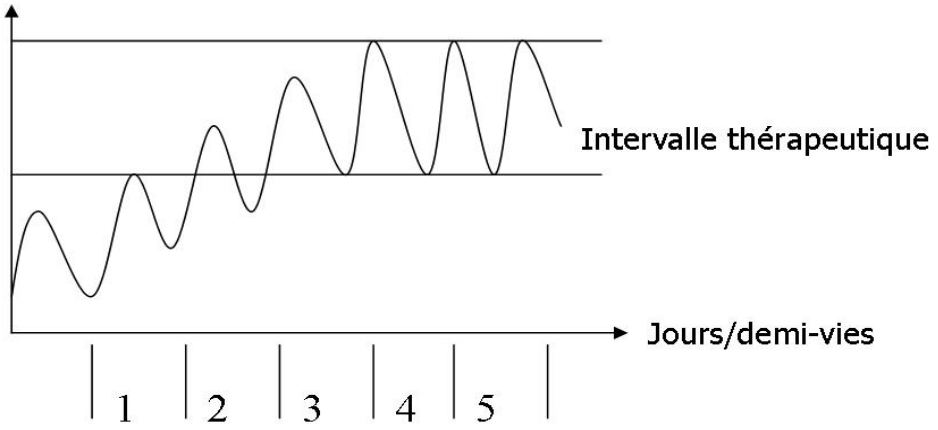
Mise en situation 2 (suite)

- Les signes observés sont des signes de sevrage, mais comme l'état stable n'est atteint qu'après 5 jours, il faut attendre avant d'intervenir; ces signes pourraient diminuer.
- Rassurer le patient.
- Opinion: dose trop faible dans 5-7 jours si symptômes de sevrage persistent.

Institut national de santé publique Québec

Posologie – induction et maintien

- Dose de départ entre 1 mg et 40 mg
- Augmentation des doses :
  - Palier de 5 à 20 mg aux 5-7 jours
    - Confortable < 12 heures, usage quotidien d'opioïdes et aucun problème de vigilance 2 h post-dose
    - Valider la prise quotidienne



ut national
nté publique
Québec

Posologie – induction et maintien

- Habituellement entre 80 et 120 mg par jour pour les doses de maintien (grande variation interindividuelle)
- Dose max: théoriquement aucune
  - Des précautions s'imposent à doses élevées

Institut national de santé publique Québec

Posologie – sevrage

- N’est pas possible pour tous le patients
- Doit être très graduel, se fait sur plusieurs mois à années
- Inconfort plus grand après diminution de 30-50 % de la dose initiale
- Le sevrage avec buprénorphine est moins pénible qu’avec méthadone

Doses omises de méthadone

Phase de traitement	Jours manqués	Action par le pharmacien	Changements à apporter par le médecin
Phase d'induction	1 ou 2 jours omis	• Pharmacien informe le médecin • Poursuit l'ordonnance en vigueur	• Aucun
	3 jours consécutifs	• Annuler l'ordonnance en cours • Pharmacien réfère le patient au médecin	• Selon l'évaluation médicale, redémarrer à la dose initiale et la phase d'induction
Phase de maintien	1 ou 2 jours	• Dose habituelle	• Aucun changement
	3 et 4 jours consécutifs manqués	• Annuler l'ordonnance en cours • Pharmacien réfère le patient au médecin	• Selon l'évaluation • Recommencer à 50 % de la dose régulière • ** Noter qu'un pharmacien n'est pas autorisé, selon la loi fédérale à modifier la dose d'un stupéfiant, même si la modification a été prescrite d'avance par le médecin
	5 jours ou plus manqués	• Annuler la prescription en cours • Pharmacien réfère le patient au médecin	• Recommencer la dose initiale et la phase d'induction

Institut national de santé publique Québec

Effets indésirables de la méthadone

- Constipation
  - Peut diminuer ou persister avec le temps
  - Même traitement que constipation associée aux opioïdes
    - Nouveauté: Movantik^{MD} (naloxegol)
  - Ne pas oublier Gi28
- Diaphorèse
  - Rapportée avec des doses faibles et élevées
  - Peut persister durant tout le traitement
  - Très incommodant
  - Traitement controversé : clonidine, oxybutinine, autres

Effets indésirables de la méthadone (suite)

- Hypogonadisme
  - ↓ testostérone plasmatique
  - ↓ libido – dysfonction sexuelle
  - Toujours évaluer le risque de comportement agressif lié au traitement
- ↑ prolactinémie : gynécomastie, galactorrhée
- Oligoménorrhée – aménorrhée
  - Risque de grossesse non planifiée (recommander contraception)
- ↑ QT_c

Institut national de santé publique Québec

Effets indésirables de la méthadone (suite)

- Gain de poids (effets indésirables et modifications des habitudes de vie)
- Œdème périphérique, prurit, nausée et vomissements
- Euphorie, dysphorie, état dépressif
- Somnolence

Institut national de santé publique Québec

Pharmacocinétique / Pharmacologie de la méthadone

- Agoniste pur des récepteurs μ des opioïdes
- Liaison à d'autres récepteurs opioïdes dont κ et δ
- Peu de tolérance (via effet antagoniste des récepteurs NMDA)
- Absorption en 30 minutes si prise orale
- Biodisponibilité de 92 %
- C_{max} en 2 à 4 h
- T½ 35 ± 12 h
- **État d'équilibre 5 à 7 jours**
- Index thérapeutique étroit avec risque d'intoxication lors de l'induction du traitement

Institut national de santé publique Québec

Pharmacocinétique / Pharmacologie de la méthadone (suite)

- Métabolisée par le foie via une déméthylation et une glucuronidation
- Cytochrome P450
  - Substrat majeur 3A4, 2B6, 2C19
  - Substrat mineur 2D6, 2C9, 2C8, 1A2
  - Inhibiteur modéré 2D6, faible 3A4
  - **Variation inter-individuelle**
- Substrat et inhibiteur P-gp
- Transformation en EDDP et EDPM inactifs
- Excrétée dans l'urine et les selles sous forme de méthadone et de EDDP

Interactions pharmacocinétiques majeures liées à la méthadone par classes médicamenteuses

**** Liste non exhaustive ****

- **Antibiotiques**
  - Clarithromycine, erythromycine : inhibition 3A4 donc ↑ concentration méthadone
    - Tenter d'éviter
  - Cipro: variable selon référence
    - Généralement considérée sécuritaire à faible dose, pour courte durée
    - Possibilité de prolongation QT: attention si facteurs de risque

- **Antifongiques**
  - Fluconazole : inhibition 3A4 donc ↑ concentration méthadone
    - 150mg STAT généralement adéquat
    - Intervenir si traitement plus long
  - Itraconazole, kétoconazole, voriconazole: inhibition du 3A4
    - Éviter

- **Cardio**
  - Verapamil, diltiazem: inhibition 3A4 donc ↑ concentration méthadone

Institut national de santé publique Québec

Interactions pharmacocinétiques majeures liées à la méthadone par classes médicamenteuses

**** Liste non exhaustive ****

- **Tuberculose**
  - Rifampicine: induction 3A4 et 2B6 donc ↓ concentration méthadone
    - Favoriser rifabutine
- **Neuro**
  - Phénytoïne: induction 3A4 donc ↓ concentration méthadone

- **VIH/VHC** : voir références spécialisées
  - https://www.hiv-druginteractions.org/checker
  - https://www.hep-druginteractions.org/
  - http://interactions.guidetherapeutiquevih.com/fr

Interactions PK/PD avec drogues de rue

- Cocaïne
  - Prolonge le QT via Ikr
  - Métabolisé par CYP3A4
    - impact clinique : inconnu car cocaïne a beaucoup d'autres voies métaboliques non-CYP
- Kétamine
  - Substrat majeur CYP3A4
  - Substrat mineur 2B6 et 2C9
- Méthamphétamines et amphétamines
  - Substrats CYP2D6
- GHB
  - Augmentation de l'effet de dépression du SNC

Institut national de santé publique Québec

Interactions avec drogues de rue

DROGUES À USAGE RÉCRÉATIF

(VOIR « ANALGÉSIQUES » POUR LES INTERACTIONS AVEC DES OPIOÏDES ET « AGENTS PSYCHOACTIFS » POUR LES INTERACTIONS AVEC LA BENZODIAZÉPINE)

Mécanisme, prise en charge et surveillance des interactions médicamenteuses

	STIMULANTS : Cocaïne, amphétamines GHB	HALLUCINOGÈNES : LSD, PCP (poussière d'ange)	KÉTAMINE
MÉCANISME DE L'INTERACTION	Inhibition du CYP3A4 (cocaïne) et du CYP206 (amphétamines, GHB?) entraînant une augmentation du taux des stimulants	Les mécanismes ne sont pas clairs, mais il existe un risque d'inhibition ou d'induction du métabolisme de la substance.	Les mécanismes ne sont pas clairs, mais il existe un risque d'inhibition ou d'induction du métabolisme de la substance.
PRINCIPAUX ARV IMPLIQUÉS DANS LES INTERACTIONS	Inhibiteurs de la protéase (IP) (avec le ritonavir ou le cobicistat) ET Elvitégravir/cobicistat (Stribild®)	Les IP et Stribild pourraient augmenter la concentration des hallucinogènes. La plupart des INNTI pourraient réduire le taux	Les IP et Stribild pourraient augmenter la kétamine. La plupart des INNTI pourraient réduire le taux
PRISE EN CHARGE**	Avertir le patient du risque d'augmentation imprévisible du taux de la substance à usage récréatif et fournir des conseils de réduction des effets négatifs.	Avertir le patient du risque d'augmentation imprévisible du taux d'hallucinogènes et fournir des conseils de réduction des effets négatifs.	Avertir le patient du risque d'augmentation imprévisible du taux et fournir des conseils de réduction des effets négatifs.
SURVEILLANCE**	**Toxicité :** Déshydratation, bouche sèche, grincement des dents, mâchoire tendue, tachycardie **GHB :** convulsions, bradycardie, perte de conscience	**Toxicité :** Hallucinations, psychose, flashbacks, convulsions, hypertension.	**Toxicité :** Nausées, vomissements, essoufflement, perte de coordination, déclin cognitif

Toronto HIV Clinic

Institut national de santé publique Québec

Interactions pharmacodynamiques

- Dépresseur SNC : alcool, BZD, neuroleptiques
  - Effet synergique, effet dès l'ajout
  - **Danger de dépression respiratoire**

- Naltrexone antagonise le mécanisme d'action

- Effet additif sur le QT_c
  - Mécanisme: via canal potassique IKr
  - **Proportionnel à la dose**
  - ECG à l'admission et si > 100 mg de méthadone
  - ECG si syncope ou convulsion inexpliquée
  - Si QTc > 500 ms
    - considérer arrêt méthadone ou diminution du dosage
    - vérifier Rx complète du patient et effets sur QT_c
    - Éliminer les autres causes

Institut national de santé publique Québec

Facteurs de risque de torsade de pointe

- QT_c > 500ms
- Âge avancé, sexe féminin
- Hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie
- Prise de diurétiques
- Arythmie, bradycardie, infarctus récent, IC
- Interaction pharmacodynamique (Effet additif sur le QT_c)
  - Administration de plus d'un médicament agissant sur le QT_c
  - Augmentation de la concentration plasmatique d'un médicament agissant sur le QT_c
    - **Dose dépendant**
    - Interactions médicamenteuses
    - Ajustement inadéquat lors IR

https://crediblemeds.org/new-drug-list/

Institut national de santé publique Québec

Syndrome sérotoninergique (SS)

- Le SS est la conséquence d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques 5HT au niveau du SNC, secondaire à une augmentation de la biodisponibilité sérotoninergique au niveau de la fente synaptique
- Symptômes : agitation, désordre de l'orientation, myoclonie, hyperréflexie, tremblements, vertiges, hyperthermie, sudation, diarrhée
- Facteurs de risque :
  - >1 médicament qui augmente le taux de sérotonine
  - Interactions médicamenteuses
  - Dose

Institut national de santé publique Québec

Syndrome sérotoninergique (SS) (suite)

Médicaments impliqués:

Tableau 1 : Mécanismes d'actions et médicaments associés au SS (adapté de Jaunay et coll., 2001)[2]

Mécanisme d'action	Substances
Inhibition de la recapture de la sérotonine	ISRS : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine Autres antidépresseurs : venlafaxine, trazodone Opiacés : dextrométhorphan, fentanyl, méthadone, tramadol, mépéridine Amphétamines et dérivés : dextroamphétamine, méthamphétamine, MDMA Autres : bupropion, sibutramine, cocaïne, tramadol, millepertuis
Inhibition du métabolisme de la sérotonine	IMAO : linézolide, phénelzine, moclobémide Autre : millepertuis
Libération de la sérotonine	Amphétamines et dérivés : dextroamphétamine, méthamphétamine, MDMA Anorexigènes : fenfluramine, phentermine IMAO : linézolide, sélégiline, moclobémide, tranylcypromine Autres : cocaïne, réserpine, lévopoda, mirtazapine
Agoniste des récepteurs sérotoninergiques	Agonistes 5-HT_1 : élétriptan, naratriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan Autres : buspirone, lithium, carbamazépine, LSD, mépéridine
Synthèse de la sérotonine	L-tryptophane

Tiré de: INSPQ, portail toxicologie clinique - Le syndrome sérotoninergique lors d'intoxications aiguës

Institut national de santé publique Québec

Module 3-C

Pharmacologie de la morphine orale à libération lente uniquotidienne

Institut national de santé publique Québec

Généralités de la morphine à libération lente uniquotidienne

- Indication: 3e ligne de traitement
  - Si échec, intolérance ou contre-indication aux 1re et 2e lignes de traitement
- Usage *« off label »*
- Encore peu de données
  - Non inférieure à la méthadone pour l'efficacité et la rétention au traitement
  - Taux de satisfaction au traitement plus élevé, niveau de stress mental et « *craving* » pour l'héroïne moindre
- Seule la formulation 24 h a été étudiée
  - Kadian[MD]
  - Autres formulations retard (p. ex. : longue action 12 h) **non** indiquées
- Codes J applicables (A, B et C) avec pré-autorisation RAMQ
- Noter dans la posologie l'indication de TAO
  - Pour DSQ

Institut national de santé publique Québec

Pharmacinétique/pharmacologie de la morphine à libération lente uniquotidienne

- Agoniste pur des récepteurs μ des opioïdes
- Libération lente sur 24 heures
- C_{max} en 8,5 à 10 h
- T½ d'élimination: 11 – 13 h
- Élimination rénale (90 %) et fécale (7-10 %)
- Moins soluble que l'héroïne
  - Risque accru de complication si injection

Institut national de santé publique Québec

Posologie et doses omises de morphine à libération lente uniquotidienne

- Dose de départ: 30 à 60 mg/jour
- Augmentation par paliers de 20 à 60 mg
- Le spectre complet des doses utilisées dans la littérature se situe entre **60 et 1200 mg /jour**.
- Ajustement de dose aux 48 h minimum
- Teneurs disponibles
  - 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg

Institut national de santé publique Québec

Posologie et doses omises de morphine à libération lente uniquotidienne (suite)

- Doses omises: peu de données
  - $T^{1/2}$ court, donc perte rapide de tolérance
  - **Cesser ordonnance après 2 doses consécutives omises**

- Transfert de la méthadone vers la morphine
  - Ne pas attendre les symptômes de sevrage
  - Débuter la morphine le lendemain de la dernière dose de méthadone
  - Ratio 1:6 ad 1:8 méthadone : morphine
    - **Débuter avec un ratio 1:4** puis titrer

Institut national de santé publique Québec

Doses omises (exemple)

Number of missed days	Missed dosing schedule	
	Example prescribed dose = 200 mg	*Example prescribed dose = 800 mg*
1	200 mg	800 mg
2	120 mg (40% reduction)	480 mg (40% reduction)
3	80 mg (60% reduction)	320 mg (60% reduction)
4	40 mg or starting dose (e.g., 60 mg), whichever is higher (80% reduction)	160 mg (80% reduction)
5	Resume at initiation dose (e.g., 60 mg)	Resume at initiation dose (e.g., 60 mg)

Due to lack of clinical experience or clinical trials for slow-release oral morphine re-induction protocols, patients should be seen daily to assess for intoxication or withdrawal, with dose increases or decreases titrated accordingly.

Exemple tiré de: A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder, British Columbia Center on Substance Use. Juin 2017

Institut national de santé publique Québec

Supervision des doses de morphine à libération lente uniquotidienne

- Ouvrir les capsules et les disperser dans compote ou jus
  - Pour ingestion immédiate
  - Alternative: ouvrir capsules dans verre de 30 ml, superviser ingestion, puis faire boire un verre d'eau
  - Au moins ad stabilité du patient
- Capsules/microbilles doivent être avalées entières, ne pas écraser, croquer ou dissoudre
  - Sinon risque d'augmentation de la rapidité d'absorption; potentiellement mortelle
- Doses non supervisées: normalement aucune, sauf exception.

Institut national de santé publique Québec

Effets indésirables de la morphine à libération lente uniquotidienne

- Effets indésirables plus fréquents qu'avec méthadone ou buprénorphine/naloxone
  - Selon certaines références
  - Principalement GI et maux de tête
- Possiblement moins de sudation vs méthadone
- Risque prolongation QTc favorable vs méthadone

Institut national de santé publique Québec

Module 4

Populations particulières

Institut national de santé publique Québec

Mise en situation 3

Le dentiste de Marianne vous téléphone à la suite d'une intervention chirurgicale. Il veut savoir quel médicament lui donner pour soulager la douleur car il vient d'apprendre qu'elle reçoit de la méthadone.

Quelle sera votre intervention?

Institut national de santé publique Québec

Mise en situation 3 (suite)

Traitement de la douleur aiguë :

- Traitement requis
- Hyperalgésie et inefficacité de la méthadone comme analgésique au-delà de 4-8 heures
- Tolérance
- Médicaments agonistes-antagonistes : à proscrire
  - Tartrate de butorphanol
  - Pentazocine
  - Buprénorphine

Institut national de santé publique Québec

Méthadone et douleur

La tolérance aux opioïdes peut nécessiter une dose plus grande d'analgésique pour un patient

- **Douleur aiguë**
  - Maintenir dose de méthadone
  - Co-analgésie
  - Ajout d'opioïdes de courte durée d'action (fractionner)
- **Douleur chronique**
  - Ajouter une co-analgésie
  - Dose de méthadone peut être fragmentée à BID/TID
  - Dose de méthadone peut être augmentée
  - Si échec, ajouter opioïdes longue durée d'action (fractionner)
  - Aider à accepter une douleur résiduelle inévitable dans les situations de douleur chronique

Institut national de santé publique Québec

Mise en situation 3 (suite)

Et si Marianne prenait plutôt de la buprénorphine/naloxone ?

Votre approche serait-elle différente?

Institut national de santé publique Québec

Buprénorphine/naloxone et douleur *aiguë anticipée*

- **Évaluer la douleur anticipée**
  - Si douleur **sévère** anticipée: arrêt de buprénorphine/naloxone avant chirurgie
    - Délais selon dose
    - Remplacer avec opioïde de courte action
  - Les risques/bénéfices de cesser vs poursuivre la buprénorphine/naloxone doivent préalablement avoir été discutés avec patient
- **Co-analgésie**
- **Si buprénorphine poursuivie:**
  - Possibilité de soulager douleur résiduelle avec opioïde à courte durée d'action, mais ne pas donner d'emblée
  - S'adapter selon douleur du patient
- **Si buprenorphine/naloxone cessée:**
  - Réintroduire une fois douleur aiguë diminuée, lorsque le patient commence à présenter des symptômes de sevrage
  - Procéder comme lors de la période d'induction

Institut national de santé publique Québec

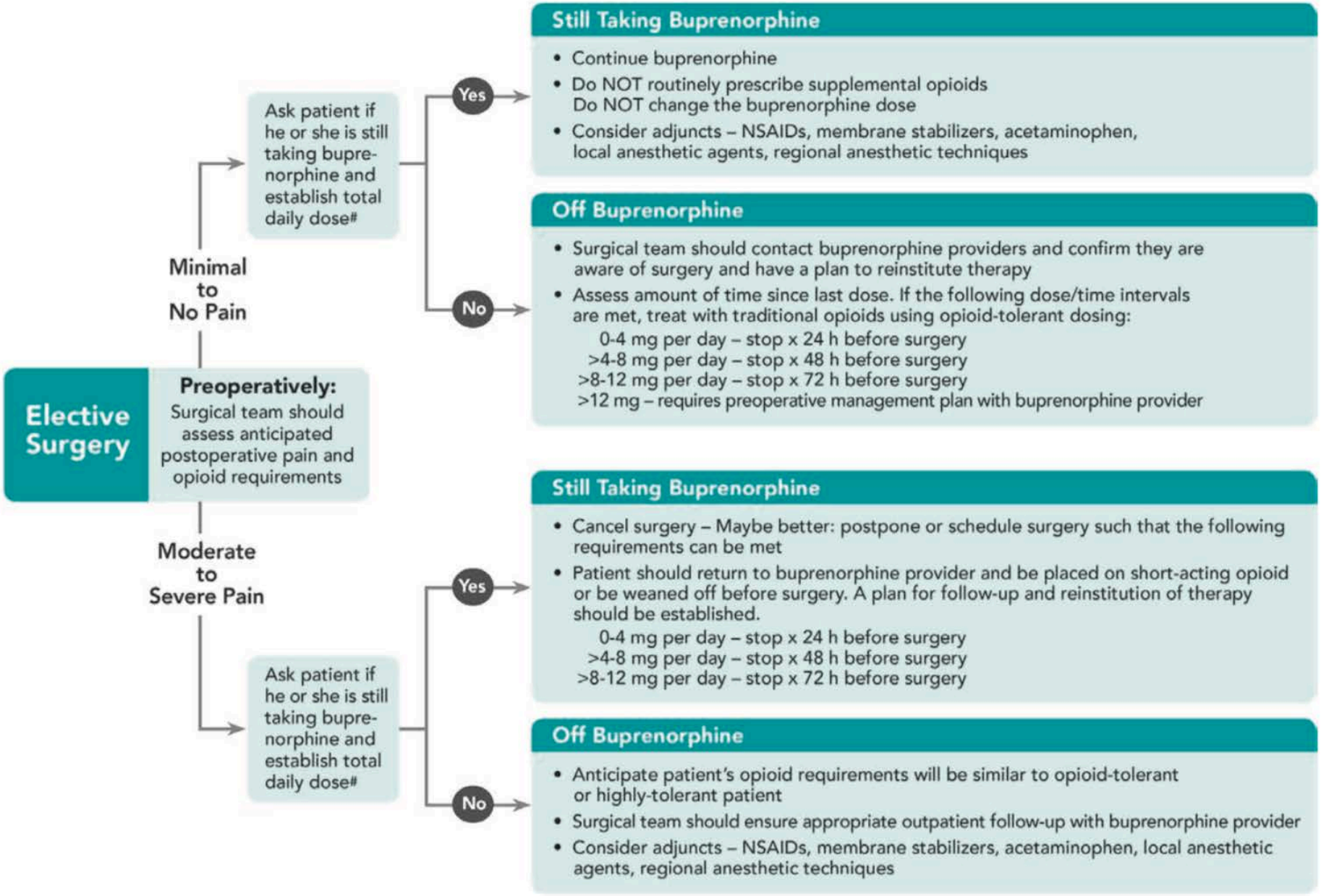


Fig. 1. Suggestions are outlined for patients presenting for elective surgeries taking buprenorphine. NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs. #Transdermal buprenorphine need not be discontinued prior to elective surgery regardless of dose.

Institut national de santé publique Québec

Buprénorphine/naloxone et douleur *aiguë non-anticipée*

Patiente se retrouve avec fracture ouverte du fémur avec déplacement suite à un accident de bicyclette…

- **Si douleur légère** : possibilité de poursuivre buprénorphine/naloxone
- **Si modérée à sévère** : cesser buprenorphine/naloxone
- Débuter opioïde à courte action
  - Perfusion ou à la demande
  - Opioïdes puissants (ex: fentanyl), hautes doses seront fort probablement nécessaires pour soulager patient au début
- **Co-analgésie**
- Réintroduire buprénorphine/naloxone: idem à douleur aiguë anticipée

Institut national de santé publique Québec

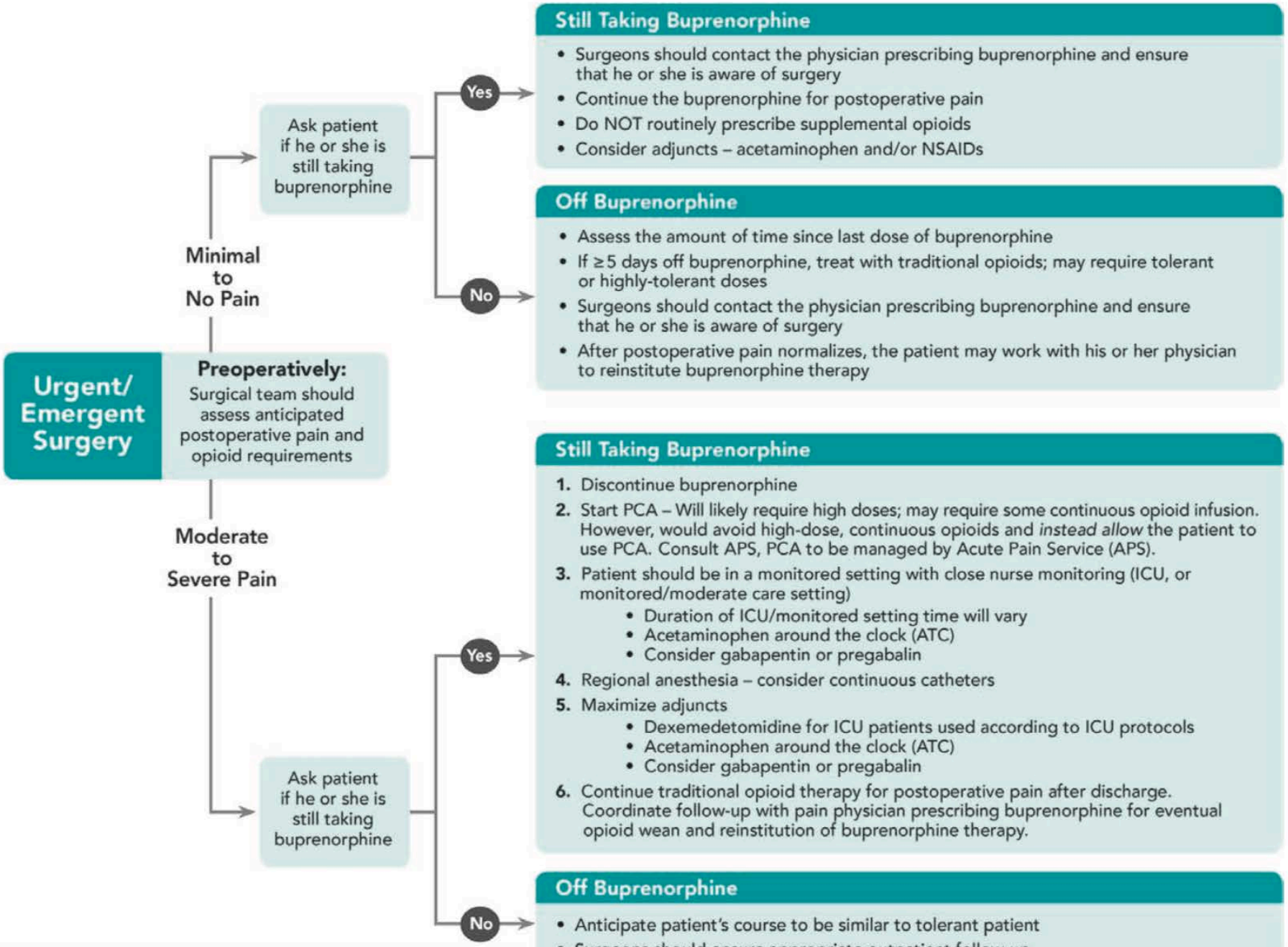


Fig. 2. Suggestions are outlined for patients presenting for urgent and emergent surgeries taking buprenorphine. APS = Acute Pain Service; ATC = acetaminophen around the clock; ICU = intensive care unit; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; PCA = patient-controlled analgesia.

Buprénorphine/naloxone et douleur (suite)

- Patiente nie tout symptôme de sevrage mais se plaint de douleur à la hanche depuis accident il y a 6 mois.
  - **Douleur chronique**
  - Ajouter une co-analgésie
  - Dose de buprénorphine/naloxone peut être augmentée
  - Dose de buprénorphine/naloxone peut être fragmentée à BID/TID
  - Si inefficace, penser à transférer la patiente à la méthadone

Institut national de santé publique Québec

Buprénorphine/naloxone et douleur (suite)

- Buprénorphine/naloxone de plus en plus utilisée en douleur chronique
  - Butrans^{MD} (timbre transdermique)
    - 5, 10, 15, 20 µg/heure
  - Belbuca^{MD} (pellicule buccale)
    - 75 µg, 150 µg, 300 µg, 450 µg, 600 µg, 750 µg et 900 µg
  - Suboxone^{MD} utilisée « *off label* »

Institut national de santé publique Québec

Mise en situation 4

Ophélie, une patiente sous méthadone, vous demande d'acheter un test de grossesse. Vous lui offrez de faire le test à la pharmacie et il s'avère positif.

Quelle sera votre intervention en regard de la thérapie à la méthadone?

Institut national de santé publique Québec

Mise en situation 4 (suite)

- Pas d'effet tératogène des opioïdes
- Bénéfices des TAO dépassent grandement les risques de ne pas traiter.
- Lors de la grossesse, la consommation d'opioïdes peut entraîner sur le fœtus et l'enfant:
  - Syndrome de sevrage du fœtus (SSF)
  - Environ 80 % des bébés
- Étude chez 18 femmes montre un SSF en 60 h avec la méthadone et en 72 h avec la buprénorphine, la moitié des bébés ne nécessitant pas de traitement.

Mise en situation 4 (suite)

- Métabolisme de la méthadone ↑ au 2e et 3e trimestre (enzyme placentaire)
  - Augmenter dosage et/ou fractionnement des doses.

- Si la patiente prenait de la buprénorphine/naloxone
  - Quelle serait votre intervention en regard avec l'état de la
    patiente ?

Institut national de santé publique Québec

Mise en situation 4 (suite)

- La buprénorphine/naloxone n'est pas recommandée en grossesse.

- La buprénorphine seule (sans naloxone) (Subutex^{MD}) est la formulation recommandée. Accessible via le programmes d'accès spécial de Santé Canada.
  - Délai prolongé, réassurer la patiente car la naloxone est non absorbée.
  - Doit être distribué par les médecins. Faisabilité ?

Institut national de santé publique Québec

MODULE 5

NALOXONE À EMPORTER

Institut national de santé publique Québec

Objectif général

- Comprendre les particularités associées au service de la naloxone à emporter

Objectifs spécifiques

- Connaître les indications de la naloxone à emporter
- Maîtriser l'enseignement d'une trousse de naloxone
- Comprendre les subtilités entourant la facturation de la naloxone à emporter

Institut national de santé publique Québec

Naloxone – Éléments clés

- Antagoniste opioïde
  - Antidote à la surdose d'opioïdes
  - Sécuritaire en cas d'intoxication indifférenciée
  - Durée d'action: Entre 30 et 90 minutes = risque de retour en surdose
- Formulation IN ou IM
- Remboursées à 100 % par la RAMQ
- Enseignement pour les proches/pairs
  - Pas inscrit au DSQ
- Appel au 911 essentiel
- Loi du bon samaritain
- Disponible dans les pharmacie et les organismes communautaires

Institut national de santé publique Québec

Naloxone-Indications

- Facteurs de risque de surdose
- Co-prescription en douleur
  - Rôle de screening : TAO ***ET*** douleur chronique
  - Haute dose d'opioïdes: >50 MME/jour selon la CDC

5. When opioids are started, clinicians should prescribe the lowest effective dosage. Clinicians should use caution when prescribing opioids at any dosage, should carefully reassess evidence of individual benefits and risks when considering increasing dosage to ≥50 morphine milligram equivalents (MME)/day, and should avoid increasing dosage to ≥90 MME/day or carefully justify a decision to titrate dosage to ≥90 MME/day (recommendation category: A, evidence type: 3).

CDC's Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain

Institut national de santé publique Québec

Facteurs de risque de surdose d'opioïdes

- Utilisateurs d'opioïdes récréatifs
  - risque accru si consommation par injection
- Patient sous TAO
- Nouveau consommateur d'opioïdes (naïf – faible tolérance)
- Perte de tolérance après une période sans consommation ni TAO
  - Prison, thérapie, hospitalisation, voyage, etc.
- Consommation de cocaïne dans certaines régions (contamination par le fentanyl)
- Utilisateur d'opioïdes sur ordonnance à haute dose*
- Risque accru pour les utilisateurs d'opioïdes si :
  - Âge > 65 ans
  - Atteinte fonction hépatique ou rénale
  - Signes de mésusage
  - Troubles cognitifs et/ou psychiatriques
  - Pathologie pulmonaire, apnée du sommeil, obésité
  - Consommation concomitante de sédatif
    - principalement : benzodiazépine, alcool, hypnotique)

Inspiré de l'atelier « surdose », juillet 2014, DSP de l'ASSS de Montréal

Institut national de santé publique Québec

Naloxone - Astuces

- IM ou IN ?
- Ayez en stock !!!
- Recommandez à vos patients à risque
- Approche pour recommander à un patient ayant un TUO ou un patient avec une DCNC
- Démonstrateur disponible pour enseignement:
  - Commander via représentant ADAPT Pharma
- Noter au dossier date d'expiration de la naloxone délivrée

Naloxone - liens utiles

- **Infolettre 046 RAMQ, 9 mai 2018**:
  http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2018/info046-8.pdf
- **Webinaire AQPP sur l'utilisation de la naloxone pour emporter:**
  http://membres.aqpp.qc.ca/Thinclient/Public/Event/FR/#/forms/new/?table=0x80000000000001A0&form=0x800000000000005C&command=0x8000000000000C76
- **Vidéos de formations (IN et IM) INSPQ:**
  https://www.inspq.qc.ca/surdoses-opioides/administrer-la-naloxone
- **Feuillets aide-mémoire INESSS:**
  https://www.inesss.qc.ca/activites/protocoles-medicaux-et-ordonnances-associees/protocoles-medicaux-et-ordonnances-associees/naloxone.html
- **Loi sur les bons samaritains secourant les victimes de surdose:**
  https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/toxicomanie/abus-medicaments-ordonnance/opioides/apropos-loi-bons-samaritains-secourant-victimes-surdose.html

Naloxone – Personnes visées

- ≥ 14 ans
- Utilisatrices d'opioïdes
  - Code 8K
- Tierce personne pouvant intervenir auprès des utilisateurs d'opioïdes
  - Code 8L
  - Aucune définition claire dans l'entente

Naloxone – Personnes visées (suite)

- Résidentes du Québec possédant une carte RAMQ
- Personnes n'étant pas en mesure de fournir carte RAMQ, carnet de réclamation ou preuve temporaire
  - Code MK
  - NAM temporaire sera généré avec nom, prénom, date de naissance, sexe
    - P. ex: sans domicile fixe, touriste, citoyenne d'une autre province, état requérant des soins urgents

Naloxone - Facturation

- Ordonnances au nom du pharmacien
- Toujours servir minimum 2 doses de naloxone à la fois (se fier aux recommandations de la santé publique de votre région)
- Entrer ordonnances distinctes:
  - Naloxone
  - +/- Fournitures
  - Acte enseignement
- Code 8K et code 8L
  - Doit être entré en considération spéciale pour **chaque** ordonnance
- Enseignement : possibilité de facturer SANS service de naloxone
  - P. ex: si enseigné à un proche aidant, rappel d'enseignement après 1 an
  - 1 par patient par année par pharmacie

Institut national de santé publique Québec

Aide à la facturation de la naloxone

		Utilisateur[1]	Aidant[2]	Code	Quantité par service
Vaporisateur nasal	Narcan[MC]	02458187	99101434	O	1 à 4 formats de 2 vaporisateurs
	Trousse préassemblée dans laquelle sont ajoutés deux vaporisateurs[3]	99101461		Y	1 à 4 trousses
Trousse injectable	Trousse préassemblée contenant deux formats de naloxone injectable[4]	99101443	99101444	O	1 à 4 trousses
Service à la carte	Naloxone injectable	Omega : 02455935 SOS : 02453258	Omega : 99101411 SOS : 99101410	O	2 à 8 formats de 1ml
	Seringue avec aiguille rétractable jetable	99101335		F	2 à 8 seringues
	Ensemble de 4 tampons alcoolisés et de 2 gants	99101406		Y	1 à 4 formats
	Masque	99101446		Y	1 à 4 masques
	Enseignement	1 seule fois par personne par pharmacie par 365 jours		EN	Peut-être facturé sans service de naloxone

AQPP Association québécoise des pharmaciens propriétaires

Institut national de santé publique Québec