

Avril 2011

Plan de gestion de risque des spécialités pharmaceutiques contenant de la buprénorphine (Subutex®, Buprénorphine Arrow®, Buprénorphine Mylan®, Buprénorphine Biogaran®, Buprénorphine Sandoz®, Buprénorphine Teva®)

### Substance active

Chlorhydrate de buprénorphine

### Dénomination

SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual  
SUBUTEX 2 mg, comprimé sublingual  
SUBUTEX 8 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE ARROW 0,4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE ARROW 1 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE ARROW 2 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE ARROW 4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE ARROW 6 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE ARROW 8 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE MYLAN 0,4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE MYLAN 1 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE MYLAN 2 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE MYLAN 4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE MYLAN 6 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE MYLAN 8 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE BIOGARAN 0,4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE BIOGARAN 2 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE BIOGARAN 8 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE SANDOZ 0,4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE SANDOZ 1 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE SANDOZ 2 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE SANDOZ 4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE SANDOZ 6 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE SANDOZ 8 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE TEVA 0,4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE TEVA 1 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE TEVA 2 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE TEVA 4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE TEVA 6 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE TEVA 8 mg, comprimé sublingual

### Statut d'enregistrement

#### Procédure d'enregistrement :

Subutex® : reconnaissance mutuelle (État membre rapporteur : France)  
Génériques : procédure nationale

#### Date de Commercialisation en France :

Subutex® : février 1996  
Buprénorphine Arrow Génériques : mars 2006  
Buprénorphine Mylan : avril 2007  
Buprénorphine Biogaran : janvier 2010  
Buprénorphine Sandoz : janvier 2010  
Buprénorphine Teva : janvier 2010

## Indications

La buprénorphine haut dosage (BHD), contenue dans les spécialités citées ci-dessus, est exclusivement indiquée dans le **traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés**, dans le cadre d'une **thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique**.

Le traitement, réservé aux adultes et aux enfants de plus de 15 ans, est contre-indiqué notamment en cas d'insuffisance respiratoire sévère, d'insuffisance hépatique sévère, d'intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens*, d'association à la méthadone, ou à des analgésiques morphiniques de palier III.

La BHD doit être administrée par **voie sublinguale**, seule voie efficace et bien tolérée. La dose initiale est de 0,8 à 4 mg/j en une seule prise. La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace. Elle est en moyenne de 8mg/j. La posologie maximale est de 16 mg/jour en une seule prise journalière.

En France, la BHD est uniquement délivrée sur prescription médicale sur une ordonnance dite « sécurisée ». Elle peut être **prescrite pour une durée maximale de 28 jours** avec une **dispensation fractionnée par période de 1 à 7 jours**, sauf mention expresse du prescripteur permettant une délivrance en une seule fois. La délivrance quotidienne est notamment recommandée pendant la période d'instauration du traitement.

## Profil de sécurité d'emploi

### Dans les conditions normales d'utilisation :

Les **effets indésirables** les plus souvent retrouvés sont liés à l'action morphomimétique de la BHD : céphalées, vertiges, insomnie, asthénie, constipation, nausées et sudation. Lors des essais cliniques, évanouissement, hypotension orthostatique, vomissement et somnolence ont également été observés. Ont également été rapportés : des **atteintes hépatiques de type cytolytique**, des **cas de dépression respiratoire** d'origine centrale pouvant être fatale (notamment en cas d'association avec des benzodiazépines et en cas d'usage détourné) et des cas de **syndromes de sevrage** (notamment lors d'arrêt brutal du traitement ou lors d'administration moins de 4 heures après la dernière prise de stupéfiants).

En cas de prise chronique de buprénorphine au cours de la grossesse, une surveillance néonatale doit être envisagée en raison du risque de **dépression respiratoire** et de **syndrome de sevrage** chez le nouveau-né.

Est déconseillée, l'association avec l'alcool (majoration de l'effet sédatif de la buprénorphine), avec la naltrexone (risque d'apparition d'un syndrome de sevrage), avec la codéine, l'éthylmorphine et les analgésiques de palier II (diminution de l'effet analgésique des morphiniques et risque d'apparition d'un syndrome de sevrage).

### Cinq types d'utilisation hors-AMM sont à craindre :

- **l'auto-substitution** : usage de type thérapeutique de la BHD, mais en dehors d'un protocole médical
- **l'usage toxicomaniaque** : BHD utilisée comme une drogue avec risque de primodépendance
- **le recours à une voie d'administration autre que la voie sublinguale** : injection intra-veineuse, voie nasale (« sniff »), fumée...
- **le nomadisme médical** (polyprescription, polydispensation)
- **le trafic de BHD**

L'administration de la BHD par voie intraveineuse expose à de nombreux risques : contamination virale, majoration des risques de dépression respiratoire et de surdosage, notamment lors de l'association de la BHD avec l'alcool et les benzodiazépines, et complications locales (œdèmes des mains et des avant-bras, abcès, phlegmons, nécroses, thrombose veineuse...) ou systémiques (candidoses, ...), parfois sévères.

## Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Les PGR des laboratoires Schering-Plough, Arrow Génériques Mylan, Biogaran, Sandoz et Teva ont en commun les mesures suivantes :

- **la sécurisation du produit, du stockage à la distribution**
- **la gestion spécifique de la pharmacovigilance** avec en particulier :
  - une documentation précise des cas d'atteintes hépatiques, d'endocardites, des expositions pendant la grossesse, des troubles fœtaux et néonataux, des décès,
  - une documentation précise des cas de mésusages, d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné,
  - une transmission trimestrielle des cas notifiés de pharmacovigilance et d'addictovigilance,
  - une transmission trimestrielle des chiffres de vente ;
- à la demande de l'Afssaps, une première **étude observationnelle appréciant l'impact de l'arrivée des génériques sur le marché**, a été mise en place environ un an après la commercialisation des 1ers génériques pour les laboratoires Schering-Plough, Arrow Génériques et Mylan, et dont les objectifs étaient d'évaluer :
  - les conséquences éventuelles sur le mésusage,
  - les conditions réelles de prescription et de délivrance de la BHD.
    - Pour la spécialité Subutex, il s'agit d'une étude prospective d'une durée de 12 mois, conduite auprès de 360 médecins et de 1289 patients ;
    - Pour la spécialité Buprénorphine Arrow : étude prospective auprès de 255 pharmaciens et de 777 patients ;
    - Pour la spécialité Buprénorphine Mylan : étude prospective auprès de 275 pharmaciens et de 538 patients.

Avec l'arrivée des nouveaux génériques, l'Afssaps a demandé à tous les laboratoires commercialisant de la Buprénorphine de mettre en place une nouvelle étude observationnelle afin d'évaluer le mésusage de la Buprénorphine. Cette étude sera commune aux laboratoires génériqueurs et au laboratoire commercialisant le princeps. La 1<sup>ère</sup> vague de cette étude commune devrait être mise en place fin 2011. Cette étude sera conduite de façon périodique et chaque nouveau laboratoire qui commercialisera de la Buprénorphine générique devra y participer.

- l'envoi d'une lettre d'information aux professionnels de santé concernés, lors du lancement des spécialités génériques, ayant pour double objectif d'informer de la mise sur le marché du produit et de rappeler le bon usage de la BHD.

**En complément, l'Afssaps a mis en œuvre un suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance.**

L'Afssaps rappelle que **tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de buprénorphine doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV)** de rattachement géographique. De même **tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit être déclaré par les professionnels de santé au CEIP** dont ils dépendent (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).

**En parallèle, l'Afssaps élabore actuellement une mise au point sur l'initiation et le suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage ainsi qu'une fiche d'aide à la délivrance de la BHD. La diffusion de ces documents est prévue au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2011.**

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) en ligne sur le site de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), rubrique : Répertoire des spécialités pharmaceutiques.