



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 décembre 2017

buprénorphine (chlorhydrate de)

SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual

B/7 (CIP : 34009 339 444 2 1)

SUBUTEX 2 mg, comprimé sublingual

B/7 (CIP : 34009 339 514 0 5)

SUBUTEX 8 mg, comprimé sublingual

B/7 (CIP : 34009 339 439 9 8)

Laboratoire INDIVIOR FRANCE

| | |
|------------------------|---|
| Code ATC | N07BC01 (médicaments utilisés en cas de dépendance aux opiacés) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | « Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM | Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 31/07/1995 Rectificatifs du 06/05/2015 : rubriques 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 et 4.9 du RCP (cf. Annexe) PGR |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 Prescription limitée à 28 jours Délivrance fractionnée de 7 jours |
| Classification ATC | 2016 N Système nerveux N07 Autres médicaments en relation avec le système nerveux N07B Médicaments utilisés dans des troubles de l'addiction N07BC Médicaments utilisés en cas de dépendance aux opiacés N07BC01 Buprénorphine |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 03/02/2017.
Renouvellement conjoint de la spécialité TEMGESIC, comprimé sublingual dans un avis distinct.

Le laboratoire n'a pas soumis de dossier de renouvellement depuis l'avis de renouvellement du 16/11/2011.

Le laboratoire sollicite une réévaluation de la place de SUBUTEX dans la stratégie thérapeutique et revendique pour la spécialité la place de traitement de première intention de la pharmacodépendance aux opioïdes, quel que soit le type de prise en charge (en médecine générale ou en structure spécialisée dans la prise en charge des addictions).

Pour rappel, deux agonistes des récepteurs μ aux opiacés sont utilisés en France dans le cadre d'un traitement de substitution aux opioïdes : la méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD). La méthadone est actuellement soumise à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant dans les CSAPA¹ et aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes. Les données de consommation de ces médicaments, collectées auprès de structures spécialisées (CSAPA, CARRUD²) et en milieu carcéral en octobre 2016 (206 structures, 5210 sujets) dans le cadre de l'étude OPPIDUM³, indiquent que 69% des sujets sont traités par méthadone (sous protocole dans 98% des cas), 27% par BHD (sous protocole dans 94% des cas). Ces données témoignent d'une prescription prépondérante de méthadone par les médecins de centres spécialisés. La stratégie thérapeutique dans les pharmacodépendances majeures aux opiacés est précisée dans le chapitre 4.4.

Dans son dernier avis de renouvellement du 16/11/2011, la Commission a considéré que le SMR de SUBUTEX restait important dans l'indication de l'AMM.

¹ Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

² Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

³ Observatoire de Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur utilisation Médicamenteuses (dispositif de pharmacosurveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives du Réseau Français d'Addictovigilance) - Enquêtes transversales nationales menées chaque année au mois d'octobre.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de la dépendance aux opioïdes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques : deux méta-analyses^{4,5}, deux revues de la littérature^{6,7}, une étude de qualité de vie⁸, les données d'un registre de Baltimore⁹ et une étude observationnelle (non publiée).

Les données de deux études cliniques, d'une revue de la littérature et d'une étude de qualité de vie évaluant l'association buprénorphine/naloxone ont également été déposées.

Seules ont été prises en compte les données pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

La méta-analyse de Mattick, réalisée selon la méthodologie de la Cochrane Collaboration avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement par buprénorphine versus placebo et versus méthadone en traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes. Trente et une études randomisées ont été incluses dans l'analyse (5430 patients). A doses fixes moyennes ou fortes, l'efficacité de la buprénorphine (maintien en traitement, usage d'opiacés illicites) ne diffère pas de celle de la méthadone. A doses fixes faibles et à doses flexibles, les auteurs concluent à la supériorité de la méthadone par rapport à la buprénorphine quant au maintien en traitement. Les doses fixes étant rarement utilisées en pratique clinique, les résultats à doses flexibles sont considérés comme étant plus pertinents pour la prise en charge des patients.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

⁴ Mattick RP et al. 2014. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev

⁵ Nielsen S et al. 2016. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. Cochrane Database Syst Rev.

⁶ Thomas CP et al. 2014. Medication-assisted treatment with buprenorphine: assessing the evidence. Psychiatr Serv

⁷ Praveen KT et al. 2011. Opioid dependence. BMJ Clin Evid.

⁸ Raisch DW et al. 2012. Health-related quality of life changes associated with buprenorphine treatment for opioid dependence. Qual Life Res

⁹ Schwartz RP et al. 2013. Opioid agonist treatments and heroin overdose deaths in Baltimore, Maryland, 1995-2009. American journal of public health.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 31/07/2011 au 31/07/2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » ont été réalisées. (cf. Annexe)

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel - été 2017), le nombre de prescriptions de SUBUTEX est estimé à 1 061 656 (338 534 prescriptions pour le dosage à 2 mg, 152 567 prescriptions pour le dosage à 0,4 mg et 570 556 prescriptions pour le dosage à 8 mg).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pharmacodépendances majeures aux opiacés et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.^{10,11,12}

Le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés doit s'intégrer dans un processus global d'accompagnement, de suivi médico-psychologique et socio-éducatif et de réinsertion de la personne dépendante, aspects qui impliquent un travail en réseau et une démarche interinstitutionnelle. Le succès des traitements médicamenteux dépend en grande partie de la qualité de l'intervention psychothérapeutique et sociale.

Deux agonistes des récepteurs μ aux opiacés sont utilisés en France dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés :

- la méthadone, classée comme stupéfiant dont la prescription ne peut être instaurée que dans un CSAPA ou un établissement de soins,
- la buprénorphine haut dosage (BHD) sous la forme de SUBUTEX (médicament princeps) et ses génériques ou sous la forme de SUBOXONE (association BHD/naloxone), inscrite en liste I, avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants.

Par ailleurs, une autorisation de mise sur le marché a été délivrée par l'ANSM à la spécialité NALSCUE (naloxone 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale) le 28 juillet 2017. Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

Le choix du traitement substitutif aux opiacés doit être fait au cas par cas. Les différences de règles de prescription et les disparités dans l'offre de soins influent encore beaucoup sur ce choix. Les patients sous traitements de substitution aux opiacés diffèrent dans leur perception de ces traitements, entre médicaments et drogues. Le phénomène est davantage marqué pour la BHD que pour la méthadone, rarement injectée, dont le mode de dispensation est plus contrôlé et qui jouit d'une image thérapeutique plus affirmée.

¹⁰ Plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conditions addictives 2013-2017. Ministère de la Santé et des solidarités. <http://www.drogues.gouv.fr>

¹¹ Les dommages liés aux addictions et les stratégies validées pour réduire ces dommages. Rapport 2013 remis à madame Daniele Jourdain-Menninger, présidente de la MILDT par le Pr Michel Reynaud. <http://www.drogues.gouv.fr>

¹² Dematteis M, Marc Auriacombe M, Oscar D'Agnone O (2017): Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus, Expert Opinion on Pharmacotherapy, DOI:10.1080/14656566.2017.1409722

Afin de résoudre le problème posé par les mauvaises utilisations de la buprénorphine, il est nécessaire d'envisager un ensemble de mesures qui permettent d'améliorer la qualité des suivis thérapeutiques concomitants à la prescription d'un médicament de substitution.

Le plan gouvernemental de 2007-2011 sur la prise en charge et la prévention des addictions avait été renforcé par le plan gouvernemental de 2013-2017 de lutte contre la drogue et les conduites addictives qui prévoyait d'améliorer la qualité de prise en charge des patients et de développer l'accessibilité aux traitements de substitution aux opiacés en :

- expérimentant et évaluant de nouvelles modalités thérapeutiques, notamment la primo-prescription de méthadone en médecine de ville ;
- favorisant la dispensation quotidienne des médicaments de substitution aux opiacés en pharmacie pour les patients suivis en ville ;
- promouvant des protocoles d'éducation thérapeutique ;
- expérimentant l'utilisation des analyses urinaires de produits opiacés par bandelette en cabinet de ville ;
- promouvant les pratiques recommandées dans le guide des traitements de substitution en milieu carcéral.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16/11/2011, la place de SUBUTEX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16/11/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La dépendance aux opiacés expose à des symptômes de tolérance pharmacologique, des manifestations de sevrage et à toutes les conséquences psycho-comportementales et sociales de la perte du contrôle de la consommation. De par leur puissance addictive, ces substances exposent à des risques de surdose mortelle. La pratique d'injections expose à des risques de contaminations infectieuses (infection HIV et hépatite C). La prévalence de troubles psychiques concomitants est très élevée.

► SUBUTEX est un traitement substitutif de la dépendance avérée aux opiacés.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de SUBUTEX est important. Ce médicament doit s'intégrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

► SUBUTEX est un traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SUBUTEX reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Subutex 0,4 mg, 2 mg et 8 mg, comprimés sublinguaux

Rectificatif du 06/05/2015

En bleu : les éléments ajoutés par rapport à la précédente version (2^{ème} colonne)

En vert : les éléments déplacés ou reformulés

Les éléments supprimés sont barrés (1^{ère} colonne)

| SUBUTEX[®] Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011 | SUBUTEX[®] Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur |
|--|--|
| 4. DONNEES CLINIQUES | 4. DONNEES CLINIQUES |
| 4.1. Indications thérapeutiques Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés , dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. | 4.1. Indications thérapeutiques Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes , dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de la dépendance aux opioïdes. |
| 4.2. Posologie et mode d'administration Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution. | 4.2. Posologie et mode d'administration Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opiacés. Posologie Il est recommandé de prescrire le traitement par la buprénorphine dans le cadre d'une prise en charge globale de la dépendance aux opioïdes. Le résultat du traitement dépend, d'une part, de la posologie prescrite et d'autre part, des mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées pour le suivi des patients. Précautions à prendre avant l'induction du traitement |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|---|---|
| <p>Lors de l'instauration d'un traitement par la buprénorphine, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la molécule aux récepteurs μ des opiacés, susceptible d'induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opiacés.</p> <p>Le résultat du traitement dépend, d'une part, de la posologie prescrite et d'autre part, des mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées pour le suivi des patients.</p> <p>Administration par voie sublinguale : prévenir les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes.</p> | <p>Lors de l'instauration d'un traitement par buprénorphine, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la molécule aux récepteurs opioïdes μ et que le traitement peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.</p> <p>Le type de dépendance aux opioïdes (opioïdes à durée d'action longue ou courte), l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes et le niveau de dépendance aux opioïdes doivent être pris en compte. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'instauration du traitement par Subutex doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de sevrage.</p> <p>Chez les patients dépendants à l'héroïne ou aux opioïdes à courte durée d'action, la première dose de buprénorphine doit être prise dès l'apparition de signes objectifs de sevrage (démontrés par exemple par un score indiquant un sevrage léger à modéré sur l'échelle clinique validée des symptômes de sevrage des opioïdes (COWS)).</p> <p>Chez les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être diminuée à une posologie maximum de 30 mg/jour avant de commencer le traitement par la buprénorphine. La longue demi-vie de la méthadone doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement par buprénorphine. La première dose de buprénorphine ne doit être prise que lorsque des signes objectifs de sevrage apparaissent et généralement pas moins de 24 à 48 heures après la dernière prise de méthadone en raison de la longue demi-vie de la méthadone. La buprénorphine peut précipiter l'apparition de symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.</p> <p>Un bilan hépatique et la recherche d'une hépatite virale sont recommandés avant de commencer le traitement. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|---|---|
| <p>Mise en place du traitement :</p> <p>La dose initiale est de 0,8 à 4 mg/jour en une prise.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez les toxicomanes aux opiacés non sevrés : lors de l'induction du traitement la prise de buprénorphine doit intervenir au moins 4 heures après la dernière prise de stupéfiant ou lors de l'apparition des premiers signes de manque. • Chez les patients recevant de la méthadone : réduire au préalable la dose de méthadone à un maximum de 30 mg/jour ; néanmoins un syndrome de sevrage précipité par la buprénorphine peut survenir. <p>Adaptation posologique jusqu'à une dose d'entretien :</p> <p>La posologie doit être adaptée individuellement à chaque patient. La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace. La posologie moyenne d'entretien est de 8 mg/j, mais chez certains patients une augmentation jusqu'à 16 mg/j sera nécessaire. La posologie maximum est de 16 mg/jour. Les modifications de posologie sont ensuite déterminées après réévaluation de l'état clinique et des mesures d'accompagnement associées.</p> <p>Une délivrance quotidienne de la buprénorphine est recommandée, notamment pendant la période d'instauration du traitement. Par la suite et après stabilisation de son état, des quantités de médicament pour plusieurs jours de traitement pourront être remises au patient. Il est recommandé, cependant, de limiter la quantité du médicament délivré en une fois à 7 jours au maximum.</p> <p>Réduction des doses et arrêt de traitement :</p> | <p>Mise en place du traitement (induction) :</p> <p>La dose initiale est de 0,8 à 4 mg/jour en une prise. Pendant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement son administration afin de s'assurer que la dose est placée correctement sous la langue et d'observer la réponse du patient au traitement, ce qui permettra d'adapter efficacement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient.</p> <p>Adaptation posologique et traitement d'entretien :</p> <p>La dose doit être prise une fois par jour.</p> <p>La posologie doit être adaptée individuellement à chaque patient. La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace. La posologie moyenne d'entretien est de 8 mg/j, mais chez certains patients une augmentation jusqu'à 16 mg/j sera nécessaire. La posologie maximum ne doit pas dépasser 16 mg/jour. Les modifications de posologie sont ensuite déterminées après réévaluation de l'état clinique et de la prise en charge globale du patient.</p> <p>Une délivrance quotidienne de la buprénorphine est recommandée, notamment pendant la période d'instauration du traitement. Par la suite et après stabilisation de son état, des quantités de médicament pour plusieurs jours de traitement pourront être remises au patient. Il est recommandé, cependant, de limiter la quantité du médicament délivré en une fois à 7 jours au maximum.</p> <p>Réduction des doses et arrêt du traitement (arrêt progressif) :</p> <p>Lorsque l'évaluation clinique et la volonté du patient conduisent à envisager l'arrêt du traitement, celui-ci doit être effectué avec précaution. La décision d'arrêter le traitement par la buprénorphine après une période d'entretien ou de stabilisation brève doit être prise dans le cadre d'une prise en charge globale. Pour éviter des symptômes de sevrage et une rechute éventuelle, dans les cas</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|--|--|
| <p>Après une période de stabilisation jugée satisfaisante, le médecin pourra proposer au patient de réduire progressivement sa dose de buprénorphine, jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution dans les cas favorables. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés respectivement à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg permet une réduction progressive de la posologie. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.</p> | <p>favorables, la dose de buprénorphine peut être diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt du traitement.</p> <p>Après une période de stabilisation jugée satisfaisante, si le patient l'accepte, le médecin pourra proposer au patient de diminuer progressivement sa dose de buprénorphine, jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution dans les cas favorables. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés respectivement à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg permet une diminution progressive de la posologie. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.</p> <p>Populations particulières</p> <p>Sujets âgés La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.</p> <p>Insuffisance hépatique</p> <p>Les conséquences de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine ne sont pas connues. La buprénorphine étant fortement métabolisée, les concentrations plasmatiques devraient être plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Comme la pharmacocinétique de la buprénorphine peut être modifiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il est recommandé d'instaurer le traitement avec une dose plus faible et d'adapter la posologie avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). L'administration de la buprénorphine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Un bilan hépatique initial et la recherche d'une hépatite virale sont recommandés avant de commencer le traitement. Les patients présentant une hépatite virale, sous traitement médical concomitant (voir rubrique 4.5) et/ou souffrant d'un dysfonctionnement hépatique ont un risque plus élevé d'atteinte accélérée du foie. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|---|---|
| | <p>Insuffisance rénale</p> <p>La modification de la posologie de la buprénorphine n'est généralement pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les enfants âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. En raison de l'absence de données chez les adolescents (âgés de 15 à 17 ans), ces patients doivent être surveillés plus étroitement pendant le traitement.</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Administration par voie sublinguale : les médecins doivent informer les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce médicament. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution complète, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes. Les patients ne doivent pas avaler ou consommer des aliments ou des boissons avant la dissolution complète du comprimé.</p> <p>Une dose se compose de comprimés de Subutex 2 mg et de Subutex 8 mg, qui peuvent être placés sous la langue simultanément ou en deux parts ; la deuxième part doit être placée sous la langue dès que le ou les comprimés de la première part sont dissous. Pour des instructions spécifiques concernant la posologie pendant le traitement d'induction, de stabilisation et d'entretien, se reporter aux sections ci-dessus intitulées « Mise en place du traitement (induction) » et « Adaptation posologique et traitement d'entretien ».</p> |
| <p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre constituant du produit. - Enfants de moins de 15 ans. - Insuffisance respiratoire sévère. - Insuffisance hépatique sévère. - Intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens. | <p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la buprénorphine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • Enfants de moins de 15 ans. • Insuffisance respiratoire sévère. • Insuffisance hépatique sévère. • Intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens. |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX[®] Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX[®] Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|---|--|
| <p>- Association à de la méthadone, ou à des analgésiques morphiniques de palier III.</p> | <p>• Association à la méthadone, les analgésiques morphiniques de palier III, la naltrexone, et le nalméfène (voir rubrique 4.5).</p> |
| <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde</p> <p>Ce médicament est exclusivement réservé au traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés.</p> <p>Il est recommandé que ce traitement soit prescrit par des médecins assurant une prise en charge thérapeutique globale de la toxicomanie (voir rubrique «Conditions de Prescription et de Délivrance»).</p> | <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde</p> <p>Ce médicament est exclusivement réservé au traitement de la pharmacodépendance aux opioïdes.</p> <p>Utilisation chez l'adolescent- : en raison de l'absence de données chez l'adolescent (âgé de 15 à 17 ans), les patients appartenant à cette tranche d'âge doivent être plus étroitement surveillés pendant le traitement.</p> <p>Il est recommandé que ce traitement soit prescrit par des médecins assurant une prise en charge thérapeutique globale de la dépendance aux opioïdes (voir rubrique «Conditions de Prescription et de Délivrance»).</p> <p>Mésusage, abus et usage détourné Tout comme les autres opioïdes, licites ou illicites, la buprénorphine peut être mal utilisée ou utilisée de manière abusive. Parmi les risques de mésusage et d'abus figurent le surdosage, la propagation d'infections virales ou d'infections localisées et systémiques transmises par voie sanguine, la dépression respiratoire et l'atteinte hépatique. Le mauvais usage de la buprénorphine par une personne autre que le patient à qui le produit est destiné risque également de créer une nouvelle catégorie d'individus primodépendants à cette substance ; ce type d'utilisation peut aussi apparaître lorsque le médicament est distribué directement par le patient en vue d'un usage illicite ou lorsque le médicament est volé, n'étant pas conservé en lieu sûr.</p> <p>En cas de mésusage intentionnel du médicament par voie intraveineuse, des réactions locales, parfois septiques (abcès, cellulite), des hépatites aiguës potentiellement graves et d'autres infections aiguës, telles que des pneumonies ou des endocardites, ont été rapportées.</p> <p>Un traitement sous-optimal par la buprénorphine peut indiquer un mauvais usage du médicament par le patient, pouvant entraîner un surdosage ou l'abandon du traitement. Un patient sous-dosé en buprénorphine peut continuer à gérer ses symptômes de sevrage et son envie irrépressible de consommer</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|--|--|
| <p>Les risques d'utilisation détournée, notamment par voie intraveineuse, et l'adaptation posologique nécessitent, notamment en début de traitement, une prescription de courte durée et si possible une délivrance fractionnée ou contrôlée de nature également à favoriser l'observance du traitement.</p> <p>L'arrêt du traitement peut s'accompagner d'un syndrome de sevrage, parfois retardé.</p> <p>SUBUTEX contient du lactose monohydraté. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.</p> <p>Dépression respiratoire : des cas de décès par dépression respiratoire ont été observés, notamment en cas d'association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4.5) et en cas d'utilisation détournée de la buprénorphine.</p> | <p>des opioïdes, de l'alcool ou d'autres nooleptiques (par exemple des benzodiazépines).</p> <p>Afin de réduire le risque de mésusage, d'abus et d'usage détourné, les médecins doivent prendre les mesures qui s'imposent lorsqu'ils prescrivent et administrent la buprénorphine, par exemple éviter de donner des ordonnances pour de multiples renouvellements dès le début de traitement ; d'autre part, ils doivent effectuer des visites de suivi du patient tout en mettant en place un contrôle clinique adapté aux besoins du patient.</p> <p><u>Dépression respiratoire</u> Des cas de décès par dépression respiratoire ont été observés, particulièrement lorsque la buprénorphine avait été utilisée en association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4.5) ou lorsque la buprénorphine n'avait pas été utilisée conformément aux informations posologiques. Des décès ont également été rapportés après la prise concomitante de buprénorphine et d'autres dépresseurs tels que l'alcool ou d'autres opioïdes. L'administration de buprénorphine à des personnes non dépendantes aux opioïdes, qui ne sont pas tolérantes aux effets des opioïdes, peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle. Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'asthme ou d'insuffisance respiratoire (telle qu'une maladie pulmonaire obstructive chronique, un cœur pulmonaire, une diminution de la capacité respiratoire, une hypoxie, une hypercapnie, une dépression respiratoire préexistante ou une cyphoscoliose (déformation de la colonne vertébrale pouvant entraîner une dyspnée). Les patients présentant les facteurs de risque physiques et/ou pharmacologiques ci-dessus doivent être surveillés et une réduction de la dose peut être envisagée.</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|--|---|
| <p><u>Hépatite, atteinte hépatique</u> : des cas d'hépatite aiguë grave ont été rapportés lors de mésusage, notamment par voie intraveineuse (voir rubrique 4.8). Ces atteintes hépatiques ont surtout été observées à fortes doses, et pourraient être dues à une toxicité mitochondriale. Une altération mitochondriale préexistante ou acquise (maladie génétique, infection virale en particulier hépatite C chronique, éthyliste, anorexie, certains médicaments associés toxiques pour la mitochondrie, p. ex. aspirine, isoniazide, acide valproïque, amiodarone, antirétroviraux analogues nucléosidiques...) peut favoriser la survenue de telles atteintes hépatiques. Ces co-facteurs doivent être recherchés avant toute prescription de SUBUTEX et lors de la surveillance du traitement. Il est nécessaire de pratiquer un bilan biologique et étiologique en cas de suspicion d'atteinte hépatique.</p> | <p>La buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire sévère potentiellement mortelle chez les enfants et les personnes non dépendantes qui l'ingèrent accidentellement ou de manière délibérée. Les patients doivent être avertis de conserver les plaquettes en sûreté, de ne jamais sortir à l'avance les comprimés de la plaquette, de tenir les plaquettes hors de portée des enfants et des autres membres de la famille et de ne pas prendre ce médicament devant les enfants. Un service d'urgence doit être immédiatement contacté en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion.</p> <p><u>Dépression du SNC</u> La buprénorphine peut provoquer une somnolence, en particulier lorsqu'il y a prise/administration concomitante avec de l'alcool ou avec des dépresseurs du système nerveux central (tels que benzodiazépines, tranquillisants, sédatifs ou hypnotiques) (voir rubriques 4.5 et 4.7).</p> <p><u>Dépendance</u> Des études chez l'animal, ainsi que des données cliniques, ont démontré qu'en cas d'administration chronique, la buprénorphine, un agoniste partiel des récepteurs μ aux opioïdes, peut provoquer une dépendance, celle-ci étant toutefois moindre que celle provoquée par un agoniste complet (tel que la morphine). L'interruption brutale du traitement peut entraîner un syndrome de sevrage, dont les premiers signes peuvent apparaître plus tard.</p> <p><u>Hépatite, atteintes hépatiques</u> Des cas d'hépatite aiguë grave ont été rapportés lors de mésusage, notamment par voie intraveineuse. Ces atteintes hépatiques ont surtout été observées à fortes doses, et pourraient être dues à une toxicité mitochondriale. Dans de nombreux cas, la présence d'un dysfonctionnement mitochondrial préexistant (maladie génétique, anomalies enzymatiques hépatiques, infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, abus d'alcool, anorexie, utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques) et la persistance d'injections de drogues peuvent être responsables de l'atteinte hépatique ou y contribuer. Les patients présentant une hépatite virale, sous traitement médical concomitant (voir rubrique 4.5) et/ou souffrant d'un dysfonctionnement hépatique ont un</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|---|---|
| <p>Selon les cas, le médecin pourra, soit interrompre le traitement dans des conditions adéquates, visant à prévenir un syndrome de sevrage et la reprise de la toxicomanie, soit instituer une surveillance étroite de la fonction hépatique.</p> <p>Ce produit peut provoquer un syndrome de sevrage opiacé s'il est administré à un toxicomane moins de 4 heures après la dernière prise de stupéfiant (voir rubrique 4.2).</p> <p>Comme avec les autres opiacés, la prudence est de mise chez les patients sous buprénorphine en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traumatisme crânien et d'hypertension intracrânienne, • hypotension, • hypertrophie prostatique et sténose urétrale. <p>La buprénorphine, en tant qu'opiacé, peut atténuer les symptômes douloureux de certaines pathologies.</p> <p>Ce produit peut entraîner une certaine somnolence, susceptible d'être potentialisée par d'autres agents d'action centrale tels que : alcool, tranquillisants, sédatifs, hypnotiques (voir rubriques 4.5 et 4.7).</p> <p>Ce produit peut provoquer une hypotension orthostatique.</p> <p>Les études chez l'animal et l'expérience clinique ont montré que la buprénorphine expose, en elle-même, à une pharmacodépendance mais moins que la morphine. En conséquence, il est important de respecter les critères de mise sous traitement, de suivi et de respect des paliers posologiques (voir rubrique 4.2).</p> <p>L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la buprénorphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.</p> | <p>risque plus élevé d'atteinte du foie et ces facteurs sous-jacents doivent être pris en compte avant la prescription de buprénorphine et au cours du traitement (voir rubrique 4.2).</p> <p>En cas de suspicion d'atteinte hépatique, un bilan biologique et étiologique approfondi doit être pratiqué. En fonction des résultats obtenus, le traitement peut être interrompu avec prudence afin de prévenir l'apparition de symptômes de sevrage et d'éviter le retour à l'utilisation de drogues illicites. En cas de poursuite du traitement, il faudra étroitement surveiller la fonction hépatique.</p> <p>Précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes Lors de l'instauration du traitement par la buprénorphine, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la buprénorphine et être conscient</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|--|---|
| | <p>que le traitement peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes, particulièrement si le traitement est administré moins de 6 heures après la dernière utilisation d'héroïne ou d'un autre opioïde à durée d'action courte, ou s'il est administré moins de 24 à 48 heures après la dernière prise de méthadone (conformément à la longue demi-vie de la méthadone). Les patients doivent être surveillés de près lors du passage de la méthadone à la buprénorphine car des symptômes de sevrage ont été signalés. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'induction du traitement par buprénorphine doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs de sevrage (voir rubrique 4.2). Les symptômes de sevrage peuvent aussi être associés à un sous-dosage.</p> <p>Réactions allergiques Des cas d'hypersensibilité aiguë et chronique à la buprénorphine ont été rapportés dans les études cliniques et après la mise sur le marché. Les signes et symptômes les plus fréquents sont : rash, urticaire et prurit. Des cas de bronchospasme, d'angioedème et de choc anaphylactique ont été signalés. Des antécédents d'hypersensibilité à la buprénorphine constituent une contre-indication à l'utilisation de la buprénorphine.</p> <p>Subutex contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p>Insuffisance hépatique Le métabolisme hépatique de la buprénorphine peut être altéré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de la buprénorphine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de buprénorphine (voir rubriques 4.2 et 4.3).</p> <p>Insuffisance rénale L'élimination rénale peut être prolongée, car 30 % de la dose administrée sont éliminés par la voie rénale. Les métabolites de la buprénorphine s'accumulent chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|--|--|
| | <p>créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2).</p> <p>Mises en garde générales relatives à la classe des opioïdes Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension orthostatique. Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalo-rachidien, ce qui peut être à l'origine de crises épileptiques. Comme avec les autres opioïdes, la prudence est recommandée chez les patients traités par la buprénorphine qui présentent un traumatisme crânien, des lésions intracrâniennes et une augmentation de la pression intracrânienne ou qui ont des antécédents de crises épileptiques.</p> <p>Un myosis induit par les opioïdes, des altérations du niveau de conscience ou de la perception de la douleur en tant que symptôme de la maladie peuvent interférer avec l'évaluation du patient ou compliquer le diagnostic ou le traitement clinique d'une maladie concomitante.</p> <p>Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myxœdème, d'hypothyroïdie ou d'insuffisance corticosurrénale (par exemple maladie d'Addison).</p> <p>Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'hypotension, d'hypertrophie prostatique ou de sténose urétrale.</p> <p>Les opioïdes peuvent être responsables d'une augmentation de la pression intra-cholédocienne et doivent donc être utilisés avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement des voies biliaires. Les opioïdes doivent être administrés avec précaution chez les patients âgés ou affaiblis.</p> <p>L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la buprénorphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.</p> <p>Les associations suivantes ne sont pas recommandées avec la buprénorphine : analgésiques de palier II, éthylmorphine et alcool (voir rubrique 4.5).</p> |
| <p>Précautions d'emploi</p> | |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|---|--|
| <p>Ce produit est à utiliser avec précaution chez les malades :</p> <ul style="list-style-type: none"> • asthmatiques ou insuffisants respiratoires (quelques cas de dépression respiratoire ont été décrits avec la buprénorphine), • insuffisants rénaux (l'élimination de la buprénorphine se fait à 20 % par voie rénale et peut être prolongée dans cette pathologie), • insuffisants hépatiques (le métabolisme hépatique de la buprénorphine risque d'être altéré). <p>Chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4, l'adaptation posologique de Subutex doit être prudente, car une posologie moindre peut suffire, en raison d'une possible augmentation des concentrations de buprénorphine par les inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).</p> | |
| <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Méthadone : Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> <p>+ Analgésiques morphiniques de palier III : Chez les patients utilisant des analgésiques de palier III, une diminution de l'effet antalgique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> | <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Méthadone : Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> <p>+ Analgésiques morphiniques de palier III : Chez les patients utilisant des analgésiques de palier III, une diminution de l'effet antalgique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> <p>+ Naltrexone et nalméfène : La naltrexone et le nalméfène sont des antagonistes des opioïdes susceptibles de bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine. Pour les patients dépendants aux opioïdes recevant un traitement par buprénorphine, la co-administration de naltrexone et de nalméfène est contre indiquée, la naltrexone et le nalméfène pouvant précipiter l'apparition brutale de symptômes de sevrage aux opioïdes prolongés et intenses.</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|--|---|
| <p>Associations déconseillées</p> <p>+ Naltrexone : Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> <p>+ Analgésiques de palier II: Chez les patients utilisant des analgésiques de palier II, une diminution de l'effet analgésique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> <p>+ Codéine, éthylmorphine: Chez les patients utilisant de la codéine ou de l'éthylmorphine, une diminution de l'effet analgésique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> | <p>Associations déconseillées</p> <p>+ Analgésiques de palier II (tramadol, codéine et dihydrocodéine) : Une diminution de l'effet analgésique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> <p>+ Ethylmorphine : Chez les patients utilisant de l'éthylmorphine, une diminution de l'effet analgésique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> |
| <p>Autres associations déconseillées</p> <p>+ Alcool : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p> | <p>+ Alcool : L'alcool augmente l'effet sédatif de la buprénorphine, ce qui peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>Les patients doivent éviter de prendre la buprénorphine avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool.</p> |
| <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ L'association avec des benzodiazépines expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient de limiter les posologies et d'éviter cette association en cas de risque de mésusage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Une évaluation médicale appropriée du rapport bénéfice / risque doit être initiée avant la prescription de cette association.</p> <p>+ Autres déprimeurs du système nerveux central : autres dérivés morphiniques</p> | <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ Les Benzodiazépines L'association avec des benzodiazépines peut provoquer un décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient de surveiller étroitement les patients et d'éviter cette association en cas de risque de mésusage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Une évaluation médicale appropriée du rapport bénéfice/risque doit être initiée avant la prescription de cette association. Les patients doivent être informés qu'il est extrêmement dangereux de s'administrer soi-même des benzodiazépines qui n'ont pas été prescrites tout en prenant ce produit et doivent également être avertis qu'ils doivent suivre scrupuleusement les indications de leur médecin lorsqu'ils prennent des benzodiazépines (voir rubrique 4.4).</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|---|---|
| <p>(analgésiques et antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H₁ sédatifs, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et apparentés : Majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>+ Barbituriques Majoration du risque de dépression respiratoire.</p> <p>+ Inhibiteurs du CYP3A4 Une étude d'interaction entre buprénorphine et kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré une augmentation des C_{max} et AUC de buprénorphine (approximativement de 70 % et 50 % respectivement) et, dans une moindre mesure, de norbuprénorphine. En conséquence, les patients traités par SUBUTEX doivent être étroitement surveillés en cas de co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole), et une diminution de la posologie de SUBUTEX peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).</p> <p>+ Inhibiteurs de la protéase Il existe un risque de majoration ou de diminution des effets de la buprénorphine, tant en raison de l'inhibition que de l'induction de son métabolisme par les inhibiteurs de la protéase (par exemple ritonavir, nelfinavir ou indinavir). L'effet qui en résulte peut être soit des signes de sevrage soit de surdosage. Les patients recevant du SUBUTEX en association avec des inhibiteurs de protéase doivent être étroitement surveillés et, si nécessaire, une adaptation de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.4).</p> <p>+ Inducteurs du CYP3A4 Les interactions entre buprénorphine et inducteurs du CYP3A4 n'ont pas été étudiées.</p> <p>Par conséquent, une surveillance étroite est recommandée chez les patients</p> | <p>+ Autres déprimeurs du système nerveux central D'autres dérivés opioïdes (par exemple les analgésiques et les antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H₁ sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et substances apparentées administrés en association avec la buprénorphine majorent la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. En outre, les barbituriques augmentent le risque de dépression respiratoire.</p> <p>+ Inhibiteurs du CYP3A4 Une étude d'interaction entre la buprénorphine et le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré une augmentation des C_{max} et ASC (aire sous la courbe) de la buprénorphine (d'environ 50 % et 70 % respectivement) et, dans une moindre mesure, de la norbuprénorphine. Les patients traités par la buprénorphine doivent être étroitement surveillés et une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire en cas d'association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par exemple les inhibiteurs de la protéase tels que ritonavir, nelfinavir ou indinavir ou les antifongiques azolés tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole).</p> <p>+ Inducteurs du CYP3A4 Dans une étude clinique réalisée sur des volontaires sains, l'association de buprénorphine avec la rifampicine ou la rifabutine montre une diminution de 70 % et 35 % respectivement des concentrations plasmatiques de buprénorphine et l'apparition de symptômes de sevrage chez 50 % des 12 volontaires. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients traités par</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|---|--|
| <p>auxquels sont co-administrés des inducteurs du CYP3A4 (tels que phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et rifampicine).</p> <p>A ce jour, aucune interaction notable de la buprénorphine n'a été relevée avec la cocaïne, stupéfiant le plus fréquemment associé aux opiacés dans les polytoxicomanies.</p> | <p>buprénorphine si des inducteurs (par exemple phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) sont co-administrés. Le dosage de buprénorphine ou des inducteurs du CYP3A4 peut être ajusté en conséquence.</p> |
| <p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse Compte tenu des données disponibles et du bénéfice materno/foetal, la buprénorphine peut être utilisée pendant la grossesse. Cependant, une adaptation de posologie peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité thérapeutique du traitement.</p> <p>La prise chronique de buprénorphine par la mère, quelle que soit la dose, à la fin de la grossesse, peut-être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Ce syndrome est généralement retardé de plusieurs heures à quelques jours après la naissance.</p> | <p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse Compte tenu des données disponibles et du bénéfice materno/foetal, la buprénorphine peut être utilisée pendant la grossesse. Cependant, une adaptation de la posologie quotidienne peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité du traitement.</p> <p>La prise chronique de buprénorphine par la mère, quelle que soit la dose, à la fin de la grossesse, peut entraîner un syndrome de sevrage (cris aigus, mauvaise prise alimentaire, sommeil anormal, irritabilité, tremblement, hypertonie, myoclonie ou convulsions) chez le nouveau-né. Ce syndrome est généralement retardé de plusieurs heures à plusieurs jours après la naissance. Des cas de troubles respiratoires chez les nouveau-nés ont aussi été rapportés. Par conséquent, si la mère est traitée jusqu'à la fin de la grossesse, une surveillance doit être envisagée à la naissance et pendant plusieurs jours après.</p> |
| | <p>Fertilité Dans une étude conduite avec des doses pharmacologiques chez la souris, une atrophie testiculaire avec calcification tubulaire a été mise en évidence chez les animaux traités. Il n'a pas été observé d'effets indésirables sur la fertilité dans les études chez le rat ; cependant, des difficultés de mise bas ont été constatées (voir rubrique 5.3).</p> |
| <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament, en particulier s'il est associé à l'alcool ou à un médicament</p> | <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>La buprénorphine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lorsqu'elle est administrée à des patients dépendants aux opioïdes. Ce médicament peut provoquer de la</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|--|--|
| <p>dépresseur du système nerveux central (voir rubrique 4.5).</p> | <p>somnolence, des vertiges ou une confusion mentale, en particulier pendant l'induction du traitement et l'adaptation de la posologie. Si le produit est pris en même temps que de l'alcool ou des déprimeurs du système nerveux central, son effet risque d'être majoré (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les patients doivent être avertis que la prise de buprénorphine peut affecter leur capacité à conduire et utiliser des machines dangereuses.</p> |
| <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>La survenue des effets indésirables dépend du seuil de tolérance, plus élevé chez les toxicomanes que dans la population générale.</p> <p><u>Effets indésirables liés au traitement rapportés par système d'organes</u> Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000) ; très rare (< 1/10.000) (CIOMS III)</p> | <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'étude clinique pivot étaient les effets liés au syndrome de sevrage (par exemple insomnie, céphalées, nausées et hyperhidrose).</p> <p>Liste tabulée des effets indésirables Le Tableau 1 présente les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'une étude clinique pivot chez les patients traités avec la buprénorphine (n=103) versus placebo (n=107). La fréquence des effets indésirables éventuels répertoriés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).</p> <p>Le Tableau 1 récapitule aussi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la base de données de pharmacovigilance globale du titulaire, identifiés dans les études cliniques et la surveillance du produit après commercialisation. La fréquence est dite indéterminée quand l'effet indésirable n'a pas été identifié dans l'étude clinique pivot.</p> |
| | <p>Infections et infestations Très fréquent : Infection Fréquent : Pharyngite</p> |
| <p>Affections psychiatriques</p> <p>Rare : Hallucination</p> | <p>Affections psychiatriques Très fréquent : Insomnie Fréquent : Agitation, Anxiété, Nervosité Rare : Hallucination</p> |
| <p>Affections du système nerveux</p> <p>Fréquent : Insomnie, céphalée, évanouissement, vertige</p> | <p>Affections du système nerveux Très fréquent : Céphalée Fréquent : Migraine, Paresthésie, Somnolence, Syncope, Vertige, Hyperkinésie</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|--|--|
| <p>Affections vasculaires Fréquent : Hypotension orthostatique</p> | <p>Affections vasculaires Fréquent : Hypotension orthostatique</p> |
| <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare :-Dépression respiratoire (voir rubriques 4.4 et 4.5)</p> | <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent : Dyspnée Rare : Dépression respiratoire¹</p> |
| <p>Affections gastro-intestinales Fréquent : Constipation, nausée, vomissement</p> | <p>Affections gastro-intestinales Très fréquent : Nausées, Douleur abdominale Fréquent : Constipation, Vomissement</p> |
| | <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : Hyperhidrose</p> |
| | <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquent : Spasmes musculaires</p> |
| | <p>Affections des organes reproducteurs et du sein Fréquent : Dysménorrhée, Leucorrhée</p> |
| <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : Asthénie, somnolence, sueur</p> | <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Syndrome de sevrage Fréquent : Asthénie Rare : Syndrome de sevrage néonatal²</p> |
| <p>Autres effets indésirables rapportés depuis la commercialisation :</p> <p>Affections du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, bronchospasme, œdème de Quincke, choc anaphylactique.</p> <p>Affections hépatobiliaires (cf. rubrique 4.4) : Dans les conditions normales d'utilisation : rares élévations des transaminases et hépatites avec ictère d'évolution généralement favorable.</p> <p>En cas d'usage détourné par voie intraveineuse, des réactions locales, parfois septique, des hépatites aiguës potentiellement graves et des endocardites dues à des pratiques d'injection dangereuses ont été rapportés (voir rubrique 4.4).</p> <p>Chez les patients présentant une opiodépendance marquée, une première administration de buprénorphine peut produire un effet de sevrage du même type que celui de la naloxone.</p> | <p>Affections du système immunitaire Rare : Réactions d'hypersensibilité³</p> <p>Affections hépatiques Rare : Augmentation des transaminases, hépatite, ictère⁴</p> |

| <p align="center">SUBUTEX[®] Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p align="center">SUBUTEX[®] Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|---|--|
| | <p>Description de certains effets indésirables</p> <p>Un résumé des effets indésirables signalés après commercialisation du produit et qui sont considérés comme graves ou présentant un intérêt est présenté ci-dessous :</p> <p>¹ Des cas de dépression respiratoire ont été observés. Des décès dus à une dépression respiratoire ont été rapportés, en particulier lorsque la buprénorphine était utilisée en association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4.5) ou n'était pas utilisée conformément aux informations posologiques. Des décès ont également été rapportés lors de l'administration concomitante de buprénorphine et d'autres déprimeurs du SNC tels que l'alcool ou d'autres opioïdes (voir rubriques 4.4 et 4.5).</p> <p>² Un syndrome de sevrage néonatal a été signalé chez des nouveau-nés de femmes qui ont reçu de la buprénorphine pendant la grossesse. Le syndrome peut être plus léger et plus long que celui induit par des agonistes complets des récepteurs opioïdes μ à courte durée d'action. La nature du syndrome peut varier en fonction des antécédents d'utilisation de drogues par la mère (voir rubrique 4.6).</p> <p>³ Les signes et symptômes les plus fréquents d'hypersensibilité comprennent les rash, les urticaires et les prurits. Des cas de bronchospasme, de dépression respiratoire, d'angioedème et de choc anaphylactique ont été signalés.</p> <p>⁴ Des cas d'élévation des transaminases hépatiques et d'hépatite avec ictère généralement d'évolution favorable ont été observés (voir rubrique 4.4).</p> |
| | <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.</p> |
| <p>4.9. Surdosage</p> <p>Les propriétés d'agoniste partiel morphinique de la buprénorphine lui confèrent un index thérapeutique élevé.</p> | <p>4.9. Surdosage</p> <p>Les propriétés d'agoniste partiel morphinique de la buprénorphine lui confèrent un index thérapeutique élevé.</p> <p>Symptômes</p> |

| <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Soumission en 2011</p> | <p style="text-align: center;">SUBUTEX® Résumé des caractéristiques du produit Version actuellement en vigueur</p> |
|--|--|
| <p>En cas de surdosage accidentel, une prise en charge globale doit être instituée, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient. Le myosis est le signe le plus courant de surdosage accidentel. Le principal symptôme à traiter est la dépression respiratoire, qui peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort. Si le patient vomit, des précautions doivent être prises afin d'éviter l'inhalation bronchique du contenu digestif.</p> <p>Traitement : un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et des mesures de soins intensifs doivent être mis en place.</p> <p>La liberté des voies aériennes supérieures doit être assurée ainsi qu'une ventilation contrôlée, ou assistée si nécessaire. Le patient doit être transféré dans une unité de soins intensifs.</p> <p>L'utilisation d'un antagoniste opiacé (naloxone) est recommandée, malgré son effet modeste sur les symptômes respiratoires dus à la buprénorphine, cette dernière étant fortement liée aux récepteurs morphiniques.</p> <p>En cas d'administration d'antagoniste opiacé (naloxone), il sera tenu compte de la longue durée d'action du produit.</p> | <p>Le principal symptôme nécessitant une intervention médicale en cas de surdosage est la dépression respiratoire consécutive à une dépression du système nerveux central, car elle peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort (voir rubrique 4.4). Les autres signes d'un surdosage sont notamment la sédation, le myosis, l'hypotension, les nausées et les vomissements.</p> <p>Traitement/Prise en charge :</p> <p>En cas de surdosage, une prise en charge globale doit être instituée, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient. Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et des mesures standard de soins intensifs doivent être mis en place. La libération des voies aériennes supérieures ainsi qu'une ventilation assistée ou contrôlée doivent être assurées si nécessaire. Le patient doit être transféré dans une unité disposant de tous les moyens de réanimation nécessaires.</p> <p>Si le patient vomit, des précautions doivent être prises afin d'éviter qu'il inhale son vomé.</p> <p>L'utilisation d'un antagoniste opioïde injectable (à savoir la naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'il peut exercer dans la suppression des symptômes respiratoires induits par la prise de buprénorphine, cette dernière étant fortement liée aux récepteurs morphiniques.</p> <p>En cas d'utilisation de la naloxone, la longue durée d'action de la buprénorphine doit être prise en compte afin de déterminer la durée de traitement et la surveillance médicale nécessaires pour supprimer les effets du surdosage. La naloxone peut être éliminée plus rapidement que la buprénorphine ; par conséquent, les symptômes de surdosage de la buprénorphine préalablement contrôlés par la naloxone peuvent réapparaître. Une perfusion continue peut s'avérer nécessaire. Les débits de perfusion IV continue doivent être titrés selon la réponse du patient. Si celle-ci est impossible, une dose répétée de naloxone peut être requise.</p> |