

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 mars 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 17 décembre 2014
a fait l'objet d'une audition le 18 mars 2015*

SUBOXONE 2 mg/0,5 mg, comprimés sublinguaux

B/7 (CIP : 3400937761321)

B/28 (CIP : 3400937761499)

SUBOXONE 8 mg/2 mg, comprimés sublinguaux

B/7 (CIP : 3400937761550)

B/28 (CIP : 3400937761611)

Laboratoire RB PHARMACEUTICALS FRANCE

DCI	buprénorphine/naloxone
Code ATC (2014)	N07BC51 (Buprénorphine en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu de la spécificité française des traitements de substitution aux opiacés et de l'accès aux soins, la Commission de la transparence considère que SUBOXONE n'apporte pas plus d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) qu'en 2008 dans la prise en charge médicamenteuse des dépendances aux opiacés.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'apport thérapeutique de l'association BHD/naloxone ne peut être apprécié qu'au cas par cas, principalement pour la primo-prescription de buprénorphine chez un patient injecteur, informé des particularités et des limites du médicament et souhaitant une telle aide médicamenteuse.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	AMM initiale : 26 septembre 2006 (procédure centralisée) Rectificatifs d'AMM (cf. annexe) : Variation de type II - novembre 2011 Modification des rubriques : 4.1 Indication thérapeutique ; 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; 5.1 Propriétés pharmacodynamiques ; 5.2 Propriétés pharmacocinétiques ; 5.3 Données de sécurité précliniques. Variation de type II - mai 2013 Modifications des rubriques : 4.2 Posologie et mode d'administration ; 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi ; 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ; 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement ; 4.8 Effets indésirables ; 4.9 Surdosage.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription sur ordonnance sécurisée répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Prescription limitée à 28 jours. Délivrance fractionnée de 7 jours sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une seule fois ». Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte. Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opiacés. Le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes est réservé aux adultes et aux adolescents de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, par des médecins possédant de l'expérience dans le traitement des dépendances/addictions aux opiacés.

Classification ATC	2014 N Système nerveux N07 Autres médicaments du système nerveux N07B Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes N07BC Médicaments utilisés dans la dépendance opioïde N07BC51 Buprénorphine en association
--------------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités SUBOXONE 2 mg/0,5 mg et SUBOXONE 8 mg/2 mg en comprimés sublinguaux inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/11/2009 par arrêté du 19/11/2009 (JO du 24/11/2009). Les spécialités SUBOXONE n'ont été mises sur le marché en France qu'en 2012.

SUBOXONE est l'association de la buprénorphine haut dosage (BHD) et de la naloxone. La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ . Lorsque la naloxone est administrée par

voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles, chez des patients présentant un syndrome de sevrage aux opioïdes, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage hépatique. Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opioïdes, la présence de naloxone dans Suboxone® provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opiacés.

Posologie

Précautions à prendre avant l'induction

Un bilan hépatique 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 du RCP) et/ou souffrant d'un dysfonctionnement hépatique ont un risque d'atteinte majorée du foie. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP).

Avant d'instaurer le traitement, le médecin doit prendre en compte 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. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'induction du traitement par buprénorphine/naloxone ou par buprénorphine seule doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de sevrage.

- Pour les patients dépendants à l'héroïne ou aux opioïdes à courte durée d'action, la première dose de buprénorphine/naloxone doit être prise lors de l'apparition des premiers signes de sevrage, mais doit intervenir au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes.
- Pour les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être réduite à une posologie maximum de 30 mg/jour. Avant d'instaurer un traitement par buprénorphine/naloxone. Il convient de prendre en considération la longue demi-vie de la méthadone au moment d'instaurer le traitement par la buprénorphine/naloxone. La première dose de buprénorphine/naloxone ne doit être prise que lorsqu'apparaissent les premiers signes de sevrage, mais doit intervenir au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone par le patient. La buprénorphine peut précipiter l'apparition de symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.

Instauration du traitement (induction)

La dose initiale recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 15 ans est de un à deux comprimés de SUBOXONE 2 mg/0,5 mg. Une dose supplémentaire de un à deux comprimés de SUBOXONE 2 mg/0,5 mg peut être administrée le premier jour en fonction des besoins individuels du patient. 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.

Adaptation posologique et dose d'entretien

Suite à l'induction du traitement le jour 1, le patient doit être stabilisé à une dose d'entretien au cours des quelques jours qui suivent en adaptant progressivement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient. L'adaptation de la posologie par paliers de 2 à 8 mg est fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 24 mg par jour.

Administration non quotidienne

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne du patient. Par exemple, un patient stabilisé recevant une dose quotidienne de 8 mg peut recevoir 16 mg un jour sur deux, sans traitement les jours intermédiaires. Chez certains patients, après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à 3 administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi). La dose du lundi et du mercredi doit être égale à deux fois la dose quotidienne du patient, et la dose du vendredi doit être égale à trois fois la dose quotidienne du patient, sans traitement les jours intermédiaires. En aucun cas, la dose ne dépasser 24 mg par jour. Cette posologie peut ne pas convenir aux patients nécessitant une dose quotidienne > 8 mg/jour.

Arrêt du traitement

Après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, si le patient l'accepte, la posologie peut être réduite progressivement jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible ; dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté. La mise à disposition de comprimés dosés à 2 mg/0,5 mg et 8 mg/2 mg permet une diminution progressive de la posologie.

Chez les patients nécessitant des doses plus faibles de buprénorphine, il est possible d'utiliser les comprimés de buprénorphine 0,4 mg. Les patients doivent être suivis après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine/naloxone chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance hépatique

Un bilan hépatique et la recherche d'une hépatite virale sont recommandés avant d'instaurer le traitement. Les patients présentant une hépatite virale, sous traitement médical concomitant (voir rubrique 4.5 du RCP) et/ou souffrant d'un dysfonctionnement hépatique ont un risque d'atteinte majorée du foie. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les conséquences d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine et de la naloxone ne sont pas connues. En raison de la métabolisation importante des deux principes actifs, on peut s'attendre à des taux plasmatiques plus élevés chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère. On ignore si les deux principes actifs sont autant affectés l'un que l'autre. Comme la pharmacocinétique de la buprénorphine/naloxone peut être modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé d'instaurer le traitement avec une dose plus faible et d'adapter la posologie avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). L'administration de buprénorphine/naloxone est contre-indiquée chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubrique 4.3 du RCP).

Insuffisance rénale

La modification de la posologie de la buprénorphine/naloxone n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine/naloxone chez les enfants âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

[...] »

05 BESOIN THÉRAPEUTIQUE

La dépendance aux opiacés expose à des symptômes de tolérance, des manifestations de sevrage et toutes les conséquences psychocomportementales et sociales de la perte du contrôle de la consommation. Les traitements de substitution aux opiacés (TSO) ont pour objectif de pallier la pharmacodépendance à l'héroïne ou à d'autres opiacés illicites. S'inscrivant dans une prise en charge médicale, psychologique et sociale, ces traitements ont contribué à favoriser l'accès aux soins des usagers dépendants aux opiacés et à diminuer morbidité, mortalité et dommages sociaux.

Les dommages en lien avec la consommation d'opiacés en France sont principalement secondaires à l'utilisation de la voie intraveineuse.¹ Des mesures sont proposées afin de maintenir, développer et continuer à faciliter l'accès à des prises en charge thérapeutique suffisante de l'addiction aux opiacés.

Les stratégies permettant d'améliorer et d'adapter les TSO sont connues (propositions du groupe de travail TSO, mené sous l'égide de la DGS) :

- Améliorer l'offre de TSO déjà existants en augmentant la couverture géographique, en améliorant l'alliance thérapeutique entre le prescripteur, le dispensateur et le patient, et en améliorant l'accessibilité et la qualité des services, objectifs qui visent les politiques des pouvoirs publics, des institutions et des associations professionnelles depuis une dizaine d'années.
- Donner accès à des médicaments per os réputés moins ou peu injectables : ce qui a été entrepris pour la méthadone (forme gélule, projet de primo-prescription en médecine de ville...), et pour la buprénorphine (Suboxone, et autres galéniques en voie de développement).
- Donner accès à de nouveaux médicaments de substitution aux opiacés (MSO) et à d'autres voies d'administration (intraveineuse et intranasal) avec des stratégies thérapeutiques nouvelles, adaptées à de nouveaux besoins repérés, à de nouvelles populations.

Les programmes d'échange de seringue ont un impact significatif pour réduire les pratiques de partage de matériel d'injection et ont contribué à faire baisser l'incidence de la contamination HIV et peut-être HCV.

Les programmes de mise en place de salles de consommation à moindre risque contribuent à l'accès aux soins somatique, psychiatrique, mais aussi de l'addiction et ont un impact positif sur la réduction des comportements à risque à l'occasion des injections.

Toutes ces stratégies ne sont pas exclusives les unes des autres. Du fait de la diversité des trajectoires des usagers, elles peuvent se combiner. L'enjeu est de faciliter la complémentarité des dispositifs en réponse à la diversité de situations des usagers.

¹ 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>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	SMR	Prise en charge
SUBUTEX 0,4 mg, 2 mg et 8 mg comprimé sublingual (buprénorphine) <i>Laboratoire RB Pharmaceuticals</i>	oui	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.	Important RI 16 nov. 2011	SS/Coll.

*classe pharmaco-thérapeutique

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 sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une seule fois ».

Des génériques de SUBUTEX ont été mis sur le marché à partir de 2006 : Buprénorphine chlorhydrate 0,4, 2 et 8 mg, comprimés sublinguaux (ACTAVIS France, ARROW Génériques, BIOGARAN, EG LABO, ETHYPHARM, MYLAN SAS, SANDOZ, TEVA SANTE). Des comprimés sublinguaux dosés à 1 et 6 mg sont aussi sur le marché depuis 2008.

NOM <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	SMR	Prise en charge
CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/15 ml, 40 mg/15 ml, 60 mg/15 ml, sirop <i>Laboratoire Bouchara-Recordati</i>	non	Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique	Important RI 29 fév. 2012	SS/Coll.
METHADONE AP-HP 1,33 mg/ml, sirop <i>Laboratoire Bouchara-Recordati</i>				Coll. 07/2001
METHADONE AP-HP 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, gélule (disponible depuis 2008) <i>Laboratoire Bouchara-Recordati</i>	non	Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.	Important RI 29 fév. 2012	SS/Coll.

*classe pharmaco-thérapeutique

CHLORHYDRATE DE MÉTHADONE AP-HP 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/15 ml, 40 mg/15 ml, 60 mg/15 ml, sirop et METHADONE AP-HP 1,33 mg/ml, sirop

Stupéfiant: Prescription sur ordonnance sécurisée.

Durée maximale de prescription limitée à 14 jours.

Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement.

Dans le cadre d'une prise en charge en ambulatoire, la délivrance est effectuée par une pharmacie de ville ou par un CSAPA. Le nom du pharmacien choisi par le patient doit être mentionné sur l'ordonnance.

Dans le cadre d'une prise en charge en établissement de santé, pour les patients hospitalisés, ou dans le cadre d'une prise en charge en établissement pénitentiaire, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.

Médicament soumis à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire.

Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

METHADONE AP-HP 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, gélule

Stupéfiant: Prescription sur ordonnance sécurisée.

Durée maximale de prescription limitée à 28 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum.

Le prescripteur peut néanmoins préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement.

La délivrance est effectuée par une pharmacie de ville ou par un CSAPA. Le nom du pharmacien choisi par le patient est mentionné sur l'ordonnance.

Médicament soumis à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Les sulfates de morphine, analgésiques majeurs, sont parfois prescrits comme substitutifs de l'héroïne (hors AMM).

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE en Europe	
	OUI/NON	Population
Espagne	Oui (10 à 60%)	Traitement de substitution des dépendances aux opiacés
Italie	Oui (100%)	
Portugal	Oui (37%)	
Allemagne	Oui (100%)	Traitement de substitution des dépendances aux opiacés. Réservé aux adultes et aux adolescents de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance.
Royaume-Uni	Oui (100%)	
Autriche	Oui	
Belgique	Oui (80%)	
Danemark	Oui (100%)	
Finlande	Oui (100%)	
Norvège	Oui (100%)	
Pays-Bas	Oui (100%)	
Suède	Oui (100%)	
Suisse	Oui	

08 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis² (motif de la demande)	16 avril 2008 Demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics.
Indication	Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à dissuader le mésusage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, qui ont accepté d'être traités pour leur toxicomanie.
SMR	Important
ASMR	Compte tenu de la spécificité française des traitements de substitutions aux opiacés et des données du dossier, l'impact de la mise sur le marché de SUBOXONE en termes de mésusage et de trafic de la buprénorphine reste à déterminer. Par conséquent, la Commission de la Transparence considère que SUBOXONE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SUBUTEX et à ses génériques. SUBOXONE constitue un outil thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse des dépendances aux opiacés.

² http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5344_suboxone_.pdf

09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte les résultats de l'étude RIME comparant SUBOXONE et SUBUTEX sur le mésusage par voie injectable de buprénorphine, les résultats intermédiaires de l'étude INSPIRE décrivant les conditions d'utilisation de SUBOXONE, des données de pharmacovigilance et deux études comparatives *versus* méthadone^{3,4}. Ces deux dernières études qui présentent un biais majeur d'attrition ne seront pas décrites.

09.1 Efficacité

L'étude RIME⁵ a évalué l'efficacité d'un traitement par SUBOXONE versus SUBUTEX sur la réduction du nombre d'injection IV de buprénorphine chez des patients dépendants aux opioïdes recevant un traitement substitutif par buprénorphine haut dosage (BHD) et désirant diminuer ou arrêter ce mésusage.

Type d'étude	Etude de phase IV randomisée, en ouvert, contrôlée <i>versus</i> buprénorphine haut dosage (SUBUTEX).
Début et fin de l'étude	15 sept. 2009 - 2 avril 2012 Compte tenu d'un recrutement moins rapide que prévu et de la mise à disposition sur le marché français de SUBOXONE, l'étude a été arrêtée après l'inclusion de 158 patients au lieu des 270 patients prévus.
Lieu de l'étude / centres	20 centres français (CSAPA et CAARUD)
Critères d'inclusion	Sujets non hospitalisés dépendants aux opioïdes Age > 18 ans Traitement substitutif par buprénorphine à la dose minimale de 2mg/jour depuis au moins 3 mois Déclaration d'un mésusage par administration intraveineuse de buprénorphine à raison d'au moins 4 injections par semaine et documentée par les marques des aiguilles sur la peau Souhait de la part des patients de réduire ou d'interrompre les injections intraveineuses de buprénorphine
Groupes de traitement	BHD/naloxone (n=79) ou BHD seule (n=79) pendant 84 jours. Durant les 5 premiers jours, l'ajustement de la posologie BHD/naloxone a été réalisé par entretien téléphonique.
Critères d'évaluation	Critère principal : Le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 30% du nombre moyen d'injections hebdomadaires rapportées quotidiennement par le patient au cours de la période randomisée par rapport à la période de pré-randomisation*. Parmi les critères secondaires : - nombre moyen d'injections du produit de l'étude entre J1 et J84 - pourcentage de patients ayant arrêté les injections (pendant au moins les deux dernières semaines de suivi).

* (Nombre d'injections entre J-7 et J-1) – (Nombre d'injections hebdomadaire pendant la période randomisée) / (Nombre d'injections entre J-7 et J-1).

³ Kamien JB, Branstetter SA, Amass L. Buprenorphine-Naloxone Versus Methadone Maintenance Therapy: A Randomised Double-Blind Trial With Opioid-Dependent Patients. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2008; 10(4): 5-18.

⁴ McKeganey N, Russell C, Cockayne L. Medically assisted recovery from opiate dependence within the context of the UK drug strategy: methadone and SUBOXONE (buprenorphine-naloxone) patients compared. *J Subst Abuse Treat*. 2013;44(1):97-102.

⁵ Rapport d'étude daté du 18 septembre 2013 fourni par le laboratoire. Etude non publiée

Résultats

Cent cinquante-huit patients d'âge moyen 37 ans, ont été randomisés : BHD/naloxone (n=79), Buprénorphine (n=79). Les patients recevaient une compensation financière pour leur participation à l'étude.

L'âge moyen des patients lors de la première utilisation d'héroïne ou d'un autre opioïde était de 19 ans ; la durée moyenne d'utilisation était de 13 ans chez ces patients. La dose quotidienne moyenne de BHD reçu par les patients avant inclusion était de 12 mg. 87% des patients sont traités par SUBUTEX. Le nombre moyen d'injections de buprénorphine par semaine était de 21 ± 20 injections.

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été de 31,6% dans les deux groupes :

- . perdus de vue : 7 patients (BHD/naloxone) versus 8 patients (BHD)
- . non-observance : 8 versus 2
- . retrait de consentement : 0 versus 8
- . événement indésirable : 4 versus 2
- . autres : 6 versus 5

Résultats de l'analyse en intention de traiter (patients ayant eu au moins une évaluation) :

Critères d'évaluation	BHD/naloxone (n=79)	BHD (n=79)	p
Réduction du nombre hebdomadaire d'injections $\geq 30\%$	60/67 (89,6%)	27/59 (45,8%)	<0,0001*
Réduction absolue du risque [IC 95%]	-43,8% [-65% ; -28%]		
Nombre hebdomadaire moyen d'injections initial	19,5 $\pm$ 13,33 (n=75)	17,6 $\pm$ 21,82 (n=75)	
Variation moyenne	-16,1 $\pm$ 13,13 (n=72)	-1,3 $\pm$ 12,58 (n=70)	<0,0001**
Aucune injection du traitement	36/76 (47,4%)	4/73 (5,5%)	

* Test de chi-deux

12 patients du groupe BHD/naloxone et 20 patients du groupe BHD n'ont pas été inclus dans l'analyse.

** ANCOVA ajustée sur traitement et nombre d'injections initiales

Quarante-neuf patients/66 patients (74,2%) ont arrêté les injections intraveineuses du produit de l'étude dans le groupe BHD/naloxone, 10/63 patients dans le groupe BHD (15,9%).

Les patients du groupe BHD/naloxone étaient informés des effets indésirables potentiels du traitement lors d'une administration par voie IV ; 47% d'entre eux n'ont jamais injecté le traitement au cours de l'étude. Parmi les 40 patients du groupe ayant injecté le traitement au moins une fois, 18 patients (45%) ont réitéré l'injection du produit au moins une fois au cours de l'étude (l'arrêt des injections n'a pas été renseignée chez les 5 patients qui ont suivi moins de 2 semaines le traitement).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Etude RIME

Au total, 85 sur 148 patients (57,4%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 46/72 patients (63,9%) dans le groupe BHD/naloxone, 39/76 patients (51,3%) dans le groupe BHD. Le nombre total d'événements indésirables rapportés est de 184 : 99 dans le groupe BHD/naloxone, 85 dans le groupe BHD. Vingt-sept EI sévères, représentant 14,8% de l'ensemble des EI ont été rapportés dans cette étude. Dix-neuf EI ont été considérés comme étant graves (10,3%). 22% des EI ont été considérés comme possiblement reliés au traitement (BHD/naloxone 25% versus BHD 18%) : douleurs abdominales (3), constipation (2), abcès (3). 11,5% des EI ont été considérés

comme étant probablement reliés au traitement (13% versus 9,5%) : symptômes de sevrage (4), cauchemar (2), abcès (2).

Trois EI ont engagé le pronostic vital des patients dans le groupe BHD/naloxone.

9.2.2 Données de pharmacovigilance

Parmi les effets indésirables très fréquents ou fréquents connus avec la buprénorphine et retrouvés avec l'association buprénorphine/naloxone sont décrits : constipation, sueurs, atteintes hépatiques, troubles neuropsychiques (céphalées, insomnie, nervosité), syndrome de sevrage. La buprénorphine est métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, d'où un risque d'interactions pharmacocinétiques important.

Entre le 1^{er} octobre 2010 et le 30 septembre 2013, l'exposition⁶ à SUBOXONE comprimé sublingual est estimée à 774 844 patients-années dans le monde. L'exposition à SUBOXONE film sublingual (non commercialisé en France) est estimée à 1 051 627 patients-années. SUBOXONE est approuvé dans 48 pays et commercialisé dans 41 pays.

En France, l'exposition à SUBOXONE comprimé sublingual est estimée à 4 538 patients-années au cours de cette période. Aucun décès lié à la prise de SUBOXONE n'a été enregistré. Douze événements de mésusage ou d'abus non graves ont été répertoriés, soit 3 événements sur 1000 patients-années. Trois événements de dépendance aux opiacés ont été imputables à l'utilisation de SUBOXONE chez 3 patients ainsi que 2 événements de syndrome de sevrage chez 2 patients. Cinq troubles du système nerveux central (vertige, somnolence...) et 12 événements allergiques ont été déclarés.

Malgré la présence de naloxone destinée à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse, des signalements d'usage par voie injectable de SUBOXONE ont été rapportés.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

9.3.1 Etude INSPIRE⁷

L'étude INSPIRE est une étude observationnelle longitudinale prospective des conditions réelles d'utilisation de Suboxone pendant les 12 premiers mois de traitement, mise en place en France dans le cadre du PGR du produit. Le recrutement des patients a été arrêté le 31 mars 2014 ; le nombre de patients inclus est de 396. La dernière visite de suivi de l'étude INSPIRE est prévue début avril 2015.

Les médecins participants ont été recrutés à la fois parmi les médecins généralistes prescripteurs de TSO traitant en moyenne 4,5 patients par mois et des centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) sélectionnés à partir de listes fournies par le laboratoire. Sur 2035 médecins contactés, 111 médecins ont participé à l'étude. 63% d'entre eux ont inclus au moins un patient dans le registre et/ou dans l'observatoire.

L'analyse intermédiaire porte sur les 279 patients inclus au 1^{er} décembre 2013. Au total 2 944 prescriptions ont été enregistrées ; parmi les 2815 prescriptions analysées, 93,5% étaient des renouvellements de prescription. SUBUTEX ou génériques étaient prescrits dans 36% des cas, SUBOXONE dans 16% des cas et METHADONE dans 47% des cas. L'instauration du traitement par SUBOXONE a été effectuée après une durée médiane de traitement substitutif de plus de 4 ans ; la posologie moyenne de traitement est de 9,8±5,7 mg/j.

Parmi les 276 patients évaluable, 73,5% étaient des hommes, âgés en moyenne de 36 ans. Cent cinquante-neuf patients (58%) avaient un traitement concomitant : principalement des benzodiazépines (76%), des antidépresseurs (21%) et des neuroleptiques (19%).

⁶ Nombre total de mg vendus/posologie quotidienne moyenne par jour/365,25 jours

⁷ Rapport d'étude intermédiaire daté du 27 mars 2014 fourni par le laboratoire

9.3.2 Données issues de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)

D'après une analyse des données de l'EGB⁸ réalisée à l'initiative du laboratoire RB Pharmaceuticals, 1 211 patients ont eu au moins une délivrance d'un TSO au cours de l'année 2012. Dans 93,8% des cas, il s'agissait de patients déjà traités par un TSO sur la période 2006-2011. La majorité de ces patients était des hommes (82,8%), âgés en moyenne de 38 ans.

69,4% des patients ont eu au moins une délivrance de BHD, 32,5% au moins une délivrance de Méthadone et 2,4% (29 patients) au moins une délivrance de SUBOXONE. Parmi ces 29 patients, 24 patients étaient traités par BHD l'année précédente, 5 patients n'avaient pas de traitement en 2011 dont un n'avait jamais été traité. La posologie moyenne délivrée était de 8 mg par jour avec une durée de traitement comprise entre 2 et 43 jours. Dans 71% des cas, le traitement a été interrompu avant la fin de l'année et remplacé par de la BHD à une posologie moyenne de 12,4 mg par jour.

9.3.3 Données IMS

Selon les données du CMA au printemps 2014, 43 793 prescriptions de SUBOXONE, 982 119 prescriptions de SUBUTEX et 628 426 prescriptions de Méthadone APHP ont été enregistrées.

09.4 Résumé & discussion

L'étude RIME, randomisée, en ouvert, contrôlée versus buprénorphine haut dosage (BHD) rapporte une réduction d'au moins 30% des injections du traitement chez 89,6% des patients dans le groupe BHD/naloxone (SUBOXONE) et 45,8% dans le groupe BHD seul (SUBUTEX). Douze patients du groupe BHD/naloxone (n=79) et 20 patients du groupe BHD (n=79) ont été exclus de l'analyse.

Ces résultats ont été obtenus dans le cadre d'une étude réalisée chez des patients sélectionnés et rémunérés pour leur participation, suivis sur une période courte de traitement (3 mois). Ils ne permettent pas d'évaluer l'impact de la mise à disposition de SUBOXONE sur l'usage de la BHD par voie injectable en vie réelle dans le cadre de la lutte contre le mésusage de la buprénorphine qui comporte bien d'autres mesures. SUBOXONE reste un médicament de substitution aux opiacés très peu prescrit.

On peut noter qu'au moins 45% des patients du groupe BHD/naloxone ayant injecté le traitement au moins une fois au cours de l'étude ont réitéré, au moins une fois, l'injection du traitement.

09.5 Programme d'études

Des développements sont prévus.

010 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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.

⁸ La substitution aux opiacés (BHD, méthadone) en France et les conséquences médicales du mésusage à partir des données de l'EGB. CEMKA EVAL - Rapport du 15 avril 2014.

Après sa mise sur le marché en 1996, la buprénorphine haut dosage, qui peut être prescrite d'emblée par tout médecin, sans condition particulière d'exercice, devient très rapidement le premier traitement de la dépendance aux opiacés en France en terme quantitatif. Sa très large accessibilité hors des Centres de Soins Spécialisés pour les Toxicomanes a favorisé la médicalisation et l'accès aux soins des personnes héroïno-dépendantes et a diminué leurs risques sanitaires et sociaux.

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.

Dans une enquête de sociologie réalisée entre avril 2009 et juillet 2010⁹, les profils des patients diffèrent selon l'usage qui est fait du médicament de substitution et selon les attentes des patients vis-à-vis de leur prise en charge : le patient désirant mettre un terme à sa toxicomanie et qui fait un usage conforme des médicaments de substitution ; le patient pour lequel la volonté de rompre avec la toxicomanie est perturbée par l'ambiguïté ressentie du traitement ; le patient qui voudrait se soigner de la dépendance sans renoncer à une consommation de drogue récréative occasionnelle ; le patient pour qui le médicament de substitution est perçu comme une drogue de substitution d'accès facile et gratuit.

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.

Le bénéfice thérapeutique de l'association BHD/naloxone ne peut être apprécié qu'au cas par cas. Cette association est un moyen thérapeutique supplémentaire, principalement en primo-prescription de BHD, chez un patient injecteur informé des particularités et des limites du médicament et souhaitant disposer d'une telle aide médicamenteuse.

Les différences de règles de prescription et les disparités dans l'offre de soins influent encore beaucoup sur le choix du médicament de substitution aux opiacés par les patients et les prescripteurs.

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 2007-2011¹⁰ sur la prise en charge et la prévention des addictions a été renforcé par le nouveau plan gouvernemental de 2013-2017¹¹ de lutte contre la drogue et les conduites addictives. Il prévoit 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 ;

⁹ Les traitements de substitution aux opiacés vus par le patient, OFDT, Tendances n°83, Novembre 2012.

¹⁰ La prise en charge et la prévention des addictions - Plan gouvernemental 2007-2011. Ministère de la Santé et des solidarités. <http://www.drogues.gouv.fr>

¹¹ Plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conditions addictives 2013-2017. <http://www.drogues.gouv.fr>

- promouvant les pratiques recommandées dans le guide des traitements de substitution en milieu carcéral.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de SUBOXONE 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.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique, représenté par la dépendance aux opiacés et par les conséquences délétères de l'injection IV de ces drogues ou de l'usage détourné des traitements de substitution est modéré.

L'amélioration de la prise en charge de la toxicomanie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (plan gouvernemental sur la prise en charge et la prévention des addictions 2013-2017). SUBOXONE ne représente qu'un élément de cette prise en charge qui doit être globale : médicale, psychologique et sociale.

Il n'a pas été mis en évidence d'impact sur la santé publique de la mise à disposition de ces spécialités.

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

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 et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de la spécificité française des traitements de substitution aux opiacés et de l'accès aux soins, la Commission de la transparence considère que SUBOXONE n'apporte pas plus d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) qu'en 2008 dans la prise en charge médicamenteuse des dépendances aux opiacés.

011.3 Population cible

Selon le rapport de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) de 2013¹², le nombre d'expérimentateurs d'héroïne (au moins un usage au cours de la vie) en France parmi les 11-75 ans est estimé en 2011 à 500 000 personnes ; d'après le Baromètre Santé INPES 2010, parmi les 18-65 ans 0,2% soit 90 000 personnes auraient eu un usage d'héroïne au cours de l'année¹³.

Le nombre de personnes bénéficiant en France d'un TSO ne cesse d'augmenter depuis leur mise sur le marché en 1995. Si l'impact socio-sanitaire de ces traitements est clairement positif, le développement de ces traitements s'est accompagné de détournements et d'usages non conformes aux prescriptions, surtout rapportés avec la BHD, rendant nécessaire un suivi périodique de la prescription de ces produits.

Selon le rapport national 2014 à l'EMCDDA¹⁴, plus de 149 000 personnes ont bénéficié d'un remboursement pour un traitement de substitution aux opiacés en 2012, avec toujours une nette prédominance de la buprénorphine haut dosage (71%), même si la part de la méthadone augmente, tendance qui pourrait s'accroître. On peut estimer¹⁵ avec les différentes sources de données¹⁶ que le nombre de patients qui ont bénéficié d'une prescription de TSO en France en 2013 se situe entre 160 000 et 180 000. Un tiers des patients sont traités par méthadone (à parts égales entre la forme gélule et la forme sirop), les deux tiers restants par de la BHD. La répartition entre le princeps, les génériques et l'association BHD/naloxone est respectivement de 73%, 24% et 3%.

Parmi les usagers des structures socio-sanitaires CAARUD¹⁷ et CSAPA¹⁸, respectivement 39,5% et 26% ont consommés de la BHD dans le mois précédent l'enquête Ena-CAARUD réalisée en 2010 et l'enquête OPPIDUM¹⁹ réalisée en 2011, 28% et 59% ont consommés de la méthadone, 31% et 10% de l'héroïne.

Les patients vus dans un cadre de soins consomment en général la BHD par la voie sublinguale. Cependant, une part des patients traités ne peut renoncer à l'injection ou au sniff, voire à l'inhalation à chaud, à l'instar des usagers qui la prennent en tant que drogue. La méthadone est en général avalée, même si des cas d'injection sont décrits. Dans l'enquête OPPIDUM 2012, 77% des patients sont sous protocole de substitution (BHD 33%, méthadone 64%, SUBOXONE 2%) ; parmi ces patients, les proportions de consommation de BHD par voie IV et par voie nasale sont respectivement de 13% et 11% (6% et 9% pour les patients traités par les génériques) versus 8% et 5% en 2011. Dans l'enquête OPPIDUM 2013, 76% des patients sont sous protocole de substitution (BHD 31%, méthadone 66%, SUBOXONE 2%) ; les proportions de consommation de

¹² Drogues et addictions, données essentielles, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), 2013.

¹³ Tendances, n°76, 2011.

¹⁴ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

¹⁵ Les traitements de substitution aux opiacés en France: données récentes. Tendances, octobre 2014

¹⁶ InVS, Medic'AM (CNAM-TS), données de ventes, rapports d'activité des CSAPA

¹⁷ Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques

¹⁸ Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

¹⁹ <http://www.addictovigilance.fr/oppidum>. Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse : étude pharmacoépidémiologique transversale, annuelle et nationale. En 2013, 168 centres d'enquête ont inclus 5245 patients présentant un abus, une dépendance, ou sous traitement de substitution aux opiacés.

BHD par voie IV et par voie nasale sont respectivement de 20% et 14% (4% et 6% pour les patients traités par les génériques). On observe une augmentation de l'obtention illégale de BHD entre 2012 et 2013 (respectivement 5% et 17% des patients sous SUBUTEX).

En 2009, parmi les médecins généralistes qui voient au moins une personne dépendante aux opiacés par mois, 87% prescrivent des traitements de substitution : 77% prescrivent de la BHD, 38% de la méthadone et 15% un autre traitement.²⁰

L'usage plus important de la BHD peut s'expliquer au moins partiellement par des conditions de prescription et de délivrance de la BHD moins contraignantes que pour la méthadone.

La part des patients sous méthadone reste inférieure à celle de la plupart des pays de l'Union européenne ; près des trois quarts des patients en traitement de substitution en Europe reçoivent de la méthadone.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Le conditionnement a été récemment modifié avec la mise à disposition des comprimés sublinguaux conditionnés en plaquettes unitaires et recouvertes d'un film-sécurisé.

²⁰ Baromètre santé médecins généralistes 2009, sous la direction de Arnaud Gautier. INPES

ANNEXE

Section	Résumé des caractéristiques du produit Version initiale	Résumé des caractéristiques du produit Version actuelle (modifications d'AMM - novembre 2011 et mai 2013)
4.1 Indication thérapeutique	Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à dissuader le mésusage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, qui ont acceptés d'être traités pour leur toxicomanie .	Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance .
4.2 Posologie et mode d'administration	Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la dépendance/toxicomanie aux opiacés. Chaque comprimé sublingual de SUBOXONE® contient de la buprénorphine et de la naloxone. SUBOXONE® contenant 2 mg de buprénorphine et 0,5 mg de naloxone est référencé comme comprimé de « 2 mg ». Le médecin doit prévenir le patient que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce médicament (voir rubrique 4,4). Les comprimés sublinguaux de SUBOXONE® doivent être maintenus sous la langue jusqu'à leur dissolution, qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes. La dose prescrite peut nécessiter le recours à des comprimés sublinguaux de SUBOXONE® 2 mg/0,5 mg et de SUBOXONE® 8 mg/2 mg qui peuvent être pris simultanément ou en deux fois ; la seconde administration doit être prise dès que le ou les comprimés de la première prise sont dissous. <u>Adultes :</u> Un bilan hépatique et la recherche d'une hépatite virale sont recommandés avant de débuter le traitement. Les patients présentant une hépatite virale, sous traitement médical concomitant (voir rubrique 4,5) et/ou présentant une atteinte hépatique ont un risque d'atteinte majorée du foie. Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée (voir rubrique 4,4). Instauration du traitement : Avant l'instauration du traitement, le médecin doit prendre en compte le type de dépendance aux opiacés (i.e. opiacés à durée d'action longue ou courte), l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise d'opiacés et le niveau de dépendance aux opiacés. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de manque, l'instauration du traitement avec des comprimés de SUBOXONE® ou de buprénorphine seule doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de manque. Initiation du traitement : La dose initiale recommandée est de un à deux comprimés de SUBOXONE® 2 mg/0,5 mg comprimé sublingual. Une dose additionnelle de un à deux comprimés de SUBOXONE® 2 mg/0,5 mg peut être administrée le premier jour en fonction des besoins individuels du patient. Personnes dépendantes aux opiacés ne présentant pas de signe de manque : lors de l'initiation du traitement, le premier comprimé de SUBOXONE® doit être pris lors de l'apparition des premiers signes de manque, mais doit intervenir plus de 6 heures après la dernière prise d'opiacés (par exemple : héroïne, opiacés à courte durée d'action) du patient. Patients recevant de la méthadone : avant de démarrer un traitement avec SUBOXONE®, la dose de méthadone doit être réduite à une posologie maximum de 30 mg/jour. La première dose de SUBOXONE® doit être prise dès l'apparition des premiers signes de manque, mais doit intervenir plus de 24 heures après la dernière prise de méthadone par le patient. La buprénorphine peut précipiter l'apparition de	Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opiacés. Posologie Précautions à prendre avant l'induction Un bilan hépatique 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 d'atteinte majorée du foie. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubrique 4,4). Avant d'instaurer le traitement, le médecin doit prendre en compte 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. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'induction du traitement par buprénorphine/naloxone ou par buprénorphine seule doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de sevrage. • Pour les patients dépendants à l'héroïne ou aux opioïdes à courte durée d'action, la première dose de buprénorphine/naloxone doit être prise lors de l'apparition des premiers signes de sevrage, mais doit intervenir au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes. • Pour les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être réduite à une posologie maximum de 30 mg/jour avant d'instaurer un traitement par buprénorphine/naloxone. Il convient de prendre en considération la longue demi-vie de la méthadone au moment d'instaurer le traitement par la buprénorphine/naloxone. La première dose de buprénorphine/naloxone ne doit être prise que lorsqu'apparaissent les premiers signes de sevrage, mais doit intervenir au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone par le patient. La buprénorphine peut précipiter l'apparition de symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la

	symptômes de manque chez les patients dépendants à la méthadone. Adaptation posologique et dose d'entretien : la dose de SUBOXONE® administrée doit être augmentée progressivement en fonction de l'effet clinique obtenu chez chaque patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 24 mg par jour. La posologie doit être adaptée en fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient et doit se faire par paliers de 2 à 8 mg. Lors de l'initiation du traitement, l'administration quotidienne de buprénorphine est recommandée. Après stabilisation, chez un patient observant, une quantité suffisante de SUBOXONE® peut être délivrée pour plusieurs jours de traitement. Il est recommandé de limiter la quantité de SUBOXONE® délivrée à la quantité nécessaire pour un traitement de 7 jours ou à la quantité répondant à la législation locale en vigueur. Administration non quotidienne : après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la posologie de SUBOXONE® peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la posologie quotidienne habituelle du patient. Par exemple, un patient stabilisé recevant une posologie quotidienne de 8 mg peut recevoir 16 mg un jour sur deux, sans traitement les jours intermédiaires. Cependant, la posologie administrée ne doit pas dépasser 24 mg par jour. Chez certains patients, après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence de l'administration de SUBOXONE® peut être réduite à 3 administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi). La dose du lundi et du mercredi doit être égale à deux fois la dose quotidienne du patient, et la dose du vendredi doit être égale à trois fois la dose quotidienne du patient, sans traitement les jours intermédiaires. Cependant, la dose administrée par jour ne doit pas dépasser 24 mg. Ce schéma thérapeutique n'est pas adapté aux patients nécessitant une posologie quotidienne supérieure à 8 mg/jour. Diminution posologique et arrêt de traitement : après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, si le patient l'accepte, la posologie peut être réduite progressivement jusqu'à une posologie d'entretien plus faible ; dans certains cas favorables, un arrêt de traitement peut être envisagé. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés à 2 mg et 8 mg permet une diminution progressive de la posologie. Chez les patients nécessitant des posologies plus faibles de buprénorphine, les comprimés sublinguaux de buprénorphine à 0,4 mg peuvent être utilisés. Les patients doivent être surveillés après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute. <u>Personnes âgées</u> : Aucune donnée n'est disponible chez les personnes âgées. <u>Enfants</u> : L'utilisation de SUBOXONE® est déconseillée chez les enfants de moins de 15 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.	méthadone. Instauration du traitement (induction) La dose initiale recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 15 ans est de un à deux comprimés de SUBOXONE® 2 mg/0,5 mg. Une dose supplémentaire de un à deux comprimés de SUBOXONE® 2 mg/0,5 mg peut être administrée le premier jour en fonction des besoins individuels du patient. 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. Adaptation posologique et dose d'entretien Suite à l'induction du traitement le jour 1, le patient doit être stabilisé à une dose d'entretien au cours des quelques jours qui suivent en adaptant progressivement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient. L'adaptation de la posologie par paliers de 2 à 8 mg est fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 24 mg par jour. Administration non quotidienne Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne du patient. Par exemple, un patient stabilisé recevant une dose quotidienne de 8 mg peut recevoir 16 mg un jour sur deux, sans traitement les jours intermédiaires. Chez certains patients, après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à 3 administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi). La dose du lundi et du mercredi doit être égale à deux fois la dose quotidienne du patient, et la dose du vendredi doit être égale à trois fois la dose quotidienne du patient, sans traitement les jours intermédiaires. En aucun cas, la dose ne dépasser 24 mg par jour. Cette posologie peut ne pas convenir aux patients nécessitant une dose quotidienne > 8 mg/jour. Arrêt du traitement Après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, si le patient l'accepte, la posologie peut être réduite progressivement jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible ; dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté. La mise à disposition de comprimés dosés à 2 mg/0,5 mg et 8 mg/2 mg permet une diminution progressive de la posologie. Chez les patients nécessitant des doses plus faibles de buprénorphine, il est possible d'utiliser les comprimés de buprénorphine 0,4 mg. Les patients doivent être suivis après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute. Populations particulières Personnes âgées La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine/naloxone chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Insuffisance hépatique
--	--	---

	<u>Patients présentant une atteinte hépatique :</u> Les conséquences d'une altération de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine et de la naloxone ne sont pas connues. En raison de la métabolisation importante des deux principes actifs, on peut s'attendre à des taux plasmatiques plus élevés chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré à sévère. L'absence de données ne permet pas d'établir si les deux principes actifs seront métabolisés de la même manière. Comme la pharmacocinétique de SUBOXONE® peut être altérée chez les patients présentant une atteinte hépatique, il est recommandé chez les patients présentant une altération hépatique légère à modérée d'initier le traitement avec une dose plus faible et d'adapter la posologie avec prudence (voir rubrique 5,2). <u>Patients présentant une fonction rénale altérée :</u> Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la modification de la posologie de SUBOXONE® n'est pas nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, la prudence est recommandée ($CL_{cr} < 30$ ml/min) (voir rubrique 5,2).	Un bilan hépatique et la recherche d'une hépatite virale sont recommandés avant d'instaurer 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 d'atteinte majorée du foie. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubrique 4,4). Les conséquences d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine et de la naloxone ne sont pas connues. En raison de la métabolisation importante des deux principes actifs, on peut s'attendre à des taux plasmatiques plus élevés chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère. On ignore si les deux principes actifs sont autant affectés l'un que l'autre. Comme la pharmacocinétique de la buprénorphine/naloxone peut être modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé d'instaurer le traitement avec une dose plus faible et d'adapter la posologie avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5,2). L'administration de buprénorphine/naloxone est contre-indiquée chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubrique 4,3). Insuffisance rénale La modification de la posologie de la buprénorphine/naloxone n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($CL_{cr} < 30$ ml/min) (voir rubrique 5,2). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine/naloxone chez les enfants âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Les médecins doivent informer les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce médicament (voir rubrique 4,4). Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à sa dissolution complète. Les patients ne doivent pas avaler ou consommer des aliments ou des boissons avant la dissolution complète du comprimé. La dose se compose de comprimés de SUBOXONE® 2 mg/0,5 mg et de SUBOXONE® 8 mg/2 mg, qui peuvent être pris simultanément ou en deux parts ; la deuxième part doit être prise dès que le ou les comprimés de la première part sont dissous.
4.3 Contre-indication	SUBOXONE® est contre-indiqué dans les cas suivants : hypersensibilité à la buprénorphine, à la naloxone, ou à l'un des excipients, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique sévère, intoxication alcoolique aiguë ou <i>delirium tremens</i>	Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients Insuffisance respiratoire sévère Insuffisance hépatique sévère Intoxication alcoolique aiguë ou <i>delirium tremens</i>.
4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi	En raison de l'absence de données chez l'adolescent (âgé de 15 à 18 ans), SUBOXONE® ne doit être utilisé qu'avec prudence dans cette tranche d'âge. Une surveillance étroite des patients doit être exercée lors du passage de la buprénorphine ou de la méthadone à SUBOXONE® car l'apparition de symptômes de manque a été rapportée. <u>Utilisation détournée :</u> Ce terme d'utilisation détournée fait référence à l'introduction de la buprénorphine sur le marché illicite soit par des patients, soit par des individus qui volent le médicament à	Avertissements généraux relatifs à l'administration des opioïdes L'administration de buprénorphine/naloxone peut déclencher une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires. La prudence est de mise chez les patients sous buprénorphine et présentant un traumatisme crânien, une hypertension intracrânienne, une hypotension, une hypertrophie prostatique ou une sténose urétrale. La buprénorphine en tant qu'opioïde peut atténuer les symptômes douloureux d'une pathologie.

	des patients ou dans des pharmacies. Cette utilisation détournée peut entraîner une primo-dépendance à la buprénorphine, associée aux risques d'overdose, de propagation d'infections virales transmises par voie sanguine, de dépression respiratoire et d'atteinte hépatique. La présence de naloxone dans le comprimé, précipitant l'apparition du syndrome de manque chez les individus dépendants à l'héroïne, à la méthadone, ou à tout autre agoniste complet, SUBOXONE® ferait moins l'objet d'utilisation détournée par voie intraveineuse. Précipitation du syndrome de manque : Lors de l'initiation d'un traitement par buprénorphine, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la buprénorphine et être conscient que le traitement peut précipiter l'apparition d'un syndrome de manque chez les patients dépendants aux opiacés, particulièrement si le traitement est administré moins de 6 heures après la dernière utilisation d'héroïne ou d'un autre opiacé à durée d'action courte, ou s'il est administré moins de 24 heures après la dernière prise de méthadone (voir rubrique 4,2). Inversement, l'apparition d'un syndrome de manque peut aussi être associée à un sous-dosage. Le risque d'apparition d'effets indésirables graves, tels qu'une overdose ou un abandon de traitement, est supérieur si le patient est sous-dosé en SUBOXONE® et s'il continue à gérer lui-même ses symptômes de manque avec des opiacés, de l'alcool ou d'autres sédatifs hypnotiques, en particulier les benzodiazépines. Dépendance : La buprénorphine est un agoniste partiel agissant au niveau du récepteur opioïde mu et son administration chronique entraîne une dépendance aux opiacés. L'arrêt du traitement peut entraîner un syndrome de manque qui peut être retardé. SUBOXONE® peut entraîner une somnolence, en particulier en cas d'administration concomitante avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central (tels que	Selon les données disponibles sur la morphine, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peut provoquer une majoration des effets des opioïdes (voir rubrique 4,5). Mauvais usage, 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 mauvais usage et d'abus figurent le surdosage, la propagation d'infections virales 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. Un traitement sous-optimal par la buprénorphine/naloxone peut indiquer un mauvais usage du médicament par le patient, ce qui peut entraîner un surdosage ou l'abandon du traitement. Un patient sous-dosé en buprénorphine/naloxone peut continuer à gérer ses symptômes de sevrage avec des opioïdes, de l'alcool ou d'autres nooéptiques (par ex., des benzodiazépines). Afin de réduire le risque de mauvais usage, d'abus et d'usage détourné, les médecins doivent prendre les mesures qui s'imposent lorsqu'ils prescrivent et administrent de la buprénorphine, par exemple éviter de donner des ordonnances pour de multiples renouvellements dès le début du 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. L'association de la buprénorphine et de la naloxone dans SUBOXONE® vise à prévenir tout mauvais usage ou abus de la buprénorphine. Comparé à la buprénorphine seule, SUBOXONE® devrait moins faire l'objet d'un mauvais usage par voie intraveineuse ou intranasale, car la présence de naloxone dans ce produit précipite l'apparition du syndrome de sevrage chez les individus dépendants à l'héroïne, à la méthadone ou à tout autre agoniste opioïde. Dépression respiratoire 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. Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'asthme ou d'insuffisance respiratoire. Dépression du SNC L'association buprénorphine/naloxone peut provoquer de la somnolence, en particulier lorsqu'il y a prise/administration concomitante avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central (tels que tranquillisants, sédatifs ou hypnotiques) (voir rubrique 4,5). Dépendance La buprénorphine est un agoniste partiel agissant sur le récepteur opiacé (mu); la prise prolongée de ce produit entraîne une dépendance de type opioïde. Des études chez l'animal, ainsi que des données cliniques, ont démontré que la buprénorphine peut provoquer une dépendance, celle-ci étant toutefois moindre que celle provoquée par un agoniste complet, tel que la morphine.
--	--	--

tranquillisants, sédatifs ou hypnotiques) (voir rubrique 4,5). Des études chez l'animal, ainsi que des données cliniques, ont démontré que la buprénorphine peut provoquer une dépendance mais à un degré moindre que celle provoquée par la morphine. Dépression respiratoire : Des cas de décès par dépression respiratoire ont été observés, particulièrement lorsque la buprénorphine a été utilisée en association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4,5), ou lorsque la buprénorphine n'a pas été utilisée conformément aux conditions de prescription. Des décès ont été rapportés en cas d'administration concomitante de buprénorphine et d'autres déprimeurs, tels que l'alcool ou d'autres opiacés. Hépatite et atteintes hépatiques : Des cas d'atteintes hépatiques aiguës ont été rapportés chez les toxicomanes dépendants aux opiacés, à la fois au cours d'études cliniques et après commercialisation. Les anomalies observées vont d'une élévation transitoire asymptomatique des transaminases hépatiques à des cas d'insuffisance hépatique, de nécrose hépatique, de syndrome hépato-rénal et d'encéphalopathie hépatique. Dans de nombreux cas, la présence d'anomalies enzymatiques hépatiques pré-existantes, d'une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, d'une utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques, et la persistance d'injection de drogues peuvent être responsables ou contribuer à l'atteinte hépatique. Ces facteurs sous-jacents doivent être pris en compte avant la prescription de SUBOXONE® et au cours du traitement. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, un bilan biologique et étiologique approfondi doit être pratiqué. En fonction des résultats obtenus, le traitement pourra être interrompu avec prudence afin de prévenir l'apparition de symptômes de manque et d'éviter le retour à l'utilisation de drogue illicite. En cas de poursuite de traitement, il faudra surveiller étroitement la fonction hépatique. La buprénorphine en tant qu'opiacé, peut atténuer les symptômes douloureux de certaines pathologies. Les sportifs doivent être informés que ce médicament peut entraîner l'apparition d'une réaction positive lors de contrôles anti-dopage. Comme avec les autres opiacés, la prudence est de mise chez les patients sous buprénorphine et présentant un traumatisme crânien, une hypertension intracrânienne, une hypotension, une hypertrophie prostatique ou une sténose urétrale. Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant : asthme ou insuffisance respiratoire (des cas de dépression respiratoire ont été observés avec la buprénorphine) ; insuffisance rénale (30% de la dose administrée est éliminée par voie rénale ; ainsi, l'élimination rénale peut être prolongée) ; insuffisance hépatique (le métabolisme hépatique de la buprénorphine peut être altéré) (voir rubrique 4,3). Les médicaments qui inhibent l'enzyme CYP3A4 peuvent contribuer à une augmentation des concentrations de buprénorphine. Une diminution de la posologie de SUBOXONE® peut être nécessaire. Chez les patients déjà traités par des inhibiteurs du CYP3A4, l'adaptation posologique de SUBOXONE® doit être prudente, car une posologie moindre peut être suffisante chez ces patients (voir rubrique 4,5). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) pourrait provoquer une majoration des effets des opiacés, selon l'extrapolation des données disponibles concernant la morphine. Ce médicament ne doit pas être prescrit chez les patients présentant une maladie héréditaire rare, de type intolérance au galactose, déficience en Lapp lactase ou malabsorption du glucose-galactose.	L'interruption brutale du traitement n'est pas recommandée, car elle peut entraîner un syndrome de sevrage dont les premiers signes peuvent apparaître plus tard. Hépatite et atteintes hépatiques Des cas d'atteinte hépatique aiguë ont été signalés chez des toxicomanes dépendants aux opioïdes, à la fois dans les rapports des essais cliniques et dans les rapports sur les effets indésirables survenus après la commercialisation du produit. Les anomalies observées vont d'une élévation transitoire asymptomatique des transaminases hépatiques à des cas d'insuffisance hépatique, de nécrose hépatique, de syndrome hépato-rénal et d'encéphalopathie hépatique. Dans de nombreux cas, la présence d'anomalies enzymatiques hépatiques pré-existantes, d'une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, d'une utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques et la persistance d'injections de drogues peuvent être responsables de l'atteinte hépatique ou y contribuer. Ces facteurs sous-jacents doivent être pris en compte avant la prescription de buprénorphine/naloxone et au cours du traitement. 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. Précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes Lors de l'instauration du traitement par buprénorphine/naloxone, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la buprénorphine et être conscient 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 heures après la dernière prise de méthadone. Les patients doivent être surveillés de près lors du passage de la buprénorphine ou de la méthadone à la buprénorphine/naloxone, 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/naloxone doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs de manque (voir rubrique 4,2). Les symptômes de sevrage peuvent aussi être associés à un sous-dosage. 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 buprénorphine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de buprénorphine/naloxone (voir rubrique 4,2). Insuffisance rénale L'élimination rénale peut être prolongée, car 30% de la dose administrée est éliminée par la voie rénale (voir rubrique 5,2). Utilisation chez l'adolescent (âgé de 15 à moins de 18 ans)
--	--

		En raison de l'absence de données chez l'adolescent (âgé de 15 à moins de 18 ans), les patients appartenant à cette tranche d'âge doivent être plus étroitement surveillés pendant le traitement. Inhibiteurs du CYP3A Les médicaments qui inhibent l'enzyme CYP3A4 peuvent contribuer à une augmentation des concentrations de buprénorphine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de buprénorphine/naloxone. Chez les patients déjà traités par des inhibiteurs du CYP3A4, la posologie de la buprénorphine/naloxone doit être adaptée avec prudence car une dose moindre peut s'avérer suffisante chez ces patients (voir rubrique 4,5). SUBOXONE® contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être prescrit chez les patients atteints d'une maladie héréditaire rare de type intolérance au galactose.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	SUBOXONE® ne doit pas être pris en association avec : - des boissons alcoolisées et des médicaments contenant de l'alcool, en raison de la majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine (voir rubrique 4,7). SUBOXONE® doit être utilisé avec prudence en cas de d'association avec les : - benzodiazépines : cette combinaison expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient donc de limiter les posologies et d'éviter cette association en cas de risque de mésusage (voir rubrique 4,4), - autres dépresseurs du système nerveux central, autres dérivés opiacés (<i>i.e.</i> méthadone, analgésiques et antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H₁ sédatifs, barbituriques, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et substances apparentées : ces associations majorent la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, - 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 (respectivement environ de 70% et 50%) et, dans une moindre mesure, de la norbuprénorphine. Les patients traités par SUBOXONE® doivent être étroitement surveillés et, une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire en cas d'association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (<i>par exemple</i> : inhibiteurs de protéase tels que ritonavir, nelfinavir ou indinavir, ou les antifongiques azolés tels que kétoconazole ou itraconazole), - inducteurs du CYP3A4 : l'interaction entre la buprénorphine et les inducteurs du CYP3A4 n'a pas été étudiée. Par conséquent, une surveillance étroite est recommandée chez les patients traités par SUBOXONE® en association avec des inducteurs du CYP3A4 (<i>par exemple</i> : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et rifampicine).	SUBOXONE® ne doit pas être pris en association avec : - des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool, en raison de la majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine (voir rubrique 4,7). SUBOXONE® doit être utilisé avec prudence en cas d'administration concomitante avec : - des benzodiazépines : cette association peut provoquer un décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient donc de limiter les posologies et d'éviter cette association en cas de risque de mauvais usage. 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 simultanément avec ce produit (voir rubrique 4,4). - d'autres dépresseurs du système nerveux central, d'autres dérivés opioïdes (par exemple la méthadone, les analgésiques et les antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H₁ sédatifs, barbituriques, anxiolytiques autres que les benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et substances apparentées : ces associations majorent la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. - des 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 (respectivement de 70% et 50% environ) et, dans une moindre mesure, de la norbuprénorphine. Les patients traités par SUBOXONE® 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 ou itraconazole). - des inducteurs du CYP3A4 : l'interaction entre la buprénorphine et les inducteurs du CYP3A4 n'a pas été étudiée. Par conséquent, une surveillance étroite est recommandée chez les patients traités par SUBOXONE® en même temps que des inducteurs (par exemple phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et

		rifampicine). • selon les données disponibles concernant la morphine, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peut provoquer une majoration des effets des opioïdes. A ce jour, aucune interaction notable n'a été observée avec la cocaïne, produit le plus fréquemment associé aux opioïdes chez les polytoxicomanes.
4.6 Fécondité, grossesse et allaitement	Grossesse : chez la femme enceinte, les données disponibles avec la buprénorphine/naloxone sont très limitées. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5,3.). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Des hautes doses de buprénorphine administrées en fin de grossesse peuvent provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né, même si la durée d'administration est courte. L'administration à long terme de buprénorphine au cours des trois derniers mois de la grossesse peut provoquer l'apparition d'un syndrome de manque chez le nouveau-né. SUBOXONE® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si le prescripteur juge que ce traitement est nécessaire pendant la grossesse, l'utilisation de buprénorphine peut être envisagée en respectant les mentions légales de la buprénorphine. Chez les femmes qui débutent une grossesse au cours d'un traitement sous SUBOXONE®, la mère et l'enfant à naître doivent être étroitement surveillés et passés sous buprénorphine si un traitement complémentaire est requis. Allaitement : il n'est pas établi si la naloxone est excrétée dans le lait maternel. La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez le rat, il a été démontré que la buprénorphine inhibait la lactation. L'allaitement doit donc être interrompu pendant le traitement avec SUBOXONE®.	Grossesse Il n'existe aucune donnée adéquate sur l'utilisation de SUBOXONE® chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5,3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Des doses élevées de buprénorphine en fin de grossesse peuvent provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né, même si la durée d'administration est courte. L'administration à long terme de buprénorphine au cours des trois derniers mois de la grossesse peut provoquer l'apparition d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Chez les femmes qui commencent une grossesse au cours d'un traitement sous buprénorphine/naloxone, la mère et l'enfant à naître doivent être étroitement surveillés, et, si le traitement doit être poursuivi, il faut envisager de passer à la buprénorphine seule. Allaitement On ne sait pas si la naloxone est excrétée dans le lait maternel. La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez le rat, il a été démontré que la buprénorphine inhibait la lactation. L'allaitement doit donc être interrompu au cours du traitement par SUBOXONE®. Fertilité Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une baisse de la fertilité chez les femelles lors de la prise de doses élevées (exposition systémique > 2,4 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée de 24 mg de buprénorphine, selon l'ASC). Voir aussi rubrique 5,3.
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	En général, SUBOXONE® a une influence mineure à modérée sur la capacité à se déplacer en toute sécurité dans la circulation, à utiliser des machines, ou à mener d'autres activités à risque. SUBOXONE® peut causer une somnolence, des vertiges, ou une confusion mentale, en particulier lorsqu'il est pris en même temps que de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central. Pour cette raison, la prudence est recommandée lorsqu'on pratique les activités mentionnées ci-dessus (voir rubriques 4,4 et 4,5).	L'association buprénorphine/naloxone 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 produit peut provoquer de la 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 dépresseurs 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/naloxone peut affecter leur capacité à conduire et utiliser des machines dangereuses.
4.8 Effets indésirables	Les effets indésirables les plus fréquents, liés au traitement, rapportés lors des essais cliniques avec SUBOXONE®, sont ceux liés au syndrome de manque (par exemple : douleurs abdominales, diarrhée, douleurs musculaires, anxiété, sueurs). Dans l'étude clinique pivot de SUBOXONE®, 342 des 472 patients (72,5%) ont signalé	Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment signalés au cours des études cliniques pivots ont été la constipation et les symptômes fréquemment associés au syndrome de sevrage (à savoir insomnie, céphalée,

des effets indésirables liés au traitement. Ces réactions sont présentées dans le Tableau 1 par système d'organes et par fréquence (très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1,000 à < 1/100)).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement rapportés dans l'étude clinique pivot SUBOXONE® (> 0,1% chez les patients traités par SUBOXONE®)

Infections et infestations	
Fréquent :	Infection
Peu fréquent :	Vaginite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	Anémie, thrombocytopénie, leucopénie, lymphadénopathie, leucocytose
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent :	Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent :	Œdème périphérique, perte de poids
Peu fréquent :	Hyperglycémie, hyperlipémie, hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Anxiété, nervosité, dépression, diminution de la libido, pensées anormales
Peu fréquent :	Pharmacodépendance, amnésie, hostilité, troubles du langage, dépersonnalisation, rêves anormaux, apathie, euphorie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Insomnie
Fréquent :	Somnolence, étourdissement, paresthésie, hypertonie
Peu fréquent :	Convulsion, agitation, tremblements, hyperkinésie
Affections oculaires	
Fréquent :	Troubles de la sécrétion des larmes, amblyopie
Peu fréquent :	Myosis, conjonctivite
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde, angine de poitrine, palpitation, tachycardie, bradycardie
Affections vasculaires	
Fréquent :	Vasodilatation, hypertension artérielle, migraine
Peu fréquent :	Hypotension, coup de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Rhinite, pharyngite, augmentation de la toux
Peu fréquent :	Dyspnée, asthme, bâillements
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Constipation, nausées
Fréquent :	Vomissements, dyspepsie, diarrhée, anorexie,

nausées et hyperhidrose). Parmi les cas de crise épileptique, vomissement, diarrhée et résultats élevés des tests de la fonction hépatique qui ont été rapportés, certains ont été considérés comme graves.

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

Le tableau 1 récapitule les réactions indésirables signalées lors des études cliniques pivots au cours desquelles 342 patients sur 472 (72,5%) ont signalé des réactions indésirables.

La fréquence des effets indésirables possibles, indiqués ci-dessous, est définie conformément à 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), **fréquence indéterminée (les événements qui n'ont pas été rapportés dans les essais cliniques enregistrés ne peuvent pas être estimés sur la base des rapports spontanés disponibles effectués après la commercialisation du produit).**

Tableau 1 : Réactions indésirables liées au traitement signalées dans les études cliniques portant sur l'association buprénorphine/naloxone

Très fréquent (>1/10)	Fréquent (>1/100, 1/10<)	Peu fréquent (>1/1 000, 1/100<)	Fréquence indéterminée
<i>Infections et infestations</i>			
	Grippe Infection Pharyngite Rhinite	Infection du tractus urinaire Infection vaginale	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			
		Anémie Leucocytose Leucopénie Lymphadénopathie Thrombocytopénie	
<i>Affections du système immunitaire</i>			
		Hypersensibilité	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			
	Appétit diminué	Hyperglycémie Hyperlipidémie Hypoglycémie	
<i>Troubles psychiatriques</i>			
Insomnie	Anxiété Dépression Diminution de la libido Nervosité Pensée anormale	Rêves anormaux Agitation Apathie Dépersonnalisation Pharmacodépendance Humeur euphorique Hostilité	
<i>Affections du système nerveux</i>			
Céphalée	Migraine Sensation vertigineuse Hypertonie Paresthésie Somnolence	Amnésie Convulsion Hyperkinésie Trouble du langage Tremblement	
<i>Affections oculaires</i>			
	Amblyopie Trouble lacrymal	Conjonctivite Myosis	
<i>Affections cardiaques</i>			
		Angine de poitrine Bradycardie	

	flatulence Stomatite ulcération, modification de la couleur de la langue Peu fréquent : Affections hépatobiliaires Fréquent : Fonction hépatique anormale Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Sueurs Fréquent : Eruption cutanée, prurit, urticaire Peu fréquent : Dermate exfoliative, acné, nodule cutané, alopecie, sécheresse cutanée Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et osseux Fréquent : Arthralgies, myalgies, crampes des membres inférieurs Peu fréquent : Arthrite Affections du rein et des urinaires voies Fréquent : Albuminurie, urines anormales Peu fréquent : Hématurie, calcul rénal, augmentation de la créatinine, infection du tractus urinaire, dysurie, rétenion urinaire Affections des organes de reproduction et du sein Peu fréquent : Impuissance, aménorrhée, éjaculation anormale, ménorragie, métrorragie Troubles généraux Très fréquent : Syndrome de manque, maux de tête Fréquent : Asthénie, fièvre, syndrome grippal, malaise, blessure accidentelle, frissons, douleurs thoraciques, douleurs abdominales, douleurs dorsales, douleurs Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Peu fréquent : Hypothermie	
	Infarctus du myocarde Palpitations Tachycardie <i>Affections vasculaires</i> Hypertension Vasodilatation Hypotension <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> Toux Asthme Dyspnée Bâillement <i>Affections gastro-intestinales</i> Constipation Nausées Douleur abdominale Diarrhée Dyspepsie Flatulence Vomissement Ulcération buccale Décoloration de la langue <i>Affections hépatobiliaires</i> Fonction hépatique anormale <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Hyperhidrose Prurit Rash Urticaire Acné Alopecie Dermatite exfoliatrice Sécheresse cutanée Masse cutanée <i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i> Dorsalgie Arthralgie Spasmes musculaires Myalgie Arthrite <i>Affections du rein et des voies urinaires</i> Anormalité de l'urine Albuminurie Dysurie Hématurie Néphrolithiase Rétention urinaire <i>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</i> Avortement, spontané <i>Affections des organes reproducteurs et du sein</i> Dysérection Aménorrhée Trouble de l'éjaculation Ménorragie Métrorragie <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Syndrome de sevrage médicamenteux Asthénie Douleur thoracique Frissons Fièvre Malaise Douleur Œdèmes périphériques Hypothermie Syndrome de sevrage médicamenteux, néonatal <i>Investigations</i> Poids diminué Créatininémie augmentée	

La buprénorphine utilisée seule dans le traitement de la dépendance aux opiacés a été associée avec les symptômes suivants (> 1%) : constipation, maux de tête, insomnie, asthénie, somnolence, nausées et vomissements, ~~évanouissements~~ et ~~étourdissements~~, hypotension orthostatique et ~~sueurs~~. D'autres effets indésirables ont été rapportés (< 0,1%) en association avec la buprénorphine seule. Il s'agit de :

- dépression respiratoire (voir rubriques 4,4 et 4,5),
- nécrose hépatique et hépatite (voir rubrique 4,4),
- hallucinations,
- cas de bronchospasmes, d'œdème angioneurotique et de choc anaphylactique.

~~En cas d'utilisation détournée par voie intraveineuse~~ : des réactions locales parfois septiques, et des hépatites aiguës potentiellement graves ont été rapportées (voir rubrique 4,4).

<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Lésion	Coup de chaleur

Tableau 2 : Réactions indésirables rapportées avec la buprénorphine utilisée seule dans le traitement de la dépendance aux opioïdes.

Très fréquent (>1/10)	Fréquent (>1/100, 1/10<)	Peu fréquent (>1/1 000, 1/100<)	Rare (>1/10 000, <1/1 000)	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>				
			Choc anaphylactique	Septicémie
<i>Troubles psychiatriques</i>				
Insomnie			Hallucination	Mauvais usage intentionnel du médicament
<i>Affections du système nerveux</i>				
Céphalée	Vertiges Somnolence Syncope			
<i>Affections vasculaires</i>				
	Hypotension orthostatique			
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
			Dépression respiratoire Bronchospasme	
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
Nausées Vomissement	Constipation			
<i>Affections hépatobiliaires</i>				
			Nécrose hépatique Hépatite	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
	Hyperhidrose		Angio-œdème	
<i>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</i>				
				Avortement spontané
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
	Asthénie			Syndrome de sevrage médicamenteux Syndrome de sevrage médicamenteux, néonatal Réaction locale

Description d'autres effets indésirables qui ont été sélectionnés
Les réactions indésirables énumérées dans les tableaux 1 et 2, à fréquence indéterminée, ont été rapportées dans les circonstances suivantes :

- **En cas de mauvais usage intentionnel d'un médicament en intraveineuse**, des réactions locales, parfois septiques, et des hépatites aiguës potentiellement graves ont été rapportées (voir rubrique 4,4).
- Chez les patients présentant une **pharmacodépendance manifeste**, la première

	Chez les patients présentant une dépendance élevée, une première administration de buprénorphine peut produire un syndrome de manque du même type que celui induit par la naloxone. Des cas d'avortement spontané ont été rapportés à la fois avec la buprénorphine et avec la buprénorphine-naloxone. Il n'est pas possible d'établir un lien de causalité, puisque ces cas impliquent typiquement d'autres médicaments ou des facteurs de risques d'avortement spontané (voir rubrique 4,6). Un syndrome de sevrage néonatal a été rapporté chez les nouveaux-nés de femmes qui ont reçu de la buprénorphine pendant la grossesse. Le syndrome peut être plus léger et plus prolongé que celui des opioïdes agonistes μ complets à courte durée d'action. Les caractéristiques du syndrome peuvent varier en fonction des antécédents d'utilisation des drogues par la mère (voir rubrique 4,6).	administration de buprénorphine peut provoquer un syndrome de sevrage médicamenteux du même type que celui induit par la naloxone (voir rubriques 4,2 et 4,4). - Des cas d'avortement spontané ont été signalés tant avec la buprénorphine qu'avec l'association buprénorphine/naloxone. Il n'est pas possible d'établir un lien de causalité ni une fréquence d'apparition car ces cas impliquent habituellement l'utilisation d'autres médicaments ou la présence d'autres facteurs de risque d'avortement spontané (voir rubrique 4,6). - Un syndrome de sevrage médicamenteux néonatal a été signalé chez les 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 opiacés 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).
4.9 Surdosage	En cas de surdosage, une prise en charge globale doit être instituée, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient. Le principal symptôme nécessitant une intervention médicale est la dépression respiratoire, qui peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort. En cas de vomissements, des précautions doivent être prises afin d'éviter l'inhalation bronchique du contenu digestif. Traitement : un traitement symptomatique de la dépression respiratoire, et des mesures de soins intensifs standards, doivent être mis en place. La libération des voies aériennes supérieures ainsi qu'une ventilation contrôlée ou assistée doit être assurée. Le patient doit être transféré dans une unité de soins intensifs où tous les moyens de réanimation sont disponibles. L'utilisation d'un antagoniste opiacé (i.e., naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'il peut exercer dans la suppression des symptômes respiratoires de la buprénorphine, comparé à ses effets sur les agonistes opiacés purs. La longue durée d'action de SUBOXONE® doit être prise en compte pour déterminer la durée du traitement et la surveillance médicale nécessaires pour supprimer les effets du surdosage.	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. Les autres signes de surdosage sont notamment la somnolence, l'amblyopie et/ou un trouble de langage. Traitement : Une prise en charge globale, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient, doit être instituée. 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. Le patient doit être transféré dans une unité disposant de tous les moyens de réanimation nécessaires. Si le patient vomit, des précautions doivent être prises afin d'éviter qu'il inhale son vomi. L'utilisation d'un antagoniste opioïde (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 comparé à ses effets sur les agonistes opioïdes complets. La longue durée d'action de la buprénorphine doit être prise en compte afin de déterminer la durée du traitement et la surveillance médicale nécessaires pour supprimer les effets du surdosage.
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	Classe pharmacothérapeutique : médicament utilisé dans la pharmacodépendance aux opiacés, code ATC : N07BC51. <u>Mécanisme d'action :</u> La buprénorphine est un agoniste partiel/antagoniste qui se fixe respectivement au niveau des récepteurs opioïdes cérébraux μ (μ) et κ (κ). Son activité dans le traitement de substitution aux opiacés est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ, qui sur une période prolongée, pourrait minimiser le besoin en drogues chez les toxicomanes. Un effet plafond des agonistes aux opiacés a été observé au cours d'études de pharmacologie clinique chez les personnes pharmacodépendantes aux opiacés.	Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux central, médicaments utilisés pour traiter les troubles addictifs, code ATC : N07BC51. Mécanisme d'action La buprénorphine est un agoniste partiel/antagoniste qui se fixe aux récepteurs opioïdes cérébraux μ et κ (κ). Son activité dans le traitement de substitution aux opiacés est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs opioïdes μ qui, sur une période prolongée, peut réduire au minimum le besoin en drogues chez les patients toxicomanes. Les effets plafond des agonistes opioïdes ont été observés au cours d'études de pharmacologie clinique chez des personnes dépendantes aux opioïdes.

	La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ (μ). Lorsque la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles, chez les patients présentant un syndrome de manque, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effet pharmacologique en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage. Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opiacés, la présence de naloxone dans SUBOXONE® produit des effets antagonistes opiacés marqués, et un syndrome de manque aux opiacés, dissuadant donc de l'utilisation détournée par voie intraveineuse. <u>Efficacité clinique :</u> Les données d'efficacité et de tolérance de SUBOXONE® sont principalement obtenues à partir des résultats d'une étude clinique d'une durée d'un an, comprenant la comparaison de l'administration randomisée, en double aveugle, de comprimés de SUBOXONE®, de buprénorphine et de placebo sur une période de 4 semaines, suivie d'une étude de tolérance à SUBOXONE® pendant 48 semaines. Dans cette étude, 326 sujets héroïno-dépendants ont été randomisés soit dans le bras SUBOXONE® 16 mg par jour, soit dans le bras buprénorphine 16 mg par jour, soit dans le bras placebo. Chez les sujets randomisés dans les bras traités, la posologie a débuté par un comprimé de 8 mg de buprénorphine à J1, suivi de 16 mg (2 comprimés de 8 mg) de buprénorphine à J2. A J3, les sujets randomisés dans le bras SUBOXONE® ont été passés au comprimé combiné. Les sujets ont été suivis chaque jour à la clinique (du lundi au vendredi) pour évaluer la posologie et l'efficacité. Des doses ont été délivrées aux patients pour les week-ends. L'objectif principal de l'étude était de comparer individuellement l'efficacité de la buprénorphine et de SUBOXONE® par rapport au placebo. Le pourcentage de prélèvements urinaires, effectués trois fois par semaine, qui se sont révélés négatifs aux opiacés ne faisant pas partie de l'étude, était statistiquement plus élevé dans le bras SUBOXONE® versus placebo ($p < 0,0001$) et dans le bras buprénorphine versus placebo ($p < 0,0001$). Dans le cadre d'une étude en double aveugle, double placebo, en groupes parallèles, comparant une solution éthanolique de buprénorphine à un contrôle actif d'agoniste complet, 162 sujets ont été randomisés pour recevoir une solution éthanolique de buprénorphine sublinguale à une dose de 8 mg/jour (une dose à peu près comparable à une dose de 12 mg/jour de SUBOXONE®), ou deux doses relativement faibles du contrôle actif, l'une d'elles étant suffisamment faible pour servir d'alternative au placebo, pendant une phase d'induction de 3 à 10 jours, une phase d'entretien de 16 semaines et une phase de détoxification de 7 semaines. La dose d'entretien de buprénorphine a été atteinte à J3 ; La posologie du contrôle actif a été adaptée plus progressivement. En se basant sur le maintien sous traitement et sur le pourcentage de prélèvements urinaires négatifs aux opiacés non inclus dans l'étude, réalisés trois fois par semaine, la buprénorphine s'est révélée plus efficace que la dose faible du groupe contrôle, en permettant de maintenir les héroïnomanes sous traitement, et en réduisant leur consommation d'opiacés, pendant le traitement. Bien que l'équivalence n'ait pas été démontrée, l'efficacité de 8 mg par jour de buprénorphine a été jugée similaire à celle de la dose modérée du contrôle actif.	La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ. Lorsque la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles, chez des patients présentant un syndrome de sevrage aux opioïdes, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage. Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opioïdes, la présence de naloxone dans SUBOXONE® provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse. <u>Efficacité clinique</u> Les données d'efficacité et de sécurité de l'association buprénorphine/naloxone proviennent principalement des résultats obtenus dans le cadre d'une étude clinique menée sur un an, comprenant la comparaison de l'administration randomisée, en double aveugle, de comprimés de buprénorphine/naloxone, de buprénorphine et de placebo sur une période de 4 semaines, suivie d'une étude de tolérance à la buprénorphine/naloxone pendant 48 semaines. Dans cette étude, 326 sujets héroïnomanes ont été randomisés pour recevoir soit 16 mg par jour de buprénorphine/naloxone, soit 16 mg par jour de buprénorphine ou soit un placebo. Les sujets randomisés pour recevoir l'un des traitements actifs ont commencé par recevoir 8 mg de buprénorphine le Jour 1, puis 16 mg (deux comprimés de 8 mg) de buprénorphine le Jour 2. Le Jour 3, les sujets randomisés pour recevoir l'association buprénorphine/naloxone sont passés au comprimé combiné. Les sujets ont été suivis chaque jour à la clinique (du lundi au vendredi) pour évaluer la posologie et l'efficacité. Des doses ont été délivrées aux patients pour qu'ils les prennent chez eux pendant le week-end. L'objectif principal de l'étude consistait à comparer individuellement l'efficacité de la buprénorphine et de l'association buprénorphine/naloxone par rapport au placebo. Le pourcentage de prélèvements urinaires, effectués trois fois par semaine, qui se sont révélés négatifs aux opioïdes non inclus dans l'étude était statistiquement plus élevé dans le groupe sous buprénorphine/naloxone que dans le groupe sous placebo ($p < 0,0001$) et dans le groupe sous buprénorphine que dans le groupe sous placebo ($p < 0,0001$). Dans le cadre d'une étude en double aveugle, double placebo, en groupes parallèles, comparant une solution éthanolique de buprénorphine à un contrôle actif d'agoniste complet, 162 sujets ont été randomisés pour recevoir une solution éthanolique de buprénorphine sublinguale à une dose de 8 mg/jour (une dose à peu près comparable à une dose de 12 mg/jour de buprénorphine/naloxone), ou deux doses relativement faibles du contrôle actif, l'une d'elles étant suffisamment faible pour servir d'alternative au placebo, pendant une phase d'induction de 3 à 10 jours, une phase d'entretien de 16 semaines et une phase de désintoxication de 7 semaines. La dose d'entretien de la buprénorphine a été atteinte au Jour 3 ; les doses du contrôle actif ont été adaptées plus progressivement. En se basant sur le maintien sous traitement et sur le pourcentage de prélèvements urinaires, réalisés trois fois par semaine, négatifs aux opioïdes non inclus dans l'étude, la buprénorphine s'est révélée plus efficace que la dose faible du groupe contrôle en permettant de maintenir les héroïnomanes sous traitement et en réduisant leur consommation d'opioïdes pendant le traitement. L'efficacité de la prise de 8 mg par jour de buprénorphine était similaire à celle de la dose modérée du contrôle actif ; toutefois, l'équivalence n'a pas été démontrée.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	<u>Buprénorphine</u> Absorption : Par voie orale, la buprénorphine subit un important effet de premier passage avec une	<u>Buprénorphine</u> Absorption : Lorsque la buprénorphine est prise par voie orale, elle subit l'effet de premier

N-désalkylation et une glycuconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie. L'administration de ce médicament par voie orale est donc inappropriée. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après l'administration sublinguale. Les concentrations plasmatiques de buprénorphine sont augmentées par l'administration sublinguale de SUBOXONE®. Le C_{max} et l'ASC de buprénorphine augmentent lorsque la dose est augmentée (dans l'intervalle de 4 à 16 mg), bien que l'augmentation soit proportionnellement inférieure à l'augmentation de la dose.

Paramètres pharmacocinétiques	SUBOXONE® 4 mg	SUBOXONE® 8 mg	SUBOXONE® 16 mg
C _{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
ASC _{0-48heure} ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Distribution :

L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide (demi-vie de distribution de 2 à 5 heures).

Métabolisme et élimination :

La buprénorphine est métabolisée par 14-N-désalkylation et glycuconjugaison de la molécule-mère et du métabolite désalkylé. Des données cliniques confirment que le CYP3A4 est responsable de la N-désalkylation de la buprénorphine. La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste opioïde p (mu) de faible activité intrinsèque. L'élimination de la buprénorphine est bi- ou tri-exponentielle, et a une demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de 32 heures.

La buprénorphine est éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugés (70%), le reste étant éliminé dans les urines.

Naloxone

Absorption et distribution :

Après une injection intraveineuse, la naloxone est distribuée rapidement (demi-vie de distribution d'environ 4 minutes). Après l'administration orale, la naloxone est à peine détectable dans le plasma ; après l'administration de SUBOXONE® par voie sublinguale, les concentrations plasmatiques de naloxone sont faibles et diminuent rapidement.

Métabolisme et élimination :

Le médicament est métabolisé dans le foie, principalement par glucurono-conjugaison, et excrété dans les urines. La naloxone a une demi-vie plasmatique moyenne de 1,2 heures.

Populations particulières :

Personnes âgées : aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale : l'élimination rénale joue un rôle relativement peu important (environ 30%) dans la clairance totale de SUBOXONE®. Aucune modification de posologie basée sur la fonction rénale n'est requise mais la prudence est recommandée lors de l'administration à des patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique : l'élimination hépatique joue un rôle relativement important (environ 70%) dans la clairance totale de SUBOXONE® et la durée d'action de la buprénorphine peut être prolongée chez les sujets présentant une fonction hépatique altérée. Une posologie initiale de SUBOXONE® plus basse et une adaptation posologique prudente peuvent être nécessaires chez des patients présentant un

passage avec une N- désalkylation et une glycuconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie. L'administration de ce médicament par voie orale est donc inappropriée.

Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après l'administration sublinguale. Les concentrations plasmatiques de buprénorphine augmentent avec l'administration sublinguale de **buprénorphine/naloxone**. La C_{max} et l'ASC de la buprénorphine augmentent lorsque la dose est augmentée (**dans une fourchette de 4 à 16 mg**), bien que **cette hausse** soit proportionnellement inférieure à l'augmentation de la dose.

Paramètres pharmacocinétiques	SUBOXONE® 4 mg	SUBOXONE® 8 mg	SUBOXONE® 16 mg
C _{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
ASC _{0-48heure} ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Distribution :

L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide (demi-vie de distribution de 2 à 5 heures).

Biotransformation et élimination :

La buprénorphine est métabolisée par 14-N-désalkylation et glycuconjugaison de la molécule-mère et du métabolite désalkylé. Des données cliniques confirment que le CYP3A4 est responsable de la N- désalkylation de la buprénorphine. La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste opioïde p de faible activité intrinsèque.

L'élimination de la buprénorphine est bi- ou tri-exponentielle et a une demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de 32 heures.

La buprénorphine est éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugés (70%), le reste étant éliminé dans l'urine.

Naloxone

Absorption et distribution :

Après une injection intraveineuse, la naloxone est distribuée rapidement (demi-vie de distribution d'environ 4 minutes). Après avoir été administrée par voie orale, la naloxone est à peine détectable dans le plasma ; après l'administration de buprénorphine/naloxone par voie sublinguale, les concentrations plasmatiques de naloxone sont faibles et diminuent rapidement.

Biotransformation :

Le médicament est métabolisé dans le foie, principalement par glucurono-conjugaison, et excrété dans l'urine. La naloxone a une demi-vie plasmatique moyenne de 1,2 heure.

Populations particulières :

Personnes âgées : Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale : L'élimination rénale joue un rôle relativement peu important (environ 30%) dans la clairance totale de la **buprénorphine/naloxone**. Aucune modification de la posologie basée sur la fonction rénale n'est requise, mais la prudence est recommandée lors de l'administration **du produit** à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4,3).

Insuffisance hépatique : L'élimination hépatique joue un rôle relativement important (environ 70%) dans la clairance totale de la buprénorphine/naloxone, et la durée d'action de la buprénorphine peut être prolongée chez les sujets dont la clairance

	dysfonctionnement hépatique léger à modéré. SUBOXONE® est contre-indiqué chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubrique 4,3).	hépatique est altérée. L'administration de doses initiales plus faibles de buprénorphine/naloxone et une adaptation posologique prudente peuvent être nécessaires chez des patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger à modéré. L'administration de la buprénorphine/naloxone est contre-indiquée chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubrique 4,3).
5.3 Données de sécurité précliniques	L'association de buprénorphine et de naloxone a été étudiée au cours d'études de toxicité aiguë et répétée chez l'animal (jusqu'à 90 jours chez le rat). Aucun accroissement synergistique de la toxicité n'a été observée. Les effets indésirables étaient liés à l'activité pharmacologique connue des agonistes et/ou antagonistes des substances opiacées. L'association de chlorhydrate de buprénorphine et de chlorhydrate de naloxone (4:1) ne s'est pas révélée mutagène dans le test de mutation bactérienne (test d'Ames), ni clastogénique dans le test cytogénique réalisé <i>in vitro</i> sur les lymphocytes humains ou lors du test du micronucleus intraveineux chez le rat. Des études de reproduction par administration orale de buprénorphine : naloxone (ratio 1:1) ont révélé l'apparition d'une embryoléthalité chez le rat en présence d'une toxicité maternelle quelle que soit la dose administrée. La plus faible dose étudiée correspondait à des multiples d'expositions calculées en mg/m² de 1x pour la buprénorphine et de 5x pour la naloxone par rapport à la dose thérapeutique humaine maximale. Chez le lapin aucune toxicité du développement n'a été observée à des doses maternelles toxiques. De plus, aucune tératogénicité n'a été observée, ni chez le rat, ni chez le lapin. Aucune étude péri-postnatale n'a été faite avec SUBOXONE® ; cependant, l'administration maternelle orale de buprénorphine à hautes doses pendant la gestation et la lactation a résulté en une parturition difficile (conséquence possible de l'effet sédatif de la buprénorphine), une mortalité néonatale élevée et un léger retard de développement de certaines fonctions neurologiques (réflexe de redressement de surface et réponse en sursaut) chez le rat nouveau-né. Chez le rat, une administration dans la nourriture d'une dose de 500 ppm ou supérieure de SUBOXONE® a provoqué une diminution de la fertilité, démontrée par des taux de conception abaissés chez la femelle. Une dose de 100 ppm ajoutée à la nourriture (exposition estimée pour la buprénorphine approximativement à 2,4 x celle de la dose de 24 mg de SUBOXONE® chez l'homme en se basant sur les ASC, les concentrations plasmatiques de naloxone étaient en dessous de la limite de détection chez le rat) n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité des femelles. Une étude de cancérogenèse avec SUBOXONE® a été conduite chez le rat à des doses de 7, 30 et 120 mg/kg/jour, avec multiples d'exposition estimés calculés en mg/m² de 3 à 75 fois, par rapport à la dose journalière de 16 mg administrée à l'homme. Des augmentations statistiquement significatives de l'incidence d'adénomes testiculaire à cellule interstitielles de Leydig ont été observées dans tous les groupes quel que soit le dosage.	L'association de buprénorphine et de naloxone a été étudiée dans le cadre d'études de toxicité aiguë et répétée chez l'animal (jusqu'à 90 jours chez le rat). Aucun accroissement synergique de la toxicité n'a été observé. Les effets indésirables étaient liés à l'activité pharmacologique connue des substances agonistes et/ou antagonistes opioïdes. L'association de chlorhydrate de buprénorphine et de chlorhydrate de naloxone (ratio 4:1) ne s'est pas révélée mutagène dans le test de mutation bactérienne (test d'Ames), ni clastogénique dans le test cytogénétique <i>in vitro</i> sur les lymphocytes humains ou lors du test du micronucleus intraveineux chez le rat. Des études de reproduction, au cours desquelles de la buprénorphine et de la naloxone (ratio 1:1) étaient administrées par voie orale, ont révélé l'apparition d'une embryoléthalité chez le rat en présence de toxicité maternelle à toutes les doses. La plus faible dose étudiée correspondait à une exposition multipliée par 1 pour la buprénorphine et par 5 pour la naloxone par rapport à la dose thérapeutique humaine maximale calculée en mg/m². Chez le lapin, aucune toxicité sur le développement n'a été observée à des doses maternelles toxiques. De plus, aucune tératogénicité n'a été observée ni chez le rat ni chez le lapin. Aucune étude péri-postnatale n'a été conduite avec l'association buprénorphine/naloxone ; cependant, l'administration maternelle orale de buprénorphine à doses élevées pendant la gestation et la lactation a entraîné une parturition difficile (conséquence possible de l'effet sédatif de la buprénorphine), une mortalité néonatale élevée et un léger retard de développement de certaines fonctions neurologiques (réflexe de redressement au contact d'une surface et réaction de sursaut) chez le rat nouveau-né. Chez le rat, l'administration de buprénorphine dans la nourriture à une dose supérieure ou égale à 500 ppm a provoqué une baisse de la fertilité, démontrée par des taux de conception plus bas chez la femelle. L'ajout d'une dose de 100 ppm à la nourriture (exposition estimée pour la buprénorphine environ 2,4 fois supérieure comparée à une dose de 24 mg de buprénorphine/naloxone chez l'homme en se basant sur l'ASC ; les concentrations plasmatiques de naloxone étaient en dessous de la limite de détection chez le rat) n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité des femelles. Une étude de carcinogénicité utilisant de la buprénorphine/naloxone a été menée chez le rat à des doses de 7, 30 et 120 mg/kg/jour, avec une exposition estimée 3 à 75 fois supérieure, par rapport à une dose sublinguale quotidienne de 16 mg administrée chez l'homme, calculée en mg/m². Des hausses statistiquement significatives de l'incidence d'adénomes testiculaires bénins à cellules interstitielles (de Leydig) ont été observées dans tous les groupes quel que soit le dosage. Une évaluation du risque environnemental de l'association buprénorphine/naloxone a conclu que l'utilisation de SUBOXONE® ne devrait pas avoir d'effet néfaste sur l'environnement.