



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2019

buprénorphine

BUPRENORPHINE MYLAN 1 mg, comprimé sublingual

Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 382 008 6 7)

BUPRENORPHINE MYLAN 4 mg, comprimé sublingual

Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 382 010 0 0)

BUPRENORPHINE MYLAN 6 mg, comprimé sublingual

Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 382 012 3 9)

Laboratoire MYLAN SAS

Code ATC	N07BC01 (médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de la dépendance aux opioïdes. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale): 05/03/2008 Rectificatifs le 23/08/2012, le 24/08/2012, le 25/03/2014, le 15/03/2016 et le 01/12/2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Prescription limitée à 28 jours Délivrance fractionnée de 7 jours.
Classification ATC	2017 N Système nerveux N07 Autres médicaments du système nerveux N07B Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes N07BC Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes N07BC01 buprénorphine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/12/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 19 décembre 2012, la Commission a considéré que le SMR de BUPRENORPHINE MYLAN restait important dans son indication.

Pour rappel, BUPRENORPHINE MYLAN est également disponible aux dosages 0,4 mg, 2 mg et 8 mg : ces présentations sont des génériques de SUBUTEX, elles ne sont donc pas examinées par la Commission.

Les présentations de BUPRENORPHINE MYLAN concernées par cet avis (dosage de 1, 4 et 6 mg) sont des dosages intermédiaires.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} août 2011 au 28 février 2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP en mai 2017 (voir tableau comparatif du RCP en annexe) ont été réalisées notamment concernant les rubriques :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - ajout d'une surveillance plus étroite chez les adolescents de 15 à 17 ans ;
 - précisions sur le mésusage, l'abus et l'usage détourné, les cas de dépression respiratoire et la prévention, la précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes lors de l'instauration,
 - ajout de mises en garde générales relatives à la classe des opioïdes
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout d'associations contre-indiquées (naltrexone et nalméfène) et déconseillées (antalgiques de palier II, éthylmorphine) ;
- « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout de la possibilité d'allaiter « après une évaluation des facteurs de risque individuels »
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout notamment des effets indésirables suivants :
 - infection, douleur abdominale, hyperhidrose et syndrome de sevrage (effets indésirables très fréquents),
 - pharyngite, agitation, anxiété, nervosité, migraine, paresthésie, syncope, hyperkinésie, dyspnée, spasmes musculaires, dysménorrhée, leucorrhée (effets indésirables fréquents)
 - description de cas de dépression respiratoire et décès associés à l'administration de buprénorphine et benzodiazépines, ou buprénorphine et autres dépresseurs du SNC tels que l'alcool ou d'autres opioïdes
 - description de cas de syndrome de sevrage néonataux chez des femmes ayant reçu de la buprénorphine pendant la grossesse

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité BUPRENORPHINE MYLAN est estimé à 48 800.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4,5}.

¹ AFSSAPS. Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage. Mise au point. 2011.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 3/19
Avis 2

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 décembre 2012, la place de BUPRENORPHINE MYLAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Au regard du risque de rechute à l'arrêt de la dose de 0,4 mg de buprénorphine au cours du sevrage, la Commission regrette l'absence de dosage plus faible.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19 décembre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La dépendance chronique aux opiacés se traduit par la nécessité irrépressible et impérieuse de consommer des drogues. A cela s'ajoute le risque d'infections notamment par le VIH ou les virus des hépatites B et C lors des injections ainsi que le risque d'intoxication aiguë par les opiacés (troubles respiratoires, nausée, bradycardie, hypothermie, œdème aigu du poumon), tous susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital.

► La buprénorphine est un traitement de substitution de première intention, à visée curative de la pharmacodépendance aux opiacés.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques notamment les autres génériques de la buprénorphine.

► Ces médicaments doivent s'intégrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BUPRENORPHINE MYLAN reste important dans son indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

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

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

► Conditionnements

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

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf (consulté le 11/02/2019).

² ANSM. Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants ». 2012. <https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/offset/8> (consulté le 11/02/2019).

³ OMS. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives. http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/

⁴ ANAES. Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés: place des traitements de substitution. 2004.

⁵ Les traitements de substitution aux opiacés vus par le patient, OFDT, Tendances n°83. 2012.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DE RCP DE BUPRENORPHINE MYLAN

Version du RCP Octobre 2011	Version du RCP Mai 2017
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.1. Indications thérapeutiques Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.	4.1. Indications thérapeutiques Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de la dépendance aux opioïdes.
4.2. Posologie et mode d'administration Le traitement est réservé aux adultes et enfants de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution. Lors de l'instauration d'un traitement par la buprénorphine, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la molécule aux récepteurs μ des opiacés, susceptible d'induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opiacés. Le résultat du traitement dépend, d'une part, de la posologie prescrite et d'autre part, des mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées pour le suivi des patients. Administration par voie sublinguale: prévenir les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes.	4.2. Posologie et mode d'administration Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opiacés. Posologie Il est recommandé de prescrire le traitement par la buprénorphine dans le cadre d'une prise en charge globale de la dépendance aux opioïdes. Le résultat du traitement dépend, d'une part, de la posologie prescrite et d'autre part, des mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées pour le suivi des patients. Précautions à prendre avant l'induction du traitement Lors de l'instauration d'un traitement par la buprénorphine, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la molécule aux récepteurs opioïdes μ et que le traitement peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes. Le type de dépendance aux opioïdes (opioïdes à durée d'action longue ou courte), l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes et le niveau de dépendance aux opioïdes doivent être pris en compte. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'instauration du traitement par BUPRENORPHINE MYLAN doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de sevrage. Chez les patients dépendants à l'héroïne ou aux opioïdes à courte durée d'action, la première dose de buprénorphine doit être prise dès l'apparition de signes objectifs de sevrage (démontrés par exemple par un score indiquant un sevrage léger à modéré sur l'échelle clinique validée des symptômes de sevrage des opioïdes (COWS)).

Mise en place du traitement :

La dose initiale est de 0,8 à 4 mg/jour en une prise.

Chez les toxicomanes aux opiacés non sevrés : lors de l'induction du traitement la prise de buprénorphine doit intervenir au moins 4 heures après la dernière prise de stupéfiant ou lors de l'apparition des premiers signes de manque.

Chez les patients recevant de la méthadone : réduire au préalable la dose de méthadone à un maximum de 30 mg/jour; néanmoins un syndrome de sevrage précipité par la buprénorphine peut survenir.

Adaptation posologique jusqu'à une dose d'entretien :

La posologie doit être adaptée individuellement à chaque patient. La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace.

La posologie moyenne d'entretien est de 8 mg/j, mais chez certains patients une augmentation jusqu'à 16 mg/j sera nécessaire. La posologie maximum est de 16 mg/jour. Les modifications de posologie sont ensuite déterminées après réévaluation de l'état clinique et des mesures d'accompagnement associées.

Une délivrance quotidienne de la buprénorphine est recommandée, notamment pendant la période d'instauration du traitement. Par la suite et après stabilisation de son état, des quantités de médicament pour plusieurs jours de traitement pourront être remises au patient. Il est recommandé, cependant, de limiter la quantité de médicament délivré en une fois à 7 jours au maximum.

Réduction des doses et arrêt de traitement :

Après une période de stabilisation jugée satisfaisante, le médecin pourra proposer au patient de réduire progressivement sa dose de buprénorphine,

Chez les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être diminuée à une posologie maximum de 30 mg/jour avant de commencer le traitement par la buprénorphine. La longue demi-vie de la méthadone doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement par buprénorphine. La première dose de buprénorphine ne doit être prise que lorsque des signes objectifs de sevrage apparaissent et généralement pas moins de 24 à 48 heures après la dernière prise de méthadone en raison de la longue demi-vie de la méthadone. La buprénorphine peut précipiter l'apparition de symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.

Un bilan hépatique et la recherche d'une hépatite virale sont recommandés avant de commencer le traitement. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).

Mise en place du traitement (induction)

La dose initiale est de 0,8 à 4 mg/jour en une prise. Pendant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement son administration afin de s'assurer que la dose est placée correctement sous la langue et d'observer la réponse du patient au traitement, ce qui permettra d'adapter efficacement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient.

Adaptation posologique et traitement d'entretien

La dose doit être prise une fois par jour.

La posologie doit être adaptée individuellement à chaque patient. La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace. La posologie moyenne d'entretien est de 8 mg/j, mais chez certains patients une augmentation jusqu'à 16 mg/j sera nécessaire. La posologie maximum ne doit pas dépasser 16 mg/jour. Les modifications de posologie sont ensuite déterminées après réévaluation de l'état clinique et de la prise en charge globale du patient.

Une délivrance quotidienne de la buprénorphine est recommandée, notamment pendant la période d'instauration du traitement. Par la suite et après stabilisation de son état, des quantités de médicament pour plusieurs jours de traitement pourront être remises au patient. Il est recommandé, cependant, de limiter la quantité de médicament délivré en une fois à 7 jours au maximum.

Réduction des doses et arrêt de traitement (arrêt progressif)

Version du RCP Octobre 2011

jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution dans les cas favorables. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés respectivement à 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg permet une réduction progressive de la posologie. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.

Version du RCP Mai 2017

Lorsque l'évaluation clinique et la volonté du patient conduisent à envisager l'arrêt du traitement, celui-ci doit être effectué avec précaution. La décision d'arrêter le traitement par la buprénorphine après une période d'entretien ou de stabilisation brève doit être prise dans le cadre d'une prise en charge globale. Pour éviter des symptômes de sevrage et une rechute éventuelle, dans les cas favorables, la dose de buprénorphine peut être diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt du traitement. Après une période de stabilisation jugée satisfaisante, le médecin pourra proposer au patient de diminuer progressivement sa dose de buprénorphine, jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution dans les cas favorables. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés respectivement à 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg permet une réduction progressive de la posologie. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

Les conséquences de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine ne sont pas connues. La buprénorphine étant fortement métabolisée, les concentrations plasmatiques devraient être plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Comme la pharmacocinétique de la buprénorphine peut être modifiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il est recommandé d'instaurer le traitement avec une dose plus faible et d'adapter la posologie avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). L'administration de la buprénorphine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

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

Insuffisance rénale

La modification de la posologie de la buprénorphine n'est généralement pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est

Version du RCP Octobre 2011	Version du RCP Mai 2017
	recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2). <u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les enfants âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. En raison de l'absence de données chez les adolescents (âgés de 15 à 17 ans), ces patients doivent être surveillés plus étroitement pendant le traitement. <u>Mode d'administration</u> Administration par voie sublinguale : les médecins doivent informer les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce médicament. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution complète, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes. Les patients ne doivent pas avaler ou consommer des aliments ou des boissons avant la dissolution complète du comprimé. Une dose se compose de comprimés de BUPRENORPHINE MYLAN 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg, qui peuvent être placés sous la langue simultanément ou en deux parts ; la deuxième part doit être placée sous la langue dès que le ou les comprimés de la première part sont dissous. Pour des instructions spécifiques concernant la posologie pendant le traitement d'induction, de stabilisation et d'entretien, se reporter aux sections ci-dessus intitulées « Mise en place du traitement (induction) » et « Adaptation posologique et traitement d'entretien ».
4.3. Contre-indications • Hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre constituant du produit. • Enfants de moins de 15 ans. • Insuffisance respiratoire sévère. • Insuffisance hépatique sévère. • Intoxication alcoolique aiguë ou <i>delirium tremens</i>. • Association à de la méthadone, ou à des analgésiques morphiniques de palier III.	4.3. Contre-indications • Hypersensibilité à la buprénorphine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • Enfants de moins de 15 ans. • Insuffisance respiratoire sévère. • Insuffisance hépatique sévère. • Intoxication alcoolique aiguë ou <i>delirium tremens</i>. • Association à la méthadone, les analgésiques morphiniques de palier III, la naltrexone, et le nalméfène (voir rubrique 4.5).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> Ce médicament est exclusivement réservé au traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> Ce médicament est exclusivement réservé au traitement de la pharmacodépendance majeure aux opioïdes. Utilisation chez l'adolescent : en raison de l'absence de données chez l'adolescent (âgé de 15 à 17 ans), les patients appartenant à cette tranche d'âge

Version du RCP Octobre 2011

Il est recommandé que ce traitement soit prescrit par des médecins assurant une prise en charge thérapeutique globale de la toxicomanie (voir rubrique Conditions de Prescription et de Délivrance).

Les risques d'utilisation détournée, notamment par voie intraveineuse, et l'adaptation posologique nécessitent, notamment en début de traitement, une prescription de courte durée et si possible une délivrance fractionnée ou contrôlée de nature également à favoriser l'observance du traitement.

L'arrêt du traitement peut s'accompagner d'un syndrome de sevrage, parfois retardé.

BUPRENORPHINE MYLAN contient du lactose monohydraté. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Dépression respiratoire: Des cas de décès par dépression respiratoire ont été observés, notamment en cas d'association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4.5) et en cas d'utilisation détournée de la buprénorphine.

Version du RCP Mai 2017

doivent être plus étroitement surveillés pendant le traitement.

Il est recommandé que ce traitement soit prescrit par des médecins assurant une prise en charge thérapeutique globale de la **dépendance aux opioïdes** (voir rubrique « Conditions de Prescription et de Délivrance »).

Mésusage, abus et usage détourné

Tout comme les autres opioïdes, licites ou illicites, la buprénorphine peut être mal utilisée ou utilisée de manière abusive. Parmi les risques de mésusage et d'abus figurent le surdosage, la propagation d'infections virales ou d'infections localisées et systémiques transmises par voie sanguine, la dépression respiratoire et l'atteinte hépatique. Le mauvais usage de la buprénorphine par une personne autre que le patient à qui le produit est destiné risque également de créer une nouvelle catégorie d'individus primodépendants à cette substance ; ce type d'utilisation peut aussi apparaître lorsque le médicament est distribué directement par le patient en vue d'un usage illicite ou lorsque le médicament est volé, n'étant pas conservé en lieu sûr.

En cas de mésusage intentionnel du médicament par voie intraveineuse, des réactions locales, parfois septiques (abcès, cellulite), des hépatites aiguës potentiellement graves et d'autres infections aiguës, telles que des pneumonies ou des endocardites, ont été rapportées.

Un traitement sous-optimal par la buprénorphine peut indiquer un mauvais usage du médicament par le patient, pouvant entraîner un surdosage ou l'abandon du traitement. Un patient sous-dosé en buprénorphine peut continuer à gérer ses symptômes de sevrage et son envie irrépressible de consommer des opioïdes, de l'alcool ou d'autres noolettiques (par exemple des benzodiazépines).

Afin de réduire le risque de mésusage, d'abus et d'usage détourné, les médecins doivent prendre les mesures qui s'imposent lorsqu'ils prescrivent et administrent la buprénorphine, par exemple éviter de donner des ordonnances pour de multiples renouvellements dès le début de traitement ; d'autre part, ils doivent effectuer des visites de suivi du patient tout en mettant en place un contrôle clinique adapté aux besoins du patient.

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. L'administration de buprénorphine à des personnes non dépendantes aux opioïdes, qui ne sont pas

Hépatite, atteinte hépatique: Des cas d'hépatite aiguë grave ont été rapportés lors de mésusage, notamment par voie intraveineuse. Ces atteintes hépatiques ont surtout été observées à fortes doses, et pourraient être dues à une toxicité mitochondriale. Une altération mitochondriale préexistante ou acquise (maladie génétique, infection virale en particulier hépatite C chronique, éthylisme, anorexie, certains médicaments associés toxiques pour la mitochondrie, p. ex. aspirine, isoniazide, acide valproïque, amiodarone, antirétroviraux analogues

tolérantes aux effets des opioïdes, peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle.

Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'asthme ou d'insuffisance respiratoire (telle qu'une maladie pulmonaire obstructive chronique, un cœur pulmonaire, une diminution de la capacité respiratoire, une hypoxie, une hypercapnie, une dépression respiratoire préexistante ou une cyphoscoliose (déformation de la colonne vertébrale pouvant entraîner une dyspnée).

Les patients présentant les facteurs de risque physiques et/ou pharmacologiques décrits ci-dessus doivent être surveillés et une réduction de la dose peut être envisagée.

La buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire sévère potentiellement mortelle chez les enfants et les personnes non dépendantes qui l'ingèrent accidentellement ou de manière délibérée. Les patients doivent être avertis de conserver les plaquettes en sûreté, de ne jamais sortir à l'avance les comprimés de la plaquette, de tenir les plaquettes hors de portée des enfants et des autres membres de la famille et de ne pas prendre ce médicament devant les enfants. Un service d'urgence doit être immédiatement contacté en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion.

Dépression du SNC

La buprénorphine peut provoquer une somnolence, en particulier lorsqu'il y a prise/administration concomitante avec de l'alcool ou avec des dépresseurs du système nerveux central (tels que benzodiazépines, tranquillisants, sédatifs ou hypnotiques) (voir rubriques 4.5 et 4.7).

Dépendance

Des études chez l'animal, ainsi que des données cliniques, ont démontré qu'en cas d'administration chronique, la buprénorphine, un agoniste partiel des récepteurs μ aux opioïdes, peut provoquer une dépendance, celle-ci étant toutefois moindre que celle provoquée par un agoniste complet (tel que la morphine).

L'interruption brutale du traitement peut entraîner un syndrome de sevrage, dont les premiers signes peuvent apparaître plus tard.

Hépatite, atteinte hépatique

Des cas d'hépatite aiguë grave ont été rapportés lors de mésusage, notamment par voie intraveineuse. Ces atteintes hépatiques ont surtout été observées à fortes doses, et pourraient être dues à une toxicité mitochondriale. Dans de nombreux cas, la présence d'un dysfonctionnement mitochondrial préexistant (maladie génétique, anomalies enzymatiques hépatiques, infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, abus d'alcool, anorexie, utilisation

Version du RCP Octobre 2011

nucléosidiques...) peut favoriser la survenue de telles atteintes hépatiques. Ces co-facteurs doivent être recherchés avant toute prescription de BUPRENORPHINE MYLAN et lors de la surveillance du traitement. Il est nécessaire de pratiquer un bilan biologique et étiologique en cas de suspicion d'atteinte hépatique.

Selon les cas, le médecin pourra, soit interrompre le traitement dans des conditions adéquates, visant à prévenir un syndrome de sevrage et la reprise de la toxicomanie, soit instituer une surveillance étroite de la fonction hépatique.

Ce produit peut provoquer un syndrome de sevrage opiacé s'il est administré à un toxicomane moins de 4 heures après la dernière prise de stupéfiant (voir rubrique 4.2).

Comme avec les autres opiacés, la prudence est de mise chez les patients sous buprénorphine en cas de :

- traumatisme crânien et d'hypertension intracrânienne,
- hypotension,
- hypertrophie prostatique et sténose urétrale.

La buprénorphine, en tant qu'opiacé, peut atténuer les symptômes douloureux de certaines pathologies.

Ce produit peut entraîner une certaine somnolence, susceptible d'être potentialisée par d'autres agents d'action centrale tels que : alcool, tranquillisants, sédatifs, hypnotiques (voir rubrique 4.5).

Ce produit peut provoquer une hypotension orthostatique.

Les études chez l'animal et l'expérience clinique ont montré que la buprénorphine expose, en elle-même, à une pharmacodépendance mais moins que la morphine. En conséquence, il est important de respecter les critères de mise sous traitement, de suivi et de respect des paliers posologiques (voir rubrique 4.2).

L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la buprénorphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Précautions d'emploi

Ce produit est à utiliser avec précaution chez les malades :

- asthmatiques ou insuffisants respiratoires (quelques cas de dépression respiratoire ont été décrits avec la buprénorphine),
- insuffisants rénaux (l'élimination de la buprénorphine se fait à 20 % par voie rénale et peut être prolongée dans cette pathologie),
- insuffisants hépatiques (le métabolisme hépatique de la buprénorphine risque d'être altéré).

Version du RCP Mai 2017

concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques) et la persistance d'injections de drogues peuvent être responsables de l'atteinte hépatique ou y contribuer.

Les patients présentant une hépatite virale, sous traitement médical concomitant (voir rubrique 4.5) et/ou souffrant d'un dysfonctionnement hépatique ont un risque plus élevé d'atteinte du foie et ces facteurs sous-jacents doivent être pris en compte avant la prescription de buprénorphine et au cours du traitement (voir rubrique 4.2).

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 la 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 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 courte durée d'action, ou s'il est administré moins de 24 à 48 heures après la dernière prise de méthadone (conformément à la longue demi-vie de la méthadone). Les patients doivent être surveillés de près lors du passage de la méthadone à la buprénorphine car des symptômes de sevrage ont été signalés. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'induction du traitement par buprénorphine doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs de sevrage (voir rubrique 4.2).

Les symptômes de sevrage peuvent aussi être associés à un sous-dosage.

Réactions allergiques

Des cas d'hypersensibilité aiguë et chronique à la buprénorphine ont été rapportés dans les études cliniques et après la mise sur le marché. Les signes et symptômes les plus fréquents sont : rash, urticaire et prurit. Des cas de bronchospasme, d'angioedème et de choc anaphylactique ont été signalés. Des antécédents d'hypersensibilité à la buprénorphine constituent une contre-indication à l'utilisation de la buprénorphine.

BUPRENORPHINE MYLAN contient du lactose monohydraté. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'app ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Insuffisance hépatique

Version du RCP Octobre 2011

Chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4, l'adaptation posologique de BUPRENORPHINE MYLAN doit être prudente, car une posologie moindre peut suffire, en raison d'une possible augmentation des concentrations de buprénorphine par les inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Version du RCP Mai 2017

Le métabolisme hépatique de la buprénorphine peut être altéré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de la buprénorphine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de buprénorphine (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Insuffisance rénale

L'élimination rénale peut être prolongée, car 30 % de la dose administrée sont éliminés par la voie rénale. Les métabolites de la buprénorphine s'accumulent chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Mises en garde générales relatives à la classe des opioïdes

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension orthostatique.

Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalo-rachidien, ce qui peut être à l'origine de crises épileptiques. Comme avec les autres opioïdes, la prudence est recommandée chez les patients traités par la buprénorphine qui présentent un traumatisme crânien, des lésions intracrâniennes et une augmentation de la pression intracrânienne ou qui ont des antécédents de crises épileptiques.

Un myosis induit par les opioïdes, des altérations du niveau de conscience ou de la perception de la douleur en tant que symptôme de la maladie peuvent interférer avec l'évaluation du patient ou compliquer le diagnostic ou le traitement clinique d'une maladie concomitante.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myxœdème, d'hypothyroïdie ou d'insuffisance corticosurrénale (par exemple maladie d'Addison).

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'hypotension, d'hypertrophie prostatique ou de sténose urétrale.

Les opioïdes peuvent être responsables d'une augmentation de la pression intra-cholédocienne et doivent donc être utilisés avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement des voies biliaires.

Les opioïdes doivent être administrés avec précaution chez les patients âgés ou affaiblis.

L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la buprénorphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Les associations suivantes ne sont pas recommandées avec la buprénorphine : analgésiques de palier II, éthylmorphine et alcool (voir rubrique 4.5).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Version du RCP Octobre 2011

Associations contre-indiquées

Méthadone

Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Analgésiques morphiniques de palier III

Diminution de l'effet antalgique du morphinique, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations déconseillées

Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Naltrexone

Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations à prendre en compte

L'association avec des benzodiazépines

Expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient de limiter les posologies et d'éviter cette association en cas de risque de mésusage (voir rubrique 4.4).

Version du RCP Mai 2017

Associations contre-indiquées

Méthadone

Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Analgésiques morphiniques de palier III

Chez les patients utilisant des analgésiques de palier III, une diminution de l'effet antalgique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Naltrexone et nalméfène

La naltrexone et le nalméfène sont des antagonistes des opioïdes susceptibles de bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine. Pour les patients dépendants aux opioïdes recevant un traitement par buprénorphine, la co-administration de naltrexone et de nalméfène est contre indiquée, la naltrexone et le nalméfène pouvant précipiter l'apparition brutale de symptômes de sevrage aux opioïdes prolongés et intenses.

Associations déconseillées

Analgésiques de palier II (tramadol, codéine et dihydrocodéine)

Une diminution de l'effet analgésique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Ethylmorphine

Chez les patients utilisant de l'éthylmorphine, une diminution de l'effet analgésique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Alcool

L'alcool augmente l'effet sédatif de la buprénorphine, ce qui peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Les patients doivent éviter de prendre la buprénorphine avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte

Les benzodiazépines

L'association avec des benzodiazépines peut provoquer un décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient de surveiller étroitement les patients et d'éviter cette association en cas de risque de mésusage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Une évaluation médicale appropriée du rapport bénéfice/risque doit être initiée avant la prescription de cette association. Les patients doivent être informés qu'il est extrêmement dangereux de s'administrer

Autres dépresseurs du système nerveux central:

Autres dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H₁ sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et apparentés:

Majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

IMAO

Possible exagération des effets des opiacés, par extrapolation des données concernant la morphine.

Inhibiteurs du CYP3A4

Une étude d'interaction entre buprénorphine et kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré une augmentation des C_{max} et AUC de buprénorphine (approximativement de 70 % et 50 % respectivement) et, dans une moindre mesure, de norbuprénorphine. En conséquence, Les patients traités par BUPRENORPHINE MYLAN doivent être étroitement surveillés en cas de co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que inhibiteurs de la protéase du VIH (ritonavir, nelfinavir ou indinavir), ou antifongiques azolés (kétoconazole ou itraconazole), et une diminution de la posologie de BUPRENORPHINE MYLAN peut s'avérer nécessaire.

Inducteurs du CYP3A4

Les interactions entre buprénorphine et inducteurs du CYP3A4 n'ont pas été étudiées. Par conséquent, une surveillance étroite est recommandée chez les patients auxquels sont co-administrés des inducteurs du CYP3A4 (tels que phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et rifampicine).

A ce jour, aucune interaction notable de la buprénorphine n'a été relevée avec la cocaïne, stupéfiant le plus fréquemment associé aux opiacés dans les polytoxicomanies.

4.6. Grossesse et allaitement**Grossesse**

Les seules données disponibles n'indiquent pas une augmentation du risque de malformation lié à la prise de buprénorphine au cours du premier trimestre de la grossesse.

soi-même des benzodiazépines qui n'ont pas été prescrites tout en prenant ce produit et doivent également être avertis qu'ils doivent suivre scrupuleusement les indications de leur médecin lorsqu'ils prennent des benzodiazépines (voir rubrique 4.4).

Autres dépresseurs du système nerveux central

D'autres dérivés opioïdes (par exemple les analgésiques et les antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H₁ sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et substances apparentées administrés en association avec la buprénorphine majorent la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

En outre, les barbituriques augmentent le risque de dépression respiratoire.

Inhibiteurs du CYP3A4

Une étude d'interaction entre la buprénorphine et le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré une augmentation des C_{max} et ASC (aire sous la courbe) de la buprénorphine (d'environ 50 % et 70 % respectivement) et, dans une moindre mesure, de norbuprénorphine. Les patients traités par la buprénorphine doivent être étroitement surveillés et une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire en cas d'association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par exemple les inhibiteurs de la protéase tels que ritonavir, nelfinavir ou indinavir ou les antifongiques azolés tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole).

Inducteurs du CYP3A4

Dans une étude clinique réalisée sur des volontaires sains, l'association de buprénorphine avec la rifampicine ou la rifabutine montre une diminution de 70 % et 35 % respectivement des concentrations plasmatiques de buprénorphine et l'apparition de symptômes de sevrage chez 50 % des 12 volontaires. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients traités par buprénorphine si des inducteurs (par exemple phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) sont co administrés. Le dosage de buprénorphine ou des inducteurs du CYP3A4 peut être ajusté en conséquence.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**Grossesse**

Compte tenu des données disponibles et du bénéfice materno/fœtal, la buprénorphine peut être utilisée pendant la grossesse. Cependant, une adaptation de la posologie quotidienne peut être nécessaire afin de maintenir

Version du RCP Octobre 2011

La buprénorphine peut être prescrite pendant la grossesse en fonction du bénéfice attendu versus le risque pour la mère et le nouveau-né. Cependant, une adaptation de posologie peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité thérapeutique du traitement.

La prise chronique de buprénorphine par la mère, quelle que soit la dose, au cours des trois derniers mois de la grossesse, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. De plus, des posologies élevées de buprénorphine en fin de grossesse, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Par conséquent, en fin de grossesse, en cas de prises ponctuelles à posologie élevée ou d'administration chronique, une surveillance néonatale doit être envisagée en raison du risque de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

Du fait du passage de la buprénorphine et de ses métabolites dans le lait maternel et des données cliniques insuffisantes, il est recommandé par précaution, d'éviter d'allaiter en cas de traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament, en particulier s'il est associé à l'alcool ou à un médicament dépressif du système nerveux central (voir rubrique 4.5).

4.8. Effets indésirables

La survenue des effets indésirables dépend du seuil de tolérance, plus élevé chez les toxicomanes que dans la population générale.

Version du RCP Mai 2017

l'efficacité du traitement.

La prise chronique de buprénorphine par la mère, quelle que soit la dose, à la fin de la grossesse, peut entraîner un syndrome de sevrage (cris aigus, mauvaise prise alimentaire, sommeil anormal, irritabilité, tremblement, hypertonie, myoclonie ou convulsions) chez le nouveau-né. Ce syndrome est généralement retardé de plusieurs heures à plusieurs jours après la naissance. Des cas de troubles respiratoires chez les nouveau-nés ont aussi été rapportés. Par conséquent, si la mère est traitée jusqu'à la fin de la grossesse, une surveillance doit être envisagée à la naissance et pendant plusieurs jours après.

Allaitement

De très petites quantités de buprénorphine et de ses métabolites passent dans le lait maternel. Ces quantités ne sont pas suffisantes pour éviter le syndrome de sevrage qui peut être retardé chez les nourrissons allaités. Après une évaluation des facteurs de risque individuels, l'allaitement peut être envisagé chez les patientes traitées par la buprénorphine.

Fertilité

Dans une étude conduite avec des doses pharmacologiques chez la souris, une atrophie testiculaire avec calcification tubulaire a été mise en évidence chez les animaux traités.

Il n'a pas été observé d'effets indésirables sur la fertilité dans les études chez le rat ; cependant, des difficultés de mise bas ont été constatées (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La buprénorphine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lorsqu'elle est administrée à des patients dépendants aux opioïdes. Ce médicament peut provoquer de la 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 dépressifs du système nerveux central, son effet risque d'être majoré (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les patients doivent être avertis que la prise de buprénorphine peut affecter leur capacité à conduire et utiliser des machines dangereuses.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'étude clinique

Version du RCP Octobre 2011

Le tableau suivant comprend les effets indésirables rapportés lors des études cliniques.

Effets indésirables liés au traitement rapportés par système d'organes

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)

(CIOMS III)

Affections psychiatriques Rare:	Hallucination
Affections du système nerveux Fréquent:	Insomnie, céphalée, évanouissement, vertige
Affections vasculaires Fréquent:	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare:	Dépression respiratoire (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections gastro-intestinales Fréquent:	Constipation, nausée, vomissement
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent:	Asthénie, somnolence, sueur

Autres effets indésirables rapportés depuis la commercialisation:

Affections du système immunitaire:

Réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, bronchospasme, œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Affections hépatobiliaires (voir rubrique 4.4):

Dans les conditions normales d'utilisation: rares élévations des transaminases et hépatites avec ictère d'évolution généralement favorable.

En cas d'usage détourné par voie IV: hépatites aiguës potentiellement graves.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

En cas d'usage détourné par voie IV: réactions locales parfois septiques

Chez les patients présentant une opiodépendance marquée, une première administration de buprénorphine peut produire un effet de sevrage du même type que celui de la naloxone.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du

Version du RCP Mai 2017

pivot étaient les effets liés au syndrome de sevrage (par exemple insomnie, céphalées, nausées et hyperhidrose).

Liste tabulée des effets indésirables

Le Tableau 1 présente les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'une étude clinique pivot chez les patients traités avec la buprénorphine (n=103) versus placebo (n=107). La fréquence des effets indésirables éventuels répertoriés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000) ; très rare (< 1/10\ 000).

Le Tableau 1 récapitule aussi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la base de données de pharmacovigilance globale du titulaire, identifiés dans les études cliniques et la surveillance du produit après commercialisation. La fréquence est dite indéterminée quand l'effet indésirable n'a pas été identifié dans l'étude clinique pivot.

Tableau 1 : Effets indésirables observés dans une étude clinique pivot et/ou notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance, présentés par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection	Pharyngite				
Affections psychiatriques	Insomnie	Agitation Anxiété Nervosité		Hallucination		
Affections du système nerveux	Céphalée	Migraine Paresthésie Somnolence Syncope Vertige Hyperkinésie				
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Dépression respiratoire ¹		
Affections	Nausées	Constipation				

Version du RCP Octobre 2011

médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

Version du RCP Mai 2017

gastro-intestinales	Douleur abdominale	Vomissement				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose					
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires				
Affections des organes reproducteurs et du sein		Dysménorrhée Leucorrhée				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome de sevrage	Asthénie				Syndrome de sevrage néonatal²
Affections du système immunitaire						Réactions d'hypersensibilité ³
Affections hépatiques						Augmentation des transaminases, hépatite, ictère ⁴

Description de certains effets indésirables

Un résumé des effets indésirables signalés après commercialisation du produit et qui sont considérés comme graves ou présentant un intérêt est présenté ci-dessous :

¹ Des cas de dépression respiratoire ont été observés. Des décès dus à une dépression respiratoire ont été rapportés, en particulier lorsque la buprénorphine était utilisée en association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4.5) ou n'était pas utilisée conformément aux informations posologiques. Des décès ont

4.9. Surdosage

Les propriétés d'agoniste partiel morphinique de la buprénorphine lui confèrent un index thérapeutique élevé.

En cas de surdosage accidentel, une prise en charge globale doit être instituée, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient. Le principal symptôme à traiter est la dépression respiratoire, qui peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort. Si le patient vomit, des précautions doivent être prises afin d'éviter l'inhalation bronchique du contenu digestif.

Traitement: Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et des mesures de soins intensifs doivent être mis en place. La liberté des voies aériennes supérieures doit être assurée ainsi qu'une ventilation contrôlée, ou assistée si nécessaire. Le patient doit être transféré dans une unité de soins intensifs. L'utilisation d'un antagoniste opiacé (naloxone) est recommandée, malgré son effet modeste sur les symptômes respiratoires dus à la buprénorphine, cette dernière étant fortement liée aux récepteurs morphiniques. En cas d'administration d'antagoniste opiacé (naloxone), il sera tenu compte de la longue durée d'action du produit.

également été rapportés lors de l'administration concomitante de buprénorphine et d'autres dépresseurs du SNC tels que l'alcool ou d'autres opioïdes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

² Un syndrome de sevrage néonatal a été signalé chez des nouveau-nés de femmes qui ont reçu de la buprénorphine pendant la grossesse. Le syndrome peut être plus léger et plus long que celui induit par des agonistes complets des récepteurs opioïdes μ à courte durée d'action. La nature du syndrome peut varier en fonction des antécédents d'utilisation de drogues par la mère (voir rubrique 4.6).

³ Les signes et symptômes les plus fréquents d'hypersensibilité comprennent les rash, les urticaires et les prurits. Des cas de bronchospasme, de dépression respiratoire, d'angioedème et de choc anaphylactique ont été signalés.

⁴ Des cas d'élévation des transaminases hépatiques et d'hépatite avec ictère généralement d'évolution favorable ont été observés (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Les propriétés d'agoniste partiel morphinique de la buprénorphine lui confèrent un index thérapeutique élevé.

Symptômes

Le principal symptôme nécessitant une intervention médicale en cas de surdosage est la dépression respiratoire consécutive à une dépression du système nerveux central, car elle peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort (voir rubrique 4.4). Les autres signes d'un surdosage sont notamment la sédation, le myosis, l'hypotension, les nausées et les vomissements.

Traitement/Prise en charge

En cas de surdosage, une prise en charge globale doit être instituée, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient.

Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et des mesures standard de soins intensifs doivent être mis en place. La libération des voies aériennes supérieures ainsi qu'une ventilation assistée ou contrôlée doivent être assurées si nécessaire. Le patient doit être transféré dans une unité disposant de tous les moyens de réanimation nécessaires.

Si le patient vomit, des précautions doivent être prises afin d'éviter qu'il inhale

Version du RCP Octobre 2011	Version du RCP Mai 2017
	son vomi. L'utilisation d'un antagoniste opioïde injectable (à savoir la naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'il peut exercer dans la suppression des symptômes respiratoires induits par la prise de buprénorphine, cette dernière étant fortement liée aux récepteurs morphiniques. En cas d'utilisation de la naloxone, la longue durée d'action de la buprénorphine doit être prise en compte afin de déterminer la durée de traitement et la surveillance médicale nécessaires pour supprimer les effets du surdosage. La naloxone peut être éliminée plus rapidement que la buprénorphine ; par conséquent, les symptômes de surdosage de la buprénorphine préalablement contrôlés par la naloxone peuvent réapparaître. Une perfusion continue peut s'avérer nécessaire. Les débits de perfusion IV continue doivent être titrés selon la réponse du patient. Si celle-ci est impossible, une dose répétée de naloxone peut être requise.