

Mentions légales :

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Buprénorphine : 0,4 mg / 2 mg / 8 mg (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine), pour un comprimé.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual.

0,4 mg : Comprimé rond, blanc, biconvexe.

2 mg : Comprimé rond, blanc, biconvexe, gravé "2" sur une face.

8 mg : Comprimé rond, blanc, biconvexe, gravé "8" sur une face.

4. DONNÉES 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.

4.2. 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.

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 est ajustée progressivement aux besoins du patient, sans dépasser une dose maximum de 16 mg/jour en une prise. 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'induction du traitement. Des quantités de produit pour plusieurs jours de traitement pourront être remises au patient après stabilisation de son état. Il est recommandé, cependant, de limiter la délivrance du produit 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, jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution dans les cas favorables. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés respectivement de 0,4 mg, 2 mg et 8 mg permet une réduction progressive de la posologie. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.

Coût de traitement pour un comprimé sublingual de 0,4 mg : 0,39 € / 2 mg : 0,93 € / 8 mg : 2,68 €.

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 delirium tremens.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Ce médicament est exclusivement réservé au traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés.

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.

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.

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, éthyliste, anorexie, certains médicaments associés toxiques pour la mitochondrie, p.ex. aspirine, isoniazide, acide valproïque, amiodarone, antirétroviraux analogues nucléosidiques...) peut favoriser la survenue de telles atteintes hépatiques. Ces co-facteurs doivent être recherchés avant toute prescription de buprénorphine 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.

Liée aux excipients : en raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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).

Chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4, l'adaptation posologique de buprénorphine 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

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.

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).

+ 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 buprénorphine 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 buprénorphine 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.

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 déprimeur 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.

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.

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MÉDICAMENTS UTILISES DANS LA DÉPENDANCE AUX OPIACÉS, Code ATC : N07BC01.

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique et se fixe au niveau des récepteurs cérébraux μ et κ . Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants.

L'activité agoniste partielle de la buprénorphine confère au produit une grande sécurité d'emploi en limitant ses effets déprimeurs, notamment sur les fonctions cardio-respiratoires.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glycoconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie par un important effet de premier passage. L'administration du médicament par voie orale est donc inappropriée.

Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30 %. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après administration sublinguale, et la relation dose-concentration maximale est linéaire entre 2 et 16 mg.

Distribution

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

Métabolisme et élimination

La buprénorphine est métabolisée par 14-N-désalkylation, et glycoconjugaison 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 μ de faible activité intrinsèque.

L'élimination de la buprénorphine est bi ou tri-exponentielle, avec une longue phase d'élimination terminale de 20 à 25 heures, due pour partie à une réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué, et pour partie au caractère hautement lipophile de la molécule.

La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glycoconjugués (80 %), le reste étant éliminé par les urines.

5.3. Données de sécurité précliniques

La toxicité chronique étudiée chez quatre espèces animales (rongeurs et non rongeurs) avec quatre voies d'administration différentes n'a pas montré d'élément cliniquement pertinent. Dans une étude de un an par voie orale chez le chien, une toxicité hépatique a été observée à très forte dose (75 mg/kg).

Les études de tératogénèse réalisées chez le rat et le lapin permettent de conclure que la buprénorphine n'est ni embryotoxique ni foetotoxique.

Aucun effet secondaire sur la fertilité n'a été rapporté chez le rat, cependant, une mortalité péri et post-natale élevée a été observée dans cette espèce après administration orale et IM, liée à une difficulté à mettre bas et à une lactation insuffisante.

Aucune preuve d'un potentiel génotoxique n'a été mise en évidence sur une batterie standard de tests.

Les études de cancérogénèse chez la souris et le rat ne montrent pas de différence d'incidence de différents types de tumeurs entre les animaux traités par la buprénorphine et le groupe témoin. Cependant, dans une étude conduite avec des doses pharmacologiques chez la souris, une atrophie testiculaire avec calcification tubulaire a été mise en évidence chez des animaux traités.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, mannitol, amidon de maïs, povidone K30, acide citrique anhydre, citrate de sodium, stéarate de magnésium, talc, silice colloïdale anhydre.

Excipient à effet notoire : lactose

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ARROW GÉNÉRIQUES

26, avenue Tony Garnier

69007 LYON

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

371 569-1 : 7 comprimés dosés à 0,4 mg sous plaquettes thermoformées.

371 627-1 : 7 comprimés dosés à 2 mg sous plaquettes thermoformées.

371 572-2 : 7 comprimés dosés à 8 mg sous plaquettes thermoformées.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

ML 1- Janvier 2006

10. PRIX

Dosage 0,4 mg (boîte de 7 comprimés) - Prix : 2,73 euros.

Dosage 2 mg (boîte de 7 comprimés) - Prix : 6,51 euros.

Dosage 8 mg (boîte de 7 comprimés) - Prix : 18,73 euros.

Remb. Sec. Soc. 65%. Agréé Collectivités.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

Conditions de Prescription et de Délivrance : prescription limitée à 28 jours.

Délivrance fractionnée de 7 jours.