

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimé sublingual

Suboxone 8 mg/2 mg comprimé sublingual

Suboxone 16 mg/4 mg comprimé sublingual

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimé sublingual

Chaque comprimé sublingual contient 2 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,5 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé sublingual contient 42 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg comprimé sublingual

Chaque comprimé sublingual contient 8 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 2 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé sublingual contient 168 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg comprimé sublingual

Chaque comprimé sublingual contient 16 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 4 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé sublingual contient 156,64 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimé sublingual

Comprimés hexagonaux biconvexes blancs de 6,5 mm portant la mention « N2 » gravée sur une face.

Suboxone 8 mg/2 mg comprimé sublingual

Comprimés hexagonaux biconvexes blancs de 11 mm portant la mention « N8 » gravée sur une face.

Suboxone 16 mg/4 mg comprimé sublingual

Comprimés ronds biconvexes blancs de 10,5 mm portant la mention « N16 » gravée sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 mésusage du produit par voie intraveineuse. Suboxone est indiqué chez les adultes et les 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 la surveillance d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opioïdes.

Précautions à prendre avant l'induction

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), le 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 de signes objectifs et évidents de sevrage (démontrés par un score indiquant un sevrage léger à modéré sur l'échelle clinique validée des symptômes de sevrage des opioïdes (COWS)).

- 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.

Posologie

Instauration du traitement (induction)

La dose initiale recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans est de deux comprimés sublinguaux de Suboxone 2 mg/0,5 mg. Cette dose peut être obtenue en utilisant deux comprimés sublinguaux de Suboxone 2 mg/0,5 mg en une prise, qui peut être répétée jusqu'à deux fois le premier jour pour minimiser les symptômes de sevrage indésirables et maintenir le patient sous traitement.

Pendant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement son administration afin de s'assurer que le comprimé est placé 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.

Stabilisation de la posologie et traitement d'entretien

Suite à l'induction du traitement le jour 1, il convient de stabiliser rapidement le patient à une dose d'entretien adéquate en ajustant la posologie pour atteindre une dose permettant de maintenir le patient sous traitement et supprimer les effets de sevrage des opioïdes ; l'adaptation de la posologie est fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient. La posologie maximale ne doit pas dépasser 24 mg par jour de buprénorphine.

Pendant le traitement d'entretien, il peut être nécessaire périodiquement de stabiliser à nouveau le patient à une nouvelle dose d'entretien en réponse à l'évolution de ses besoins.

Administration non quotidienne

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement par Suboxone 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/2 mg peut recevoir 16 mg/4 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 par Suboxone peut être réduite à 3 administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi). La dose du lundi et du mercredi doivent être égales 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 doit 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 dose peut être réduite progressivement jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible ; dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté. La disponibilité de comprimés sublinguaux dosés à 2 mg/0,5 mg et 8 mg/2 mg permet une diminution progressive de la dose. Chez les patients nécessitant des doses plus faibles de buprénorphine, il est possible d'utiliser les comprimés sublinguaux de buprénorphine 0,4 mg. Les patients doivent être surveillés après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute.

Relais entre la buprénorphine et la buprénorphine/naloxone

En cas d'administration par voie sublinguale, la buprénorphine/naloxone et la buprénorphine ont des effets cliniques comparables et sont interchangeables ; cependant, avant le relais entre la buprénorphine/naloxone et la buprénorphine, le prescripteur et le patient doivent convenir du changement et le patient doit être surveillé afin que la dose puisse être réajustée si nécessaire.

Relais entre le comprimé sublingual et le film sublingual (le cas échéant)

En cas de relais entre Suboxone en comprimés sublinguaux et Suboxone en film, le traitement doit être instauré à la même dose que le médicament précédemment administré. Cependant, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en cas de relais entre les médicaments. Du fait de la biodisponibilité relative potentiellement plus élevée de Suboxone en film par rapport à Suboxone en comprimés sublinguaux, les patients passant des comprimés sublinguaux aux films doivent être surveillés afin de détecter des signes de surdosage. Les patients passant des films aux comprimés sublinguaux doivent être surveillés afin de détecter des symptômes de sevrage ou d'autres signes de sous-dosage. Dans les études cliniques, les paramètres pharmacocinétiques de Suboxone en film n'étaient pas toujours similaires à ceux de Suboxone en comprimés sublinguaux aux dosages et aux associations de dosages correspondants (voir rubrique 5.2). En cas de relais entre Suboxone en film et Suboxone en comprimés sublinguaux, le patient doit être surveillé afin que la dose puisse être réajustée si nécessaire. Il n'est pas recommandé d'associer les différentes formulations ou d'alterner entre les formulations en film et en comprimé sublingual.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Comme la pharmacocinétique de la buprénorphine/naloxone peut être modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé d'instaurer le traitement à une dose initiale plus faible et d'adapter la posologie avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La buprénorphine/naloxone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisance rénale

Une 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 (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubriques 4.4 et 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 avertir les patients que la voie sublinguale est la seule voie d'administration efficace et sûre de ce médicament (voir rubrique 4.4). Le comprimé doit être placé sous la langue jusqu'à dissolution complète. Les patients ne doivent pas déglutir ni consommer des aliments ou des boissons avant la dissolution complète du comprimé.

La dose peut être composée de plusieurs comprimés de Suboxone de différents dosages, qui peuvent être pris simultanément ou en deux parts ; la deuxième part doit être prise immédiatement après la dissolution de la première part.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance respiratoire sévère.

Insuffisance hépatique sévère.

Intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens*.

Association avec des antagonistes opioïdes (naltrexone, nalméfène) utilisés pour le traitement de la dépendance aux opioïdes ou à l'alcool.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 mésusage 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 mésusage du médicament par le patient, ce qui peut entraîner un surdosage ou l'abandon du traitement. En cas de sous-dosage de buprénorphine/naloxone, un patient peut continuer à gérer les symptômes de sevrage incontrôlés en utilisant des opioïdes, de l'alcool ou des sédatifs-hypnotiques tels que les benzodiazépines.

Afin de réduire le risque de mésusage, d'abus et d'usage détourné, des précautions appropriées doivent être prises lors de la prescription et de la délivrance de buprénorphine ; par exemple éviter de donner des ordonnances pour de multiples renouvellements dès le début du traitement ; d'autre part, 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 mésusage ou abus de buprénorphine. Comparé à la buprénorphine seule, Suboxone devrait moins faire l'objet d'un mésusage par voie intraveineuse ou intranasale, car la présence de naloxone dans ce médicament précipite l'apparition du syndrome de sevrage chez les individus dépendants à l'héroïne, à la méthadone ou à tout autre agoniste opioïde.

Troubles respiratoires du sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires du sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie du sommeil. Le risque d'ACS augmente en fonction de la dose d'opioïdes utilisée. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

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 déprimeurs du système nerveux central, tels que l'alcool ou d'autres opioïdes. L'administration de buprénorphine à des personnes non dépendantes aux opioïdes, qui ne sont pas tolérantes aux effets des opioïdes, peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement fatale.

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients asthmatiques ou présentant une insuffisance respiratoire (par exemple bronchopneumopathie chronique obstructive, cœur pulmonaire, diminution de la capacité respiratoire, hypoxie, hypercapnie, dépression respiratoire préexistante ou cyphoscoliose (déformation de la colonne vertébrale pouvant entraîner une dyspnée)).

L'association buprénorphine/naloxone peut provoquer une dépression respiratoire sévère, potentiellement fatale, chez les enfants et les personnes non dépendantes en cas d'ingestion accidentelle ou délibérée. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent conserver la plaquette en toute sécurité, ne jamais ouvrir la plaquette à l'avance, tenir les sachets hors de la portée des enfants et des autres membres de la famille et 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

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

Risque en cas d'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de buprénorphine/naloxone et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques. S'il est décidé de prescrire la buprénorphine/naloxone avec un médicament sédatif, la dose minimale efficace du sédatif doit être utilisée et la durée de traitement doit être la plus courte possible. Les patients doivent être étroitement surveillés afin que des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation puissent être détectés. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs professionnels de santé qu'ils doivent être vigilants à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Suboxone et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut engendrer un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

Dépendance

La buprénorphine est un agoniste partiel agissant sur le récepteur opiacé μ (μ) ; 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.

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 sujets 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, d'encéphalopathie hépatique et de décès. Dans de nombreux cas, la présence d'un dysfonctionnement mitochondrial préexistant (maladie génétique, anomalies enzymatiques hépatiques, infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, abus d'alcool, anorexie, utilisation concomitante d'un autre médicament potentiellement hépatotoxique) 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 d'un 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 étroitement surveillés 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 également être dus à un dosage sous-optimal.

Insuffisance hépatique

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine et de la naloxone ont été évalués dans une étude réalisée après commercialisation. En raison de la métabolisation hépatique importante de la buprénorphine et la naloxone, on retrouve des taux plasmatiques de buprénorphine et de naloxone plus élevés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère que chez les volontaires sains. Les patients doivent être surveillés afin d'éviter les signes et symptômes de précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes, de toxicité ou de surdosage causés par des taux élevés de naloxone et/ou buprénorphine.

Un bilan de la fonction hépatique initiale et un dépistage des hépatites virales sont recommandés avant le début du traitement. Le risque d'atteinte hépatique est majoré chez les patients présentant une hépatite virale, recevant un traitement concomitant (voir rubrique 4.5) et/ou présentant un dysfonctionnement hépatique. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).

L'association buprénorphine/naloxone doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.3 et 5.2). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de l'association buprénorphine/naloxone est contre-indiquée.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale peut être prolongée, car 30 % de la dose administrée est éliminée par 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).

Inhibiteurs du CYP3A4

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).

Effets de classe

L'administration d'opioïdes peut déclencher une hypotension orthostatique chez les patients traités en ambulatoire.

Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalo-rachidien, ce qui peut être à l'origine de crises épileptiques. C'est la raison pour laquelle les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un traumatisme crânien, des lésions intracrâniennes et dans d'autres situations pouvant induire une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien ou chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une hypotension, une hypertrophie de la prostate ou une sténose urétrale.

Un myosis induit par des 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, compliquer le diagnostic ou masquer l'évolution clinique d'une maladie concomitante.

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

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.

Selon les données disponibles sur la morphine, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) peut provoquer une majoration des effets des opioïdes (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Population pédiatrique

Utilisation chez les adolescents (âgés de 15 à moins de 18 ans)

En raison de l'absence de données chez les adolescents (âgés de 15 à moins de 18 ans), les patients appartenant à cette tranche d'âge doivent être plus étroitement surveillés pendant le traitement.

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

La buprénorphine/naloxone ne doit pas être prise 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 sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés.
L'utilisation concomitante d'opioïdes et de sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés majore le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en augmentant l'effet dépresseur du SNC. La dose du sédatif et la durée de son utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4). 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 méthadone, antalgiques et antitussifs), certains antidépresseurs, des antihistaminiques H1 sédatifs, des barbituriques, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines, des neuroleptiques, la 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.
- Par ailleurs, une analgésie adéquate peut être difficile à obtenir lorsque l'on administre un opioïde agoniste complet chez des patients recevant l'association buprénorphine/naloxone. Par conséquent, le risque de surdosage avec un agoniste complet existe, en particulier lorsque l'on essaye de surmonter les effets de l'agoniste partiel buprénorphine ou lorsque les concentrations plasmatiques de la buprénorphine diminuent.
- Des médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).
- 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/naloxone, 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 prolongés et intenses aux opioïdes (voir rubrique 4.3).
- Des inhibiteurs du CYP3A4 : une étude d'interaction entre la buprénorphine et le kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré une augmentation de la C_{max} et de l'ASC (aire sous la courbe) de la buprénorphine (respectivement de 50 % et 70 % 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 des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple les inhibiteurs de la protéase, tels que ritonavir, nelfinavir ou indinavir ou les antifongiques azolés, tels que kétoconazole ou itraconazole, les antibiotiques macrolides).
- Des inducteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et de buprénorphine peut réduire les concentrations plasmatiques de buprénorphine et rendre potentiellement sous-optimal le traitement de la dépendance aux opioïdes par la buprénorphine. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients traités par buprénorphine/naloxone si des inducteurs (par exemple phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) sont co-administrés. La posologie de buprénorphine ou de l'inducteur du CYP3A4 doit être ajustée en conséquence.
- 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de la buprénorphine/naloxone 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.

En fin de grossesse, la buprénorphine peut 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 (par ex., hypertonie, tremblement du nouveau-né, agitation néonatale, myoclonie ou convulsions). Le syndrome est généralement retardé de plusieurs heures à plusieurs jours après la naissance.

En raison de la longue demi-vie de la buprénorphine, une surveillance néonatale de plusieurs jours doit être envisagée à la fin de la grossesse pour éviter le risque de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Par ailleurs, l'utilisation de l'association buprénorphine/naloxone pendant la grossesse doit être évaluée par le médecin. L'association buprénorphine/naloxone ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

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, sur la base des ASC). Voir rubrique 5.3.

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

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 médicament peut provoquer une somnolence, des vertiges ou une confusion mentale, en particulier pendant l'induction du traitement et l'adaptation de la posologie. Si le produit est pris en même temps que de l'alcool ou des déprimeurs du système nerveux central, son effet risque d'être majoré (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Les patients doivent être avertis que la prise de buprénorphine/naloxone peut affecter leur capacité à conduire et utiliser des machines dangereuses.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment signalés au cours des études cliniques pivots étaient la constipation et les symptômes fréquemment associés au syndrome de sevrage (à savoir insomnie, céphalées, nausées, hyperhidrose et douleurs). Parmi les cas de crise convulsive, vomissements, diarrhée et résultats élevés des tests de la fonction hépatique qui ont été rapportés, certains ont été considérés comme graves.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 présente une synthèse des effets indésirables rapportés dans les études cliniques au cours desquelles 342 patients sur 472 (72,5 %) ont signalé des effets indésirables, ainsi que les effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables possibles, indiqués ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement signalés dans les essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation portant sur l'association buprénorphine/naloxone

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<i>Infections et infestations</i>		Grippe Infection Pharyngite Rhinite	Infection des voies urinaires Infection vaginale	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			Anémie Leucocytose Leucopénie Lymphadénopathie Thrombopénie	
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité	Choc anaphylactique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			Appétit diminué Hyperglycémie Hyperlipidémie Hypoglycémie	
<i>Affections psychiatriques</i>	Insomnie	Anxiété Dépression Diminution de la libido Nervosité Pensée anormale	Rêves anormaux Agitation Apathie Dépersonnalisation Pharmacodépendance Humeur euphorique Hostilité	Hallucinations
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées	Migraine Sensations vertigineuses Hypertonie Paresthésies Somnolence	Amnésie Hyperkinésie Convulsion Trouble du langage Tremblement	Encéphalopathie hépatique Syncope
<i>Affections oculaires</i>		Amblyopie Trouble lacrymal	Conjonctivite Myosis	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				Vertige
<i>Affections cardiaques</i>			Angine de poitrine Bradycardie Infarctus du myocarde Palpitations Tachycardie	
<i>Affections vasculaires</i>		Hypertension Vasodilatation	Hypotension	Hypotension orthostatique
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Toux	Asthme Dyspnée Bâillements	Bronchospasme Dépression respiratoire
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation Nausées	Douleur abdominale Diarrhée Dyspepsie Flatulences Vomissements	Ulcération buccale Altération de la couleur de la langue	
<i>Affections hépatobiliaires</i>				Hépatite Hépatite aiguë Jaunisse Nécrose hépatique Syndrome hépatorénal

<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Hyperhidrose	Prurit Rash Urticaire	Acné Alopécie Dermatite exfoliatrice Sécheresse cutanée Masse cutanée	Angioedème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Dorsalgie Arthralgies Spasmes musculaires Myalgies	Arthrite	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Anormalité de l'urine	Albuminurie Dysurie Hématurie Néphrolithiase Rétention urinaire	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>		Dysérection	Aménorrhée Troubles 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 Œdème périphérique	Hypothermie	Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né
<i>Investigations</i>		Test hépatique anormal Poids diminué	Créatininémie augmentée	Transaminases augmentées
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		Lésion	Coup de chaleur	

Description d'effets indésirables sélectionnés

En cas de mésusage du médicament par voie intraveineuse, certains effets indésirables qui sont attribués au mésusage plutôt qu'au médicament et qui ont été rapportés sont des réactions locales, parfois septiques (abcès, cellulite), des hépatites aiguës potentiellement graves et d'autres infections, telles que des pneumonies ou des endocardites (voir rubrique 4.4).

Chez les patients présentant une pharmacodépendance manifeste, la première 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).

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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 entraîner un arrêt respiratoire et le décès. Les signes d'un surdosage peuvent également être : somnolence, amblyopie, myosis, hypotension, nausées, vomissements et/ou troubles du langage.

Prise en charge

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 pour inverser les symptômes respiratoires induits par la buprénorphine comparé à ses effets sur les agonistes opioïdes complets.

En cas d'utilisation de la naloxone, la longue durée d'action de la buprénorphine doit être prise en compte pour déterminer la durée du traitement et la surveillance médicale nécessaires pour inverser 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 donc s'avérer nécessaire. Si celle-ci est impossible, une dose répétée de naloxone peut être requise. Les débits de la perfusion intraveineuse continue doivent être ajustés en fonction de la réponse du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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 (μ) et κ (κ). Son activité dans le traitement de substitution aux opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs opioïdes μ qui, sur une période prolongée, peut réduire le besoin en drogues chez les patients dépendants.

Les effets plafonds des agonistes opioïdes ont été observés au cours d'études de pharmacologie clinique chez des patients présentant une dépendance aux opioïdes.

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 des opioïdes, elle n'a que 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 opioïdes, la naloxone présente dans Suboxone provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage des opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse.

Efficacité et sécurité cliniques

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 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

Buprénorphine

Absorption

Après administration par voie orale, la buprénorphine subit l'effet de premier passage avec une N-désalkylation et une glucuroconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie. L'administration de ce médicament par voie orale est donc inappropriée.

Après administration par voie sublinguale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 90 minutes. Les concentrations plasmatiques de buprénorphine augmentaient avec les doses croissantes de buprénorphine/naloxone administrées par voie sublinguale. La C_{max} et l'ASC de la buprénorphine augmentaient avec la dose (dans l'intervalle de 4 à 16 mg), bien que l'augmentation ait été moins que proportionnelle à la dose.

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques moyens de la buprénorphine

Paramètre PK	Suboxone 4 mg	Suboxone 8 mg	Suboxone 16 mg
C _{max} ng/mL	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
ASC ₀₋₄₈ ng.h/mL	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tableau 3. Variations des paramètres pharmacocinétiques de Suboxone film administré par voie sublinguale ou bucco-gingivale par rapport à Suboxone comprimé sublingual

Dosage	Paramètre PK	Augmentation du paramètre PK de la buprénorphine			Paramètre PK	Augmentation du paramètre PK de la naxolone		
		Film sublingual <i>versus</i> comprimé sublingual	Film bucco-gingival <i>versus</i> comprimé sublingual	Film bucco-gingival <i>versus</i> film sublingual		Film sublingual <i>versus</i> comprimé sublingual	Film bucco-gingival <i>versus</i> comprimé sublingual	Film bucco-gingival <i>versus</i> film sublingual
1 × 2 mg/ 0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	ASC _{0-last}	-	19 %	-	ASC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/ 0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	ASC _{0-last}	-	23 %	16 %	ASC _{0-last}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/ 2 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	ASC _{0-last}	20 %	25 %	-	ASC _{0-last}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/ 3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	ASC _{0-last}	21 %	29 %	-	ASC _{0-last}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/ 2 mg plus 2 × 2 mg/ 0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	ASC _{0-last}	-	23 %	-	ASC _{0-last}	-	30 %	19 %

Note 1. Le tiret (-) indique l'absence de variation lorsque les intervalles de confiance à 90 % des rapports des moyennes géométriques des valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{0-last} sont dans la limite de 80 % à 125 %.

Note 2. Il n'existe pas de données pour le film de 4 mg/1 mg ; sa composition est proportionnelle à celle du film de 2 mg/0,5 mg et ses dimensions sont identiques à celles de deux films de 2 mg/0,5 mg.

Distribution

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

La buprénorphine est très lipophile, ce qui entraîne un passage rapide de la barrière hémato-encéphalique.

La liaison de la buprénorphine aux protéines, essentiellement aux alpha- et bêta-globulines, est d'environ 96 %.

Biotransformation

La buprénorphine est métabolisée principalement par N-désalkylation via l'enzyme CYP3A4 du système microsomal hépatique. La molécule mère et le métabolite primaire désalkylé, la norbuprénorphine, font ensuite l'objet d'une glucuroconjugaison. La norbuprénorphine se lie aux récepteurs opioïdes *in vitro* ; cependant, on ne sait pas si elle contribue à l'effet global de l'association buprénorphine/naloxone.

Élimination

L'élimination de la buprénorphine est bi- ou tri-exponentielle et la demi-vie d'élimination moyenne est de 32 heures. La buprénorphine est éliminée dans les fèces (environ 70 %) par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugués, le reste (environ 30 %) étant éliminé dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

La C_{max} et l'ASC de la buprénorphine augmentent de façon linéaire avec la dose (dans l'intervalle de 4 à 16 mg), bien que l'augmentation ne soit pas directement proportionnelle à la dose.

Naloxone

Absorption et distribution

Après administration de buprénorphine/naloxone par voie sublinguale, les concentrations plasmatiques de naloxone sont faibles et diminuent rapidement. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de naloxone étaient trop faibles pour permettre d'évaluer la proportionnalité à la dose.

La naloxone ne modifie pas la pharmacocinétique de la buprénorphine ; les concentrations plasmatiques de buprénorphine délivrées par les comprimés sublinguaux de buprénorphine et par le film sublingual de buprénorphine/naloxone sont comparables.

Distribution

La liaison de la naloxone aux protéines, essentiellement à l'albumine, est d'environ 45 %.

Biotransformation

La naloxone est métabolisée dans le foie, principalement par glucuroconjugaison, et éliminée dans les urines.

La naloxone est métabolisée par glucuroconjugaison directe pour former la naloxone 3-glucuronide, ainsi que par N-désalkylation et réduction du groupe 6-oxo.

Élimination

La naloxone est éliminée dans les urines, avec une demi-vie d'élimination moyenne de 0,9 à 9 heure(s).

Populations particulières

Sujets âgés

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'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine et de la naloxone a été évalué dans une étude réalisée après commercialisation.

Le tableau 4 résume les résultats d'une étude clinique dans laquelle l'exposition à la buprénorphine et à la naloxone a été déterminée après administration d'un comprimé sublingual de buprénorphine/naloxone 2 mg/0,5 mg chez des volontaires sains et chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique.

Tableau 4. Effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de la buprénorphine et de la naloxone après administration de Suboxone (modification par rapport aux volontaires sains)			
Paramètres PK	Insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de Classe A) (n = 9)	Insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de Classe B) (n = 8)	Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de Classe C) (n = 8)
Buprénorphine			
C _{max}	1,2 fois plus	1,1 fois plus	1,7 fois plus
ASC _{défini}	Identique	1,6 fois plus	2,8 fois plus
Naloxone			
C _{max}	Identique	2,7 fois plus	11,3 fois plus
ASC _{défini}	0,2 fois moins	3,2 fois plus	14,0 fois plus

L'exposition plasmatique à la buprénorphine était environ 3 fois plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, tandis que l'exposition plasmatique à la naloxone était 14 fois plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

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 clastogène dans un test cytogénétique *in vitro* sur lymphocytes humains ou dans le test des micronoyaux par voie intraveineuse chez le rat.

Des études de reproduction, au cours desquelles la buprénorphine et la naloxone (ratio 1:1) étaient administrées par voie orale, ont montré une létalité embryonnaire chez le rat en présence d'une 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 maximale chez l'homme 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 orale de buprénorphine à doses élevées aux mères 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/naloxone dans la nourriture à des doses supérieures ou égales à 500 ppm a provoqué une baisse de la fertilité, démontrée par des taux de conception plus faibles chez les femelles. L'ajout d'une dose de 100 ppm à la nourriture (exposition estimée pour la buprénorphine environ 2,4 fois supérieure par rapport à une dose de 24 mg de buprénorphine/naloxone chez l'homme sur la base des 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 mg/kg/jour, 30 mg/kg/jour et 120 mg/kg/jour, avec des expositions estimées 3 à 75 fois supérieures à l'exposition chez l'homme à la dose quotidienne de 16 mg par voie sublinguale 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Mannitol
Amidon de maïs
Povidone K 30
Acide citrique anhydre
Citrate de sodium
Stéarate de magnésium
Acésulfame potassium
Arômes naturels de citron et de citron vert

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

7 comprimés en plaquette en papier/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

28 comprimés en plaquette en papier/aluminium/nylon/aluminium/PVC

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimé sublingual
EU/1/06/359/001
EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg comprimé sublingual
EU/1/06/359/003
EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg comprimé sublingual
EU/1/06/359/005
EU/1/06/359/006

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

Date de la première autorisation : 26 septembre 2006
Date du dernier renouvellement : 16 septembre 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu/>