

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 ont été la constipation et les symptômes fréquemment associés au syndrome de sevrage (à savoir insomnie, céphalée, nausées et hyperhidrose). Parmi les cas de crise épileptique, vomissement, diarrhée et résultats élevés des tests de la fonction hépatique qui ont été rapportés, certains ont été considérés comme graves.

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

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

La fréquence des effets indésirables possibles, indiqués ci-dessous, est définie conformément à la convention suivante :

très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (les événements qui n'ont pas été rapportés dans les essais cliniques enregistrés ne peuvent pas être estimés sur la base des rapports spontanés disponibles effectués après la commercialisation du produit).

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

Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $1/10 <$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $1/100 <$)	Fréquence indéterminée
<i>Infections et infestations</i>			
	Grippe Infection Pharyngite Rhinite	Infection du tractus urinaire Infection vaginale	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			
		Anémie Leucocytose Leucopénie Lymphadénopathie Thrombocytopénie	
<i>Affections du système immunitaire</i>			
		Hypersensibilité	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			
	Appétit diminué	Hyperglycémie Hyperlipidémie Hypoglycémie	
<i>Troubles psychiatriques</i>			
Insomnie	Anxiété Dépression Diminution de la libido Nervosité Pensée anormale	Rêves anormaux Agitation Apathie Dépersonnalisation Pharmacodépendance Humeur euphorique Hostilité	
<i>Affections du système nerveux</i>			
Céphalée	Migraine	Amnésie	

	Sensation vertigineuse Hypertonie Paresthésie Somnolence	Convulsion Hyperkinésie Trouble du langage Tremblement	
<i>Affections oculaires</i>			
	Amblyopie Trouble lacrymal	Conjonctivite Myosis	
<i>Affections cardiaques</i>			
		Angine de poitrine Bradycardie Infarctus du myocarde Palpitations Tachycardie	
<i>Affections vasculaires</i>			
	Hypertension Vasodilatation	Hypotension	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			
	Toux	Asthme Dyspnée Bâillement	
<i>Affections gastro-intestinales</i>			
Constipation Nausées	Douleur abdominale Diarrhée Dyspepsie Flatulence Vomissement	Ulcération buccale Décoloration de la langue	
<i>Affections hépatobiliaires</i>			
	Fonction hépatique anormale		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			
Hyperhidrose	Prurit Rash Urticaire	Acné Alopécie Dermatite exfoliatrice Sécheresse cutanée Masse cutanée	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			
	Dorsalgie Arthralgie Spasmes musculaires Myalgie	Arthrite	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			
	Anormalité de l'urine	Albuminurie Dysurie Hématurie Néphrolithiase Rétention urinaire	
<i>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</i>			
			Avortement, spontané
<i>Affections des organes reproducteurs et du sein</i>			
	Dysérection	Aménorrhée Trouble de l'éjaculation Ménorragie Métrorragie	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			

Syndrome de sevrage médicamenteux	Asthénie Douleur thoracique Frissons Fièvre Malaise Douleur Œdèmes périphériques	Hypothermie	Syndrome de sevrage médicamenteux, néonatal
<i>Investigations</i>			
	Poids diminué	Créatininémie augmentée	
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>			
	Lésion	Coup de chaleur	

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

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

				sevrage médicamenteux, néonatal Réaction locale
--	--	--	--	--

Description d'autres effets indésirables qui ont été sélectionnés

Les réactions indésirables énumérées dans les tableaux 1 et 2, à fréquence indéterminée, ont été rapportées dans les circonstances suivantes :

- En cas de mauvais usage intentionnel d'un médicament en intraveineuse, des réactions locales, parfois septiques, et des hépatites aiguës potentiellement graves ont été rapportées (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients présentant une pharmacodépendance manifeste, la première administration de buprénorphine peut provoquer un syndrome de sevrage médicamenteux du même type que celui induit par la naloxone (voir rubriques 4.2 et 4.4).
- Des cas d'avortement spontané ont été signalés tant avec la buprénorphine qu'avec l'association buprénorphine/naloxone. Il n'est pas possible d'établir un lien de causalité ni une fréquence d'apparition car ces cas impliquent habituellement l'utilisation d'autres médicaments ou la présence d'autres facteurs de risque id'avortement spontané (voir rubrique 4.6).
- Un syndrome de sevrage médicamenteux néonatal a été signalé chez les nouveau-nés de femmes qui ont reçu de la buprénorphine pendant la grossesse. Le syndrome peut être plus léger et plus long que celui induit par des agonistes complets des récepteurs opiacés μ à courte durée d'action. La nature du syndrome peut varier en fonction des antécédents d'utilisation de drogues par la mère (voir rubrique 4.6).

4.9 Surdosage

Le principal symptôme nécessitant une intervention médicale en cas de surdosage est la dépression respiratoire consécutive à une dépression du système nerveux central, car elle peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort. Les autres signes de surdosage sont notamment la somnolence, l'amblyopie et/ou un trouble de langage.[3].

Traitement : Une prise en charge globale, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient, doit être instituée. Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et des mesures standard de soins intensifs doivent être mis en place. La libération des voies aériennes supérieures ainsi qu'une ventilation assistée ou contrôlée doivent être assurées. Le patient doit être transféré dans une unité disposant de tous les moyens de réanimation nécessaires.

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

L'utilisation d'un antagoniste opioïde (à savoir la naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'il peut exercer dans la suppression des symptômes respiratoires induits par la prise de buprénorphine comparé à ses effets sur les agonistes opioïdes complets.

La longue durée d'action de la buprénorphine doit être prise en compte afin de déterminer la durée du traitement et la surveillance médicale nécessaires pour supprimer les effets du surdosage.

5. PROPRIETES 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