

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Orobupré 8 mg, lyophilisat oral.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Buprénorphine 8 mg

Sous forme de chlorhydrate de buprénorphine

Pour un lyophilisat oral

Excipient à effet notoire : chaque oral lyophilisat contient 2.0 mg d'aspartam

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat oral.

Lyophilisat oral blanc à blanc cassé, rond, de 10.3 mm de diamètre, gravé « M8 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Le traitement par Orobupré lyophilisat oral est réservé aux adultes et adolescents âgés de 15 ans ou plus, ayant accepté d'être traités pour leur dépendance aux opioïdes.

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 opioïdes.

Orobupré n'est pas interchangeable avec d'autres médicaments contenant de la buprénorphine. Ces différents médicaments ont une biodisponibilité différente. Par conséquent, la dose en mg peut varier entre les produits. Une fois que la dose appropriée a été identifiée pour un patient donné avec un médicament donné, celui-ci ne peut pas être échangé avec une autre forme de buprénorphine.

L'Orobupré s'administre **sur la langue** et non par voie sublinguale (sous la langue)

L'administration se fait par la muqueuse buccale. Le lyophilisat oral doit être extrait de l'alvéole du blister avec des doigts secs et déposé entier sur la langue jusqu'à dissolution. La dissolution du lyophilisat se produit habituellement en 15 secondes, puis la buprénorphine est absorbée par la muqueuse buccale. La déglutition doit être évitée pendant 2 minutes. Le lyophilisat oral doit être pris immédiatement après avoir ouvert le blister. Les patients ne doivent pas consommer d'aliments ou boire durant les 5 minutes qui suivent l'administration.

Les médecins doivent expliquer aux patients que la voie d'administration par la muqueuse buccale est la seule voie d'administration efficace pour la prise de ce médicament. Si le lyophilisat oral ou la salive contenant de la buprénorphine sont avalés, la buprénorphine sera métabolisée et excrétée et aura un effet minimal.

Posologie

Adultes

Précautions à prendre avant l'induction du traitement

Avant l'instauration du traitement, il faut tenir compte du type de dépendance aux opioïdes (c'est-à-dire : opioïdes à durée d'action longue ou courte), l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes et le niveau de dépendance aux opioïdes. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'instauration du traitement doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de sevrage (démonstré par exemple par un score indiquant un sevrage léger à modéré sur l'échelle clinique validée des symptômes de sevrage des opioïdes (COWS)).

Chez les patients dépendants aux opioïdes qui n'ont pas subi de sevrage, la première dose d'Orobupré doit être prise lors de l'apparition des signes de sevrage, mais pas moins de 6 heures après la dernière prise d'opioïdes (par exemple, l'héroïne, opioïdes à durée d'action courte).

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 Orobupré. La longue demi-vie de la méthadone doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement par buprénorphine. La première dose d'Orobupré ne doit être prise que lorsque des signes de sevrage apparaissent, mais pas moins de 24 heures après la dernière prise de méthadone. La buprénorphine peut précipiter les symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.

En raison du profil agoniste partiel de la buprénorphine, le patient doit être averti que pendant les 24 premières heures de traitement de substitution par la buprénorphine, il peut se sentir mal à l'aise avec des symptômes de sevrage légers aux opiacés.

Mise en place du traitement (induction)

La dose initiale recommandée est 2 mg d'Orobupré (1 lyophilisat oral Orobupré 2 mg). 1 à 2 lyophilisats oraux Orobupré 2 mg, supplémentaires peuvent être administrés le premier jour en fonction du besoin individuel du patient.

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

Adaptation posologique et traitement d'entretien :

La posologie d'Orobupré doit alors être ajustée en fonction de l'effet clinique dans le but de stabiliser rapidement le patient. La posologie peut être ajustée vers le haut ou vers le bas en fonction de l'évaluation de l'état clinique et psychologique du patient par palier de 2 à 6 mg, jusqu'à ce que la dose d'entretien efficace minimale soit atteinte, mais ne doit pas dépasser la posologie maximale de 18 mg par jour.

Une délivrance quotidienne de buprénorphine est recommandée, notamment pendant la période d'instauration du traitement. Après stabilisation, des quantités de médicament d'Orobupré pour plusieurs jours de traitement pourront être remises au patient. Il est recommandé de limiter la quantité de médicament délivrée en une fois à 7 jours au maximum.

Administration non quotidienne :

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration d'Orobupré peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne ajustée individuellement. Par exemple, un patient stabilisé recevant une dose quotidienne de 8 mg peut recevoir 16 mg un jour sur deux, sans traitement les jours intermédiaires. Chez certains patients, après une stabilisation satisfaisante, la posologie d'Orobupré peut être réduite à 3 fois par semaine (par exemple le lundi, le mercredi et le vendredi).

La dose du lundi et du mercredi doit être égale à deux fois la dose quotidienne du patient, et la dose le vendredi doit être égale à trois fois la dose quotidienne du patient, sans traitement les jours intermédiaires. Cependant, la dose ne doit pas dépasser 18 mg par jour. Cette posologie peut ne pas convenir aux patients qui ont besoin d'une dose quotidienne > 8 mg/jour.

Réduction de doses et arrêt de traitement

Après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante évaluée cliniquement et si le patient l'accepte, la posologie peut être réduite progressivement jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible. Dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté. La décision d'arrêter le traitement par Orobupré après une période d'entretien ou de stabilisation doit se faire dans le cadre d'une prise en charge globale. La mise à disposition d'Orobupré à des doses de 2 mg et 8 mg permet un ajustement de posologie vers le bas. Pour les patients qui ont besoin d'une dose plus faible de buprénorphine,

Buprénorphine 1 mg ou 0,4 mg en comprimé sublingual peuvent être administrés. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée au patient en raison du risque de rechute.

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 posologique ne peut être donnée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les enfants âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Insuffisance hépatique

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

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine est inconnu. Comme la buprénorphine est fortement métabolisée par le foie, on s'attend à ce que les taux plasmatiques soient plus élevés chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Comme la pharmacocinétique d'Orobupré 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). La buprénorphine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Une modification de la posologie d'Orobupré n'est généralement pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Les médecins doivent avertir les patients que la voie d'administration sur la langue est la seule voie efficace et sûre pour ce médicament (voir rubrique 4.4). Le lyophilisat oral doit être placé sur la langue jusqu'à dissolution complète. Les patients ne doivent pas avaler ni consommer de nourriture ou de boisson jusqu'à ce que le lyophilisat soit complètement dissous. Pour plus d'informations, voir les directives nationales pour le traitement par la buprénorphine.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens*.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Orobupré lyophilisat oral est exclusivement réservé au traitement de la pharmacodépendance aux opioïdes. Il est aussi recommandé que ce traitement soit prescrit par un médecin assurant une prise en charge thérapeutique globale de la dépendance aux opioïdes.

Le clinicien doit tenir compte du risque d'abus et de mésusage (par exemple l'administration par voie intraveineuse) en particulier au début du traitement.

Usage détourné

La buprénorphine peut être mal utilisée ou utilisée de manière abusive comme d'autres opioïdes, licites ou illicites. 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 des nouveaux individus primodépendants à cette substance, ce type d'utilisation peut aussi apparaître lorsque le médicament est distribué à des fins illicites directement par le patient ou lorsque le médicament est volé, n'étant pas conservé en lieu sûr.

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 incontrôlés par la prise en automédication d'opioïdes, d'alcool ou d'autres hypnotiques-sédatifs tels que les benzodiazépines.

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

Enlever un lyophilisat oral d'Orobupré de la bouche après administration surveillée est pratiquement impossible en raison de sa dispersion rapide sur la langue.

Précipitation du syndrome de sevrage

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 heures après la dernière prise de méthadone. 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.

Le risque d'effets indésirables graves tels que l'overdose ou l'abandon du traitement est plus élevé si un patient est sous-traité par Orobupré et continue de prendre en automédication des opioïdes, de l'alcool ou d'autres hypnotiques-sédatifs, en particulier les benzodiazépines.

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 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 mortelle.

Orobupré 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).

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 ouvrir la plaquette à l'avance, de les tenir 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.

Hépatite, atteintes hépatiques

Des cas d'atteintes hépatiques aiguës ont été rapportés chez des toxicomanes dépendants aux opioïdes à la fois dans les essais cliniques et dans les rapports sur les effets indésirables survenus après commercialisation. Les anomalies observées vont d'élévations transitoires asymptomatiques des transaminases hépatiques à des cas d'insuffisance hépatique.

Dans de nombreux cas, la présence d'anomalies préexistantes des enzymes hépatiques, l'infection par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C, l'utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques et l'injection de drogues peuvent être responsables de l'atteinte hépatique ou y contribuer. Ces facteurs sous-jacents doivent être pris en considération avant de prescrire Orobupré, et pendant le traitement.

En cas de suspicion d'atteinte hépatique, un bilan biologique et étiologique approfondi est nécessaire. En fonction des résultats obtenus, le traitement peut être arrêté avec précaution afin de prévenir les symptômes de sevrage et d'empêcher le retour à l'usage de drogues illicites. En cas de poursuite du traitement, il faudra étroitement surveiller la fonction hépatique.

Insuffisance hépatique

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

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).

Dépression SNC

La buprénorphine peut provoquer une somnolence, qui peut être augmentée par la prise concomitante d'autres produits qui agissent sur le système nerveux central (tels que alcool, tranquillisants, sédatifs ou hypnotiques) (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

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 18 ans), ces patients doivent être surveillés plus étroitement pendant le traitement.

Inhibiteurs du CYP3A4

Les médicaments qui inhibent l'enzyme CYP3A4 peuvent augmenter les concentrations de la buprénorphine. Une diminution de la posologie de buprénorphine peut être nécessaire. Chez les patients déjà traités par des inhibiteurs de CYP3A4, la posologie de la buprénorphine doit être ajustée avec soin car une dose réduite peut être suffisante chez ces patients (voir rubrique 4.5).

Précaution d'emploi

Ce médicament peut provoquer une hypotension orthostatique.

Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalo-rachidien, ce qui peut être à l'origine de crises épileptiques. Les opioïdes doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients atteints de traumatisme crânien, de lésions intracrâniennes, et d'autres pathologies pouvant induire une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien ou chez les patients qui ont des antécédents de crises épileptiques.

Comme avec les autres opioïdes, la prudence est recommandée chez les patients traités par buprénorphine qui présentent un traumatisme crânien, une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien, une hypotension, une hypertrophie de la prostate ou une sténose urétrale.

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 myxoedème, d'hypothyroïdie ou d'insuffisance corticosurrénale (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.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peut produire une majoration des effets des opioïdes, basée sur l'expérience de la morphine (voir rubrique 4.5).

Les athlètes doivent savoir que ce médicament peut provoquer une réaction positive aux «tests antidopage».

Ce produit contient de l'aspartame (voir la rubrique 2 pour la composition quantitative). L'aspartame est une source de phénylalanine qui peut être nocive pour les personnes atteintes de phénylcétonurie.

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

Orobupré ne doit pas être pris avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool. L'alcool augmente l'effet sédatif de la buprénorphine (voir rubrique 4.7).

Orobupré doit être utilisé avec précaution lors d'une administration concomitante avec :

Les benzodiazépines

L'association avec des benzodiazépines peut provoquer un décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient de limiter les posologies et d'éviter cette association en cas de risque de mésusage. 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 médicament et doivent également être avertis qu'ils doivent suivre scrupuleusement les indications de leur médecin lorsqu'ils prennent des benzodiazépines simultanément avec ce médicament (voir rubrique 4.4).

Autres dépresseurs du système nerveux central

D'autres dérivés opioïdes (par exemple méthadone, 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 dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

En outre, une analgésie adéquate peut être difficile à réaliser lorsqu'on administre un agoniste opioïde complet chez les patients recevant de la buprénorphine. Par conséquent, il existe un risque de surdosage avec un agoniste complet, en particulier lorsqu'il s'agit de maîtriser les effets de l'agoniste partiel de la buprénorphine, ou lorsque les taux plasmatiques de buprénorphine diminuent.

Naltrexone

La naltrexone est un antagoniste des opioïdes susceptibles de bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine. Pour les patients recevant un traitement par buprénorphine, la co-administration de naltrexone doit être fortement évitée à cause d'une interaction potentiellement dangereuse pouvant précipiter l'apparition brutale de symptômes de sevrage aux opioïdes prolongés et intenses.

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 la 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, antibiotiques macrolides ou itraconazole).

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec la buprénorphine peut réduire les concentrations plasmatiques de buprénorphine et rendre potentiellement sous-optimal le traitement de la dépendance aux opioïdes par buprénorphine. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients traités par buprénorphine si des inducteurs (par exemple phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) sont co-administrés. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de buprénorphine ou des inducteurs du CYP3A4 en conséquence.

Utilisation concomitante des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Une exacerbation des effets des opioïdes est possible, basée sur l'expérience de la morphine.

À ce jour, aucune interaction notable n'a été observée avec la cocaïne, qui est l'agent le plus souvent utilisé par les toxicomanes en association avec les opioïdes.

La survenue d'un purpura a été rapportée lors d'une interaction suspecte entre l'injection de buprénorphine et le phenprocoumone.

La buprénorphine est un inhibiteur du CYP3A4 in vitro. Le risque d'inhibition in vivo aux concentrations thérapeutiques semble être faible, mais n'est pas exclu. Lorsque la buprénorphine est associée à des

substrats du CYP3A4, les taux plasmatiques de ces substrats peuvent augmenter et des effets secondaires dose-dépendants peuvent apparaître. La buprénorphine n'inhibe pas le CYP2C19 in vitro. L'effet inhibiteur de la buprénorphine sur d'autres enzymes capables de métaboliser des substrats des médicaments n'a pas été étudié.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée adéquate sur l'utilisation de la buprénorphine chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

En fin de la grossesse, des doses élevées, même pendant une courte durée, peuvent induire une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Au cours des trois derniers mois de grossesse, la prise chronique de buprénorphine peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (hypertonie, tremblement du nouveau-né, agitation du nouveau-né, myoclonies 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, la surveillance néonatale pendant plusieurs jours doit être envisagée à la fin de la grossesse, afin d'éviter le risque de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né. En outre, l'utilisation de buprénorphine pendant la grossesse devrait être évaluée par le médecin. La buprénorphine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Comme le prouvent les études sur les rats, la buprénorphine peut inhiber la lactation. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Orobupré.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets de la buprénorphine sur la fertilité humaine. Des études chez l'animal ont montré une réduction de la fertilité chez les femelles lors de la prise de doses élevées (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 dépresseurs du système nerveux central, son effet risque d'être majoré (voir rubriques 4.4 et 4.5). Par conséquent, 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 pivot étaient la constipation et les effets liés au syndrome de sevrage (par exemple insomnie, céphalées, nausées, sueurs et douleurs). D'autres effets indésirables tels que l'épilepsie, les vomissements, des diarrhées et des valeurs élevées de la fonction hépatique ont été considérés comme graves.

Liste tabulée des effets indésirables

L'apparition d'effets indésirables dépend du seuil de tolérance du patient, plus élevé chez les toxicomanes que dans la population générale.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1: Liste des effets indésirables rapportés lors de la prise de buprénorphine

Tableau 1: Effets indésirables observés dans les études cliniques et les études observationnelles		
Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
	Fréquent	Anxiété, Dépression, Diminution de la libido, Nervosité, Pensées anormales
	Peu fréquent	Rêves anormaux, Agitation, Apathie, Dépersonnalisation, Pharmacodépendance, Humeur euphorique, Hostilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Migraine, Vertige, Hypertonie, Paresthésie, Somnolence
	Peu fréquent	Amnésie, Convulsion, Hyperkinésie, Troubles du langage, Tremblement
Affections oculaires	Fréquent	Amblyopie, larmoiement
	Peu fréquent	Conjonctivite, Myosis
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, Vasodilatation
	Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoracique et médiastinales	Fréquent	Toux
	Peu fréquent	Asthme, Dyspnée, Bâillement
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Constipation, Nausée
	Fréquent	Douleurs abdominales, Diarrhée, Dyspepsie, Flatulence, Vomissement, Oral hypoaesthésie
	Peu fréquent	Ulcération de la bouche, Décoloration de la langue
Affection du rein et des voies urinaires	Fréquent	Urines anormales
	Peu fréquent	Albuminurie, Dysurie, Hématurie, Néphrolithiase, Rétention urinaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hyperhidrose (Transpiration)
	Fréquent	Prurit, Rash, Urticaire
	Peu fréquent	Acné, Alopécie, Dermate exfoliative, Sécheresse cutanée, Masse cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Dorsalgie, Arthralgie, Spasmes musculaires, Myalgie
	Peu fréquent	Arthrite
Infections et Infestations	Fréquent	Grippe, Infection, Pharyngite, Rhinite
	Peu fréquent	Infection du tractus urinaire, Infection vaginale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Anémie, Leucocytose, Leucopénie, Lymphadénopathie, Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit, Hyperglycémie, Hyperlipidémie, Hypoglycémie
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Angine de poitrine, Bradycardie, Infarctus du myocarde, Tachycardie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonction érectile
	Peu fréquent	Aménorrhée, Troubles de l'éjaculation, Ménorragie, Métorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Syndrome de sevrage
	Fréquent	Asthénie, Douleurs de poitrine, Frissons, Fièvre, Malaise, Douleurs, Œdème périphérique

Tableau 1: Effets indésirables observés dans les études cliniques et les études observationnelles		
Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	Peu fréquent	Hypothermie
Investigations	Fréquent	Test anormal de la fonction hépatique, Perte de poids
	Peu fréquent	Créatinémie augmentée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Blessure
	Peu fréquent	Coup de chaleur

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés depuis la commercialisation figurent dans le Tableau 1.

Description des autres effets indésirables observés depuis la commercialisation

Ci-après un résumé d'autres événements indésirables rapportés depuis la commercialisation considérés comme sérieux ou qui méritent d'être mentionnés, dont certains peuvent avoir été observés avec la buprénorphine seule dans le traitement de la dépendance aux opioïdes :

- En cas d'usage détourné par voie intraveineuse, des réactions locales, parfois septiques (abcès, cellulite infectieuse), des hépatites aiguës potentiellement graves, ainsi que d'autres infections aiguës comme des pneumonies et des endocardites ont été rapportées (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients présentant une pharmacodépendance manifeste, l'administration initiale de buprénorphine peut produire un syndrome de sevrage médicamenteux similaire à celui induit par la naloxone.
- Les signes et symptômes les plus fréquents d'hypersensibilité sont les éruptions cutanées, l'urticaire et le prurit. Des cas de bronchospasme, de dépression respiratoire, d'angio-œdème et de choc anaphylactique ont été rapportés (voir rubrique 4.8).
- Des cas d'augmentation des transaminases hépatiques, d'hépatite, d'hépatite aiguë, d'hépatite cytolytique, d'ictère, de syndrome hépatorénal, ainsi des cas d'encéphalopathie hépatique et de nécrose hépatique (voir rubrique 4.4).
- Des cas de syndrome de sevrage néonatal ont été signalés chez les nouveau-nés de femmes ayant reçu de la buprénorphine pendant la grossesse. Le syndrome peut ne pas être sévère et plus durable que celui des agonistes μ -opioïdes à action courte. La nature du syndrome peut varier selon les antécédents de consommation de la mère (voir rubrique 4.6).
- Des cas d'hallucination, d'hypotension orthostatique, de syncope et de vertige ont été rapportés.

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

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. Les autres signes de surdosage sont notamment la somnolence, l'amblyopie, le myosis, l'hypotension, les nausées et les vomissements. Les signes de surdosage peuvent également inclure la somnolence, l'amblyopie, le myosis, l'hypotension, les nausées, les vomissements et / ou les troubles de la parole.

Prise en charge

D'une façon générale, 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 liberté des voies aériennes supérieures et 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 (par exemple la naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'il peut exercer dans la suppression des symptômes respiratoires induits par la buprénorphine comparé à ses effets sur les agonistes opioïdes complets. La longue durée d'action d'Orobupré doit être prise en compte afin de déterminer la durée du 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. Si celle-ci est impossible, une dose répétée de naloxone peut être requise.

La dose de naloxone peut varier jusqu'à 2 mg et être répétée toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante, mais ne doit pas dépasser une dose initiale de 10 mg. Les débits de perfusion IV continue doivent être ajustés en fonction de la réponse du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MEDICAMENTS UTILISES DANS LA DEPENDANCE AUX OPIOIDES, code ATC : N07BC01

La forme pharmaceutique d'Orobupré, lyophilisat oral, est conçue pour se disperser rapidement sur la langue habituellement en moins de 15 secondes.

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste d'opioïde partiel qui se fixe aux récepteurs opioïdes cérébraux μ (mu) et κ (kappa). Son activité dans le traitement de substitution aux opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible avec les récepteurs μ qui, sur une période prolongée, minimiserait le besoin en drogues chez les patients usagers de drogues. Au cours des études pharmacologiques cliniques chez des sujets dépendants aux opioïdes, la buprénorphine a démontré un effet plafond sur un certain nombre de paramètres, notamment l'humeur positive, le «bon effet» et la dépression respiratoire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par voie orale, la buprénorphine subit un effet de premier passage hépatique 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.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 70 minutes après l'administration par la muqueuse buccale et la relation dose-concentration maximale est linéaire, entre 2 mg et 8 mg.

Distribution

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

Biotransformation et Élimination

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

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité ou de cancérogénicité, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

Les études de tératogénèse réalisées chez le rat et le lapin permettent de conclure que la buprénorphine n'est ni embryotoxique ni fœtotoxique, et elles n'ont pas d'effets marqués sur le potentiel de sevrage.

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la fonction générale de reproduction n'a été observé chez les rats, mais à la dose intramusculaire la plus élevée (5 mg/kg/jour), les mères ont éprouvé des difficultés de parturition et une mortalité néonatale élevée.

Une hyperplasie minimale à modérée de la voie biliaire associée à une fibrose péri-biliaire s'est produite chez les chiens après une administration orale de 75 mg / kg / jour après 52 semaines.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gélatine

Mannitol

Aspartam (E951)

Arôme menthe (051296 TP0551)

Acide citrique anhydre

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 concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine (plaquette) à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7 ou 28 lyophilisats oraux en plaquettes thermoformées prédécoupées (film PVC/OPA/Al/OPA/PVC avec Alu/PET/papier) dans un emballage extérieur en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Martindale Pharmaceuticals Ltd

Bampton Road

Romford

Essex

RM3 8UG

Royaume Uni

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

- 34009 301 238 7 4 : 7 lyophilisats oraux sous plaquettes unitaires (PVC/OPA/Aluminium//PET/papier)
-

- 34009 301 238 8 1 : 28 lyophilisats oraux sous plaquettes unitaires (PVC/OPA/Aluminium//PET/papier)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 6 Novembre 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

6 Novembre 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription sur ordonnances sécurisées.

Prescription limitée à 28 jours.

Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours.
