

Avril 2007

Plan de gestion de risque des spécialités pharmaceutiques contenant de la buprénorphine (Subutex®, Buprénorphine Arrow®, Buprénorphine Merck®)

Substance active

Chlorhydrate de buprénorphine

Dénomination

SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual	pour consulter le RCP
SUBUTEX 2 mg, comprimé sublingual	pour consulter le RCP
SUBUTEX 8 mg, comprimé sublingual	pour consulter le RCP
BUPRENORPHINE ARROW 0,4 mg, comprimé sublingual	pour consulter le RCP
BUPRENORPHINE ARROW 2 mg, comprimé sublingual	pour consulter le RCP
BUPRENORPHINE ARROW 8 mg, comprimé sublingual	pour consulter le RCP
BUPRENORPHINE MERCK 0,4 mg, comprimé sublingual	pour consulter le RCP
BUPRENORPHINE MERCK 2 mg, comprimé sublingual	pour consulter le RCP
BUPRENORPHINE MERCK 8 mg, comprimé sublingual	pour consulter le RCP

Statut d'enregistrement

Procédure d'enregistrement :

Subutex® : reconnaissance mutuelle (État membre rapporteur : France)

Génériques : procédure nationale

Date de Commercialisation en France :

Subutex® : 19 février 1996

Buprénorphine Arrow Génériques : 31 mars 2006

Buprénorphine Merck Génériques : à venir

Indications

La buprénorphine haut dosage (BHD), contenue dans les spécialités Subutex®, Buprénorphine Arrow et Buprénorphine Merck, est exclusivement indiquée dans le **traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés**, dans le cadre d'une **thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique**.

Le traitement, réservé aux adultes et aux enfants de plus de 15 ans, est contre-indiqué notamment en cas d'insuffisance respiratoire sévère, d'insuffisance hépatique sévère, d'intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens*, d'association à la méthadone, ou à des analgésiques morphiniques de palier III.

La BHD doit être administrée par **voie sublinguale**, seule voie efficace et bien tolérée. La dose initiale est de 0,8 à 4 mg/j en une seule prise. La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace. Elle est en moyenne de 8mg/j. La posologie maximale est de 16 mg/jour en une seule prise journalière.

En France, la BHD est uniquement délivrée sur prescription médicale sur une ordonnance dite « sécurisée ». Elle peut être **prescrite pour une durée maximale de 28 jours** avec une **dispensation fractionnée par période de 1 à 7 jours**, sauf mention expresse du prescripteur. La délivrance quotidienne est notamment recommandée pendant la période d'instauration du traitement.

Profil de sécurité d'emploi

Dans les conditions normales d'utilisation :

Les **effets indésirables** les plus souvent retrouvés sont liés à l'action morphomimétique de la BHD : céphalées, vertiges, insomnie, asthénie, constipation, nausées et sudation. Lors des essais cliniques, évanouissement, hypotension orthostatique, vomissement et somnolence ont également été observés. L'association avec l'alcool est déconseillée, ce dernier potentialisant les effets sédatifs de la buprénorphine.

Ont également été rapportés : des **atteintes hépatiques de type cytolitique**, des **cas de dépression respiratoire** d'origine centrale pouvant être fatale (notamment en cas d'association avec des benzodiazépines et en cas d'usage détourné) et des cas de **syndromes de sevrage** (notamment lors d'arrêt brutal du traitement ou lors d'administration moins de 4 heures après la dernière prise de stupéfiants).

En cas de prise chronique de buprénorphine au cours de la grossesse, une surveillance néonatale doit être envisagée en raison du risque de **dépression respiratoire** et de **syndrome de sevrage** chez le nouveau-né.

Profil de sécurité d'emploi (suite)

Cinq types d'utilisation hors-AMM sont à craindre :

- l'**auto-substitution** : usage de type thérapeutique de la BHD, mais en dehors d'un protocole médical
- l'**usage toxicomaniaque** : BHD utilisée comme une drogue
- le **recours à une voie d'administration autre que la voie sublinguale** : sniff, injection intra-veineuse...
- le **nomadisme médical** (polyprescription, polydispensation)
- le **trafic de BHD**

L'administration de la BHD par voie intraveineuse expose à de nombreux risques : contamination virale, majoration des risques de dépression respiratoire et de surdosage, notamment lors de l'association de la BHD avec l'alcool et les benzodiazépines, et complications locales (œdèmes des mains et des avant-bras, abcès, phlegmons, nécroses, thrombose veineuse...) ou systémiques (candidoses, ...), parfois sévères.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Les PGR des laboratoires Schering-Plough, Arrow Génériques et Merck Génériques ont en commun les mesures suivantes :

- la **sécurisation du produit, du stockage à la distribution**
- la **gestion spécifique de la pharmacovigilance** avec en particulier :
 - une documentation précise des cas d'atteintes hépatiques, d'endocardites, des expositions pendant la grossesse, des troubles fœtaux et néonataux, des décès,
 - une documentation précise des cas de mésusages, d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné,
 - une transmission mensuelle des cas notifiés de pharmacovigilance et de pharmacodépendance,
 - une transmission mensuelle des chiffres de vente ;
- à la demande de l'Afssaps, une **étude observationnelle appréciant l'impact de l'arrivée des génériques sur le marché**, et dont les objectifs sont d'évaluer :
 - les conséquences éventuelles sur le mésusage,
 - les conditions réelles de prescription et de délivrance de la BHD.
 - Pour la spécialité Subutex, il s'agit d'une étude prospective d'une durée de 12 mois, conduite auprès de 380 médecins et de 1250 patients ;
 - Pour la spécialité Buprénorphine Arrow : étude prospective auprès de 400 pharmaciens et de 1200 patients ;
 - Pour la spécialité Buprénorphine Merck : étude prospective auprès de 200 pharmaciens et de 1100 patients.

En complément, l'Afssaps a mis en œuvre un suivi national renforcé de pharmacovigilance et de pharmacodépendance.

Par ailleurs l'Afssaps prévoit de mettre en place en collaboration avec le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) une étude générale sur les traitements de substitution.
- des mesures de minimisation du risque, parmi lesquelles figurent :
 - la mise à disposition, à destination des professionnels de santé, de documents visant à promouvoir le bon usage du médicament, à aider à la prescription et à la délivrance de la buprénorphine ainsi qu'à la prise en charge des patients,
 - l'envoi d'une lettre d'information aux professionnels de santé concernés, lors du lancement des spécialités génériques, ayant pour double objectif d'informer de la mise sur le marché du produit et de rappeler le bon usage de la BHD.

L'Afssaps rappelle que **tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de buprénorphine doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV)** de rattachement géographique. De même **tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit être déclaré par les professionnels de santé au CEIP** dont ils dépendent (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) en ligne sur le site de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, rubrique : Répertoire des spécialités pharmaceutiques.

Ont participé à la rédaction de la fiche :
F. Cardona, M-A Courné, J-P Fagot, A. Tricotel (Afssaps)