

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Suboxone® 8 mg/2 mg comprimé sublingual

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé 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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual

Comprimé blanc hexagonal biconvexe de 11 mm, comportant une épée gravée sur un côté et "N8" sur l'autre côté.

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. La naloxone est un composant destiné à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et aux 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 le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opiacés.

Posologie

Précautions à prendre avant l'induction

Un bilan hépatique et la recherche d'une hépatite virale sont recommandés avant de commencer le traitement. Les patients présentant une hépatite virale, un traitement médical concomitant (voir rubrique 4.5) et/ou souffrant d'un dysfonctionnement hépatique, ont un risque d'atteinte majorée du foie. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).

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), 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'induction du traitement par buprénorphine/naloxone ou par buprénorphine seule doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de sevrage (démontré par ex., 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.

Instauration du traitement (induction)

La dose initiale recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 15 ans est de un à deux comprimés de Suboxone® 2 mg/0,5 mg. Un à deux comprimés supplémentaires de Suboxone® 2 mg/0,5 mg peuvent être administrés le premier jour en fonction des besoins individuels du patient. 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.

Adaptation posologique et dose d'entretien

Suite à l'induction du traitement le jour 1, le patient doit être stabilisé à une dose d'entretien au cours des quelques jours qui suivent en adaptant progressivement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient. L'adaptation de la posologie par paliers de 2 à 8 mg est fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 24 mg par jour.

Administration non quotidienne

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement 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 peut recevoir 16 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 peut être réduite à 3 administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi). La dose du lundi et du mercredi doit être égale 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 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 mise à disposition de comprimés dosés à 2 mg/0,5 mg et 8 mg/2 mg permet une diminution progressive de la posologie. Chez les patients nécessitant des doses plus faibles de buprénorphine, il est possible d'utiliser les comprimés de buprénorphine 0,4 mg. Les patients doivent être suivis après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute.

Populations particulières

Personnes âgées

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

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 ont un risque d'atteinte majorée du foie. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).

En raison de la métabolisation hépatique importante des deux principes actifs de Suboxone, la buprénorphine et la naloxone, on retrouve des taux plasmatiques de buprénorphine et de naloxone plus élevés chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère. Les patients doivent être surveillés afin d'éviter les signes et symptômes de précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes, la toxicité ou le surdosage causés par des taux élevés de naloxone et/ou buprénorphine. On ignore si les deux principes actifs sont autant affectés l'un que l'autre.

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

Insuffisance rénale

La modification de la posologie de la buprénorphine/naloxone n'est généralement 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 informer les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce médicament (voir rubrique 4.4). Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à sa dissolution complète. Les patients ne doivent pas avaler ou consommer des aliments ou des boissons avant la dissolution complète du comprimé.

La dose se compose de comprimés de Suboxone® 2 mg/0,5 mg et de Suboxone® 8 mg/2 mg, qui peuvent être pris simultanément ou en deux parts ; la deuxième part doit être prise dès que le ou les comprimés de la première part sont dissous.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

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 mauvais usage 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 mauvais usage du médicament par le patient, ce qui peut entraîner un surdosage ou l'abandon du traitement. Un patient sous-dosé en buprénorphine/naloxone peut continuer à gérer ses symptômes de sevrage avec des opioïdes, de l'alcool ou d'autres nooleptiques (par ex., des benzodiazépines).

Afin de réduire le risque de mésusage, d'abus et d'usage détourné, les médecins doivent prendre les mesures qui s'imposent lorsqu'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.

L'association de la buprénorphine et de la naloxone dans Suboxone® vise à prévenir tout mauvais usage ou abus de la buprénorphine. Comparé à la buprénorphine seule, Suboxone® devrait moins faire l'objet d'un mauvais usage par voie intraveineuse ou intranasale, car la présence de naloxone dans ce produit précipite l'apparition du syndrome de sevrage chez les individus dépendants à l'héroïne, à la méthadone ou à tout autre agoniste opioïde.

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.

Ce produit 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 pré-existante ou une cyphoscoliose (déformation de la colonne vertébrale pouvant entraîner une dyspnée)).

L'association buprénorphine/naloxone 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 sortir à l'avance les comprimés de la plaquette, de tenir les plaquettes hors de 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 de la somnolence, en particulier lorsqu'il y a prise/administration concomitante avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central (tels que tranquillisants, sédatifs ou hypnotiques) (voir rubrique 4.5).

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 toxicomanes 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'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques) 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 surveiller étroitement la fonction hépatique.

Précipitation du 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 surveillés de près 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 aussi être associés à un sous-dosage.

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. En raison de la métabolisation importante de la buprénorphine et de la naloxone, on retrouve des taux plasmatiques de buprénorphine et de naloxone plus élevés chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère, après administration d'une dose unique. Les patients doivent être surveillés afin d'éviter les signes et symptômes de précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes, la toxicité ou le surdosage causés par des taux élevés de naloxone et/ou buprénorphine. Suboxone comprimé sublingual doit être utilisé 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 buprénorphine/naloxone est contre-indiquée.

Insuffisance rénale

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

Utilisation chez l'adolescent (âgé de 15 à moins de 18 ans)

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

Inhibiteurs du CYP3A

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).

Suboxone contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être prescrit chez les patients atteints d'une maladie héréditaire rare de type intolérance au galactose.

Avertissements généraux relatifs à l'administration des opioïdes

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

Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalorachidien, 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 atteints de lésions cérébrales, de lésions intracrâniennes et d'autres conditions pouvant induire une augmentation de la pression céphalorachidienne ou chez les patients ayant des antécédents de crises épileptiques.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'hypotension, d'hypertrophie prostatique ou de 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 ou compliquer le diagnostic ou le traitement clinique d'une maladie concomitante.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myxœdème, d'hypothyroïdie ou d'insuffisance corticosurrénale (par ex., 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 (IMAO) peut provoquer une majoration des effets des opioïdes (voir rubrique 4.5).

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

Suboxone[®] ne doit pas être pris 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 benzodiazépines : cette association peut provoquer un décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient donc de limiter les posologies et d'éviter cette association en cas de risque de mauvais usage. 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 la méthadone, les analgésiques et les antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, anxiolytiques autres que les benzodiazépines, neuroleptiques, 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.

- naltrexone et 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 (inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré une augmentation des C_{max} et 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 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, antibiotique type macrolide ou itraconazole).
- des inhibiteurs 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 buprénorphine. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients traités par buprénorphine/naloxone si des inducteurs (par ex., phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) sont co-administrés. Le dosage de buprénorphine ou des inducteurs du CYP3A4 peut être ajusté 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 aucune donnée adéquate sur l'utilisation de Suboxone[®] 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, selon l'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 produit 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 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 essais cliniques pivots ont été la constipation et les symptômes fréquemment associés au syndrome de sevrage (à savoir insomnie, céphalée, nausées, hyperhidrose et douleurs). 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 effets indésirables

Le tableau 1 récapitule les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pivots au cours desquels 342 patients sur 472 (72,5 %) ont signalé des effets 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement signalés dans les essais cliniques portant sur l'association buprénorphine/naloxone

Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
<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 Sensation vertigineuse Hypertonie Paresthésie Somnolence	Amnésie 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 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 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
<i>Investigations</i>		
	Test anormal de la fonction hépatique Poids diminué	Créatininémie augmentée
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		
	Lésion	Coup de chaleur

Les effets indésirables les plus fréquents signalés après la commercialisation du médicament sont indiqués dans le Tableau 1.

Description d'autres effets indésirables qui ont été sélectionnés, observés après commercialisation du produit

La liste suivante récapitule d'autres effets indésirables signalés après commercialisation du produit et qui sont considérés comme graves ou présentant un intérêt, certains ayant été observés avec la buprénorphine en monothérapie dans le traitement de la dépendance aux opioïdes :

- En cas de mauvais usage intentionnel du médicament par voie intraveineuse, des réactions locales, parfois septiques (abcès, cellulite), des hépatites aiguës potentiellement graves et d'autres infections graves, telles que des pneumonies ou des endocardites, 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).
- Les signes et symptômes les plus fréquents d'hypersensibilité comprennent les rashes, les urticaires et les prurits. Des cas de bronchospasme, de dépression respiratoire, d'angioœdème et de choc anaphylactique ont été signalés (voir rubrique 4.3).
- Des cas d'élévation des transaminases hépatiques, d'hépatite, d'hépatite aiguë, d'hépatite cytolitique, de jaunisse, de syndrome hépatorénal, d'encéphalopathie hépatique et de nécrose hépatique ont été observés (voir rubrique 4.4).
- 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).
- Des cas d'hallucination, d'hypotension orthostatique, de syncope et de vertiges ont été signalés.

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 la 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 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, les vomissements et/ou les 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 dans la suppression des symptômes respiratoires induits par la prise de 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 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 peut donc s'avérer nécessaire. Si celle-ci est impossible, une dose répétée de naloxone peut être requise. Les doses initiales de naloxone peuvent atteindre 2 mg au maximum et être répétées toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante, sans dépasser une dose de départ de 10 mg. Les débits de perfusion continue doivent être titrés selon la réponse du patient.

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

La buprénorphine est un agoniste partiel/antagoniste qui se fixe aux récepteurs opioïdes cérébraux μ et κ (kappa). Son activité dans le traitement de substitution aux opiacés est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs opioïdes μ qui, sur une période prolongée, peut réduire au minimum le besoin en drogues chez les patients toxicomanes.

Les effets plafond des agonistes opioïdes ont été observés au cours d'études de pharmacologie clinique chez des personnes dépendantes 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 aux opioïdes, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage. Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opioïdes, la présence de naloxone dans Suboxone® provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse.

Efficacité clinique

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 ou 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

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

Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après l'administration sublinguale. Les concentrations plasmatiques de buprénorphine augmentent avec l'administration sublinguale de buprénorphine/naloxone. La C_{max} et l'ASC de la buprénorphine augmentent lorsque la dose est augmentée (dans une fourchette de 4 à 16 mg), bien que cette hausse soit proportionnellement inférieure à l'augmentation de la dose.

Paramètres pharmacocinétiques	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 heure ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Distribution

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

Biotransformation et élimination

La buprénorphine est métabolisée par 14-N-désalkylation et glycuconjugaison 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 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 glycuconjugués (70 %), le reste étant éliminé dans l'urine.

Naloxone

Absorption et distribution :

Après une injection intraveineuse, la naloxone est distribuée rapidement (demi-vie de distribution d'environ 4 minutes). Après avoir été administrée par voie orale, la naloxone est à peine détectable dans le plasma ; après l'administration de buprénorphine/naloxone par voie sublinguale, les concentrations plasmatiques de naloxone sont faibles et diminuent rapidement.

Biotransformation

Le médicament est métabolisé dans le foie, principalement par glucurono-conjugaison, et excrété dans l'urine. La naloxone a une demi-vie plasmatique moyenne de 1-2 heures.

Populations particulières

Personnes âgées

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 3 résume les résultats d'une étude clinique dans laquelle l'exposition après administration d'une dose unique de Suboxone 2 mg/0,5 mg (buprénorphine/naloxone) comprimé sublingual a été déterminée chez des sujets sains, et chez des sujets présentant une insuffisance hépatique.

Tableau 3. Effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de la buprénorphine et de la naloxone après administration de SUBOXONE (modification par rapport à des sujets 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)
Buprenorphine			
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 clastogénique dans le test cytogénétique *in vitro* sur les lymphocytes humains ou lors du test du micronucleus intraveineux chez le rat.

Des études de reproduction, au cours desquelles de la buprénorphine et de la naloxone (ratio 1:1) étaient administrées par voie orale, ont révélé l'apparition d'une embryolétalité chez le rat en présence de 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 humaine maximale 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 maternelle orale de buprénorphine à doses élevées 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 dans la nourriture à une dose supérieure ou égale à 500 ppm a provoqué une baisse de la fertilité, démontrée par des taux de conception plus bas chez la femelle. L'ajout d'une dose de 100 ppm à la nourriture (exposition estimée pour la buprénorphine environ 2,4 fois supérieure comparée à une dose de 24 mg de buprénorphine/naloxone chez l'homme en se basant sur l'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, 30 et 120 mg/kg/jour, avec une exposition estimée 3 à 75 fois supérieure, par rapport à une dose sublinguale quotidienne de 16 mg administrée chez l'homme, 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.

Une évaluation du risque environnemental de l'association buprénorphine/naloxone a conclu que l'utilisation de Suboxone ne devrait pas avoir d'effet néfaste sur l'environnement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Mannitol
Amidon de maïs
Povidone K30
Acide citrique anhydre
Citrates de sodium
Stéarate de magnésium
Acésulfame de 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 aucune précaution de conservation particulière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

7 comprimés en plaquettes thermoformées Papier/Aluminium/Nylon/Aluminium/PVC.

28 comprimés en plaquettes thermoformées Papier/Aluminium/Nylon/Aluminium/PVC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

RB Pharmaceuticals Limited
103 – 105 Bath Road
Slough
Berkshire
SL1 3UH
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/359/003
EU/1/06/359/004

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Reckitt Benckiser Healthcare (R.-U.) Ltd
Dansom Lane
Hull, East Yorkshire
HU8 7DS
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (Voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

Le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, par des médecins spécialisés dans le traitement de la dépendance/addiction aux opiacés.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union européenne (liste EURD) prévue à l'Article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail internet européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance requises et les interventions décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque du médicament, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Sans objet

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE DE 7 et 28 COMPRIMES DOSES A 8 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Suboxone[®] 8 mg/2 mg comprimé sublingual
buprénorphine/naloxone

2. COMPOSITION EN PRINCIPES(S) ACTIF(S)

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).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés sublinguaux
28 comprimés sublinguaux

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sublinguale.
Ne pas avaler.
Conserver le comprimé sous la langue jusqu'à sa dissolution complète.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

RB Pharmaceuticals Limited
103-105 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3UH
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/359/003 7 comprimés sublinguaux de 8 mg/2mg
EU/1/06/359/004 28 comprimés sublinguaux de 8 mg/2mg

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Suboxone 8 mg/2 mg comprimé sublingual

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

BOITE DE 7 et 28 COMPRIMES DOSES à 8 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Suboxone® 8 mg/2 mg comprimé sublingual
Buprénorphine / naloxone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

RB Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Suboxone® 8 mg/2 mg comprimé sublingual buprénorphine/naloxone

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Suboxone® et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Suboxone®
3. Comment prendre Suboxone®
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Suboxone®
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Suboxone® et dans quel cas est-il utilisé ?

Suboxone® est utilisé pour traiter la dépendance aux opioïdes (narcotiques), tels que l'héroïne ou la morphine, chez les toxicomanes qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance. Suboxone® est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans qui bénéficient d'un suivi médical, social et psychologique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Suboxone® ?

Ne prenez jamais Suboxone®

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la buprénorphine, à la naloxone ou à l'un des autres composants contenus dans Suboxone® (voir rubrique 6)
- si vous **souffrez de problèmes respiratoires graves**
- si vous **souffrez de problèmes hépatiques graves**
- si vous souffrez d'une intoxication alcoolique ou si vous présentez des tremblements, des sudations, de l'anxiété, une confusion ou des hallucinations causés par l'alcool.
- si vous prenez de la naltrexone ou du nalméfène pour le traitement de la dépendance aux opioïdes ou à l'alcool.

Avertissements et précautions

Prévenez votre médecin avant de prendre Suboxone® en cas de :

- asthme ou autres problèmes respiratoires
- maladie du foie telle que l'hépatite
- tension artérielle basse
- traumatisme crânien récent ou maladie cérébrale
- affection des voies urinaires (en particulier si elle est liée à une hypertrophie de la prostate chez l'homme)
- néphropathie
- problèmes thyroïdiens
- insuffisance surrénalienne (par ex., maladie d'Addison)

Informations importantes à prendre en compte :

- **Mauvais usage et abus**

Ce médicament peut être convoité par les individus qui utilisent de manière abusive des médicaments délivrés sur ordonnance et doit être conservé en un lieu sûr afin d'éviter tout vol. **Ne donnez pas ce médicament à d'autres personnes.** Il peut entraîner leur décès ou leur être nocif.

- **Problèmes respiratoires**

Certaines personnes sont décédées suite à une défaillance respiratoire (difficulté à respirer) lors d'une mauvaise utilisation de ce médicament ou lors de la prise concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central, tels que l'alcool, les benzodiazépines (tranquillisants) ou d'autres opioïdes.

- **Dépendance**

Ce produit peut créer une dépendance.

- **Symptômes de sevrage**

Ce produit peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage si vous le prenez moins de 6 heures après la prise d'un opioïde à courte durée d'action (par ex., la morphine, l'héroïne) ou moins de 24 heures après la prise d'un opioïde à longue durée d'action, telle la méthadone.

Suboxone[®] peut également provoquer des symptômes de sevrage si vous arrêtez de le prendre brutalement.

- **Lésion du foie**

Des cas de lésions du foie ont été signalés suite à la prise de Suboxone[®], notamment lors d'un mauvais usage du médicament. Celles-ci peuvent aussi découler d'infections virales (hépatite C chronique), d'un abus d'alcool, d'une anorexie ou de la prise d'autres médicaments présentant un risque pour votre foie (voir rubrique 4). **Votre médecin peut faire pratiquer des tests sanguins réguliers pour surveiller l'état de votre foie. Prévenez votre médecin si vous souffrez de problèmes hépatiques avant de commencer un traitement par Suboxone[®].**

- **Tension artérielle**

Ce produit peut provoquer une baisse soudaine de la tension artérielle, provoquant une sensation de vertige lors du passage trop rapide de la position assise ou couchée à la position debout.

- **Diagnostic des affections médicales non apparentées**

Ce médicament peut masquer les symptômes de douleur susceptibles de contribuer au diagnostic de certaines maladies. N'oubliez pas d'avertir votre médecin si vous prenez ce médicament.

Autres médicaments et Suboxone[®]

Certains médicaments peuvent augmenter les effets indésirables de Suboxone[®] et risquent d'entraîner des réactions très graves. Ne prenez pas d'autres médicaments en concomitance avec Suboxone[®] sans en parler d'abord à votre médecin, notamment :

- **Les benzodiazépines**, (utilisées pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil), telles que le diazépam, le temazépam et l'alprazolam. Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient le mieux. **La prise d'une dose incorrecte de benzodiazépines peut entraîner la mort par défaillance respiratoire (difficulté à respirer).**
- **Les autres médicaments provoquant un effet de somnolence qui sont** utilisés pour traiter des maladies telles que l'anxiété, l'insomnie, les convulsions/crises d'épilepsie et la douleur. Ces types de médicaments altèrent le niveau de vigilance, rendant dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Ils peuvent également provoquer une dépression du

système nerveux central, ce qui constitue un problème grave. Ci-dessous une liste d'exemples de ces types de médicaments :

- les autres opiacés contenant des médicaments tels que la méthadone, certains analgésiques et antitussifs
 - les antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression) tels que l'isocarboxazide, la phénelzine, la sélégiline, la tranylcypromine et le valproate, peuvent accroître les effets de ce médicament
 - les antihistaminiques H₁ (utilisés pour traiter les réactions allergiques) tels que la diphénhydramine et la chlorphénamine
 - les barbituriques (utilisés pour provoquer le sommeil ou la sédation) tels que le phénobarbital et le sécobarbital
 - les tranquillisants (utilisés pour provoquer le sommeil ou la sédation) tels que l'hydrate de chloral
- la clonidine (utilisée pour traiter une tension artérielle élevée) peut prolonger les effets de ce médicament
 - les anti-rétroviraux (utilisés pour traiter le SIDA) tels que le ritonavir, le nelfinavir et l'indinavir, peuvent prolonger les effets de ce médicament
 - certains agents antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques) tels que le kétoconazole, l'itraconazole et certains antibiotiques, peuvent prolonger les effets de ce médicament
 - certains médicaments peuvent diminuer les effets de Suboxone[®]. Parmi ces produits figurent les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (tels que la carbamazépine ou la phénytoïne) et les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (rifampicine)
 - la naltrexone et le nalméfène peuvent empêcher les effets thérapeutiques de Suboxone[®]. Ils ne doivent pas être pris en même temps que Suboxone car vous pouvez ressentir des symptômes de sevrage intenses et prolongés de façon brutale.

Afin de maximiser l'efficacité de Suboxone[®], vous devez indiquer à votre médecin tous les médicaments et produits que vous prenez, y compris alcool, les médicaments contenant de l'alcool, les drogues illicites et les médicaments sur ordonnance qui ne vous ont pas été prescrits par votre médecin.

Suboxone[®] avec des aliments, des boissons et de l'alcool

L'alcool peut augmenter la somnolence et le risque de défaillance respiratoire s'il est associé à la prise de Suboxone[®]. **Il est déconseillé de consommer de l'alcool pendant le traitement par Suboxone[®].** Ne pas avaler ou consommer des aliments ou des boissons tant que le comprimé n'est pas complètement dissous.

Grossesse et allaitement

Les risques associés à la prise de Suboxone[®] chez la femme enceinte ne sont pas connus. Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous comptez le devenir. Il décidera si vous devez poursuivre votre traitement avec un autre médicament.

En cas de prise en cours de grossesse, plus particulièrement dans le cadre d'une grossesse tardive, les médicaments tels que Suboxone[®] peuvent entraîner des symptômes de sevrage ainsi que des difficultés respiratoires chez le nouveau-né. Ces symptômes peuvent survenir plusieurs jours après la naissance.

Il convient d'arrêter d'allaiter pendant la prise de ce médicament, car ce produit passe dans le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Suboxone[®] peut provoquer une somnolence. Cela peut surtout se produire pendant les premières semaines de traitement lorsque votre dose est modifiée, mais également lorsque vous consommez de

l'alcool ou prenez d'autres sédatifs avec Suboxone[®]. Il est déconseillé de conduire, d'utiliser des outils ou des machines, ou d'entreprendre des activités dangereuses tant que vous ne savez pas de quelle manière ce médicament vous affecte.

Suboxone[®] contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) que vous étiez intolérant(e) à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Suboxone[®] ?

Votre traitement est prescrit et suivi par des médecins qui sont spécialisés dans le traitement de la pharmacodépendance.

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux. Pendant votre traitement, le médecin peut adapter la dose en fonction de votre réponse au traitement.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Instauration du traitement

La dose initiale recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 15 ans est de un à deux comprimés de Suboxone[®] 2 mg/0,5 mg. Un à deux comprimés supplémentaires de Suboxone[®] 2 mg/0,5 mg peuvent être administrés le premier jour en fonction de vos besoins.

Vous devez présenter des signes manifestes de sevrage avant de prendre la première dose de Suboxone[®]. L'évaluation du médecin au regard de votre aptitude à recevoir le traitement permettra de décider du moment où vous prendrez votre première dose de Suboxone[®].

- Instauration du traitement par Suboxone[®] lors d'une dépendance à l'héroïne

Si vous êtes dépendant à l'héroïne ou à un opioïde à courte durée d'action, vous devez prendre votre première dose de Suboxone[®] lors de l'apparition des premiers signes de sevrage, au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes.

- Instauration du traitement par Suboxone[®] lors d'une dépendance à la méthadone

Si vous prenez de la méthadone ou un opiacé à action prolongée, idéalement la dose de méthadone doit être réduite de manière à être inférieure à 30 mg/jour avant de commencer le traitement par Suboxone[®]. La première dose de Suboxone doit être prise lorsqu'apparaissent les premiers signes de sevrage, mais doit intervenir au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone.

Prise de Suboxone[®]

- Prenez la dose une fois par jour en plaçant les comprimés sous la langue.
- Conservez les comprimés sous votre langue jusqu'à leur **dissolution complète**. Cela peut prendre 5 à 10 minutes.
- Ne mâchez pas et n'avalez pas les comprimés, sous peine d'annuler leur effet et de risquer de provoquer des symptômes de sevrage.
- Ne consommez pas des aliments ou des boissons tant que les comprimés ne sont pas complètement dissous.

Adaptation posologique et dose d'entretien :

Au cours des jours qui suivent le début de votre traitement, votre médecin peut augmenter votre dose de Suboxone[®] en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Suboxone[®] est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. La dose quotidienne maximale est de 24 mg (c'est-à-dire l'équivalent de trois comprimés de Suboxone[®] 8 mg/2 mg) lorsque le traitement du patient est stabilisé).

Après une période pendant laquelle le traitement aura été un succès, vous pourrez vous mettre d'accord avec votre médecin afin de diminuer progressivement la dose jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible.

Arrêt du traitement

Selon votre état de santé, la dose de Suboxone[®] peut continuer à être diminuée sous étroite surveillance médicale jusqu'à parvenir finalement à l'arrêt du traitement.

Ne modifiez pas le traitement de quelque manière que ce soit et n'arrêtez pas le traitement sans l'accord de votre médecin traitant.

Si vous avez pris plus de Suboxone[®] que vous n'auriez dû

Si vous, ou une autre personne, avez pris une dose trop importante de ce médicament, vous devez vous rendre ou être immédiatement emmené(e) dans un centre de premier secours ou un hôpital afin d'être traité(e), car un **surdosage** de Suboxone[®] peut entraîner des problèmes respiratoires graves et engageant le pronostic vital.

Les symptômes de surdosage peuvent se manifester par une sensation de somnolence, des problèmes de coordination avec ralentissement des réflexes, une vision trouble, et/ou des troubles de l'élocution. Il se peut que vous ne soyez pas en mesure de penser clairement et que vous respiriez plus lentement que d'habitude.

Si vous oubliez de prendre Suboxone[®]

Contactez votre médecin dès que possible si vous oubliez de prendre une dose.

Si vous arrêtez de prendre Suboxone[®]

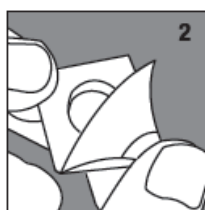
Ne modifiez pas le traitement de quelque manière que ce soit et n'arrêtez pas le traitement sans l'accord de votre médecin traitant. **Un arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Comment retirer le comprimé de la plaquette



1 – Détachez une seule alvéole de la plaquette en suivant la ligne prédécoupée.



2 – Pour retirer le comprimé, soulevez l'opercule en partant du bord prévu à cet effet.

Si la plaquette est endommagée, jetez le comprimé.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou cherchez une assistance médicale de toute urgence si vous développez des effets indésirables peu fréquents, tels que :

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge susceptible de provoquer des difficultés à avaler ou respirer, urticaire/ rash grave. Ces effets peuvent être les signes d'une réaction allergique engageant le pronostic vital.
- sensation de somnolence et problèmes de coordination, vision trouble, troubles de l'élocution, incapacité à penser clairement ou respiration beaucoup plus lente que d'habitude.

Informez également immédiatement votre médecin si vous développez des effets indésirables peu fréquents, tels que :

- fatigue sévère ou démangeaisons accompagnées d'un jaunissement de la peau ou des yeux. Il peut s'agir de symptômes indiquant une atteinte du foie.
- voir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations).

Effets indésirables signalés avec Suboxone®
<i>Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10) :</i>
insomnie (incapacité à dormir), constipation, nausées, sudation, céphalée, syndrome de sevrage médicamenteux
<i>Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :</i>
perte de poids, gonflement (mains et pieds), fatigue, somnolence, anxiété, nervosité, picotements, dépression, diminution du désir sexuel, tension musculaire accrue, pensée anormale, augmentation de la sécrétion lacrymale (larmolements) ou autre trouble lacrymal, vision trouble, bouffées vasomotrices, augmentation de la tension artérielle, migraines, nez qui coule, mal de gorge et déglutition douloureuse, toux accrue, estomac dérangé ou autres troubles gastriques, diarrhée, fonction hépatique anormale, perte d'appétit, flatulence, vomissement, rash, démangeaisons, urticaire, douleur, douleur articulaire, douleur musculaire, crampes aux jambes (spasmes musculaires), difficulté à parvenir à ou à maintenir une érection, anormalité de l'urine, douleur abdominale, dorsalgie, faiblesse, infection, frissons, douleur thoracique, fièvre, symptômes grippaux, sensation de gêne générale, lésion accidentelle liée à l'altération de la vigilance et de la coordination, évanouissements et étourdissements, chute de la tension artérielle lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout.
<i>Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :</i>
tuméfaction glandulaire (ganglions lymphatiques), agitation, tremblement, rêves anormaux, activité musculaire excessive, dépersonnalisation (ne pas se sentir soi-même), dépendance aux médicaments, amnésie (troubles de la mémoire), perte d'intérêt, sensation exagérée de bien-être, convulsion (crises), trouble du langage, rétrécissement de la pupille, difficulté à uriner, inflammation ou infection de l'œil, battements cardiaques rapides ou lents, tension basse, palpitations, infarctus du myocarde (crise cardiaque), oppression thoracique, difficulté respiratoire, asthme, bâillement, douleurs et ulcérations dans la bouche, décoloration de la langue, acné, nodule cutané, perte des cheveux, peau sèche ou desquamation, inflammation articulaire, infection du tractus urinaire, tests sanguins anormaux, sang dans l'urine, éjaculation anormale, problèmes menstruels ou vaginaux, calcul rénal, sensibilité à la chaleur ou au froid, sentiments d'hostilité.
<i>Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :</i>
respiration lente ou difficile, atteinte du foie avec ou sans jaunisse, hallucinations, gonflement du visage et de la gorge ou réactions allergiques engageant le pronostic vital.
<i>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :</i>
apparition soudaine du syndrome de sevrage provoquée par la prise trop précoce de Suboxone® après l'utilisation d'opioïdes illicites, syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né.

Une mauvaise utilisation de ce médicament par injection intraveineuse peut provoquer l'apparition de symptômes de sevrage, des infections, d'autres réactions cutanées et des problèmes hépatiques potentiellement graves (voir "Avertissements et précautions").

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Suboxone®

Ce médicament ne nécessite aucune précaution de conservation particulière. Cependant, Suboxone® peut être convoité par les individus qui utilisent de manière abusive des médicaments délivrés sur ordonnance. Conservez ce médicament en un lieu sûr afin d'éviter tout vol.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants et d'autres membres du foyer.

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.

Conserver la plaquette dans un endroit sûr.

Ne jamais ouvrir les plaquettes à l'avance.

Ne jamais prendre ce médicament devant un enfant.

Un service d'urgence doit être immédiatement contacté en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Suboxone®

- Les substances actives sont la buprénorphine et la naloxone. Chaque comprimé sublingual de Suboxone® 8 mg/2 mg contient 8 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 2 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).
- Les autres composants sont le lactose monohydrate, le mannitol, l'amidon de maïs, la povidone K30, l'acide citrique anhydre, le citrate de sodium, le stéarate de magnésium, l'acésulfame de potassium et les arômes naturels de citron et de citron vert.

Qu'est-ce que Suboxone® et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sublinguaux Suboxone® 8 mg/2 mg de 11 mm sont blancs, hexagonaux et biconvexes, et comportent une épée gravée sur un côté et "N8" sur l'autre côté.

Ils sont conditionnés en boîtes de 7 et 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

RB Pharmaceuticals Limited
103-105 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 3UH
Royaume-Uni
Tél. + 800 270 81 901

Fabricant :

Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd,
Dansom Lane,
Hull,
East Yorkshire HU8 7DS,
Royaume-Uni.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom.

RB Pharmaceuticals Limited

Téléphone +800 270 81 901 (ce numéro de téléphone est valable pour toute l'Europe)

Courrier électronique : QCHS.MI@quintiles.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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