

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Buvidal 8 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 16 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 24 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 32 mg solution injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

8 mg en solution injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 8 mg de buprénorphine

16 mg en solution injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 16 mg de buprénorphine

24 mg en solution injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 24 mg de buprénorphine

32 mg en solution injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 32 mg de buprénorphine

Excipient(s) à effet notoire

Les dosages à 8 mg, 16 mg, 24 mg et 32 mg contiennent de faibles quantités d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable à libération prolongée.
Liquide limpide jaunâtre à jaune clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration de Buvidal est exclusivement réservée aux professionnels de santé. Les précautions adéquates, telles qu'effectuer des visites de suivi avec surveillance clinique selon les besoins du patient, doivent être prises lors de la prescription et de la délivrance de buprénorphine. L'utilisation à domicile ou l'auto-administration du produit par les patients n'est pas autorisée.

Précautions à prendre avant l'instauration du traitement

Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, le traitement par Buvidal doit être instauré dès que des signes objectifs et manifestes de sevrage sont présents (voir rubrique 4.4). Il convient de prendre en compte le type d'opioïdes consommés (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.

- Pour les patients dépendants à l'héroïne ou aux opioïdes à courte durée d'action, la dose initiale de Buvidal doit être administrée après un délai d'au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes par le patient.
- Pour les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être diminuée à une posologie maximum de 30 mg/jour, avant d'instaurer le traitement par Buvidal. La première dose de Buvidal ne doit être administrée qu'après un délai d'au moins 24 heures depuis la dernière prise de méthadone du patient. Buvidal peut induire l'apparition des symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.

Posologie

Instauration du traitement chez les patients non préalablement traités par la buprénorphine

Les patients qui n'ont jamais été traités par la buprénorphine doivent au préalable recevoir une dose de 4 mg de buprénorphine sublinguale et rester sous observation pendant une heure avant la première administration de Buvidal hebdomadaire afin de confirmer leur tolérance à la buprénorphine.

La dose initiale recommandée de Buvidal est de 16 mg, avec la possibilité d'ajouter au cours de la première semaine de traitement une ou deux doses supplémentaires de 8 mg à au moins 1 jour d'intervalle, jusqu'à une dose cible de 24 mg ou 32 mg. La dose recommandée pour la deuxième semaine de traitement est la dose totale administrée au cours de la semaine d'instauration du traitement.

Le traitement par Buvidal mensuel peut être débuté après l'instauration du traitement par Buvidal hebdomadaire, conformément à la conversion de doses indiquée dans le Tableau 1, et dès que les patients ont été stabilisés avec le traitement hebdomadaire (quatre semaines ou plus si besoin).

Passage de la buprénorphine sublinguale à Buvidal

Les patients traités par la buprénorphine sublinguale peuvent recevoir directement Buvidal hebdomadaire ou mensuel, à compter du lendemain de la prise de la dernière dose de buprénorphine sublinguale, conformément aux recommandations posologiques indiquées dans la Tableau 1. Une surveillance plus étroite des patients est recommandée au cours de la période de changement.

Dose de buprénorphine sublinguale quotidienne	Dose de Buvidal hebdomadaire	Dose de Buvidal mensuelle
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg		160 mg

Les patients peuvent passer de la buprénorphine sublinguale 26-32 mg directement à Buvidal 160 mg par mois avec une surveillance étroite au cours de la période de changement.

La différence de dose en mg de buprénorphine d'un médicament sublingual à l'autre doit être prise en considération. Les propriétés pharmacocinétiques de Buvidal sont décrites à la rubrique 5.2.

Traitement d'entretien et ajustements posologiques

Buvidal peut être administré chaque semaine ou chaque mois. Les doses peuvent être augmentées ou diminuées, et le traitement peut être interchangeable entre une administration hebdomadaire et mensuelle, en fonction des besoins du patient et de l'avis clinique du médecin, conformément aux recommandations indiquées dans le Tableau 1. Après un changement, une surveillance plus étroite des patients peut être nécessaire. L'évaluation du traitement à long terme est basée sur les données à 48 semaines.

Dose supplémentaire

Une dose supplémentaire de 8 mg de Buvidal au maximum peut être administrée lors d'une visite non prévue entre les doses habituelles hebdomadaires et mensuelles, en fonction des besoins du patient. La dose hebdomadaire maximale pour les patients traités par Buvidal hebdomadaire est de 32 mg avec une dose supplémentaire de 8 mg. La dose mensuelle maximale pour les patients traités par Buvidal mensuel est de 160 mg.

Doses manquées

Pour éviter les doses manquées, la dose hebdomadaire peut être administrée au maximum 2 jours avant ou après la date habituelle d'administration ; et la dose mensuelle peut être administrée au maximum 1 semaine avant ou après la date habituelle d'administration.

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être administrée dès que possible.

Arrêt du traitement

Si le traitement par Buvidal est arrêté, ses propriétés à libération prolongée et tout symptôme de sevrage présenté par le patient doivent être pris en compte, voir rubrique 4.4. Un changement de traitement pour la buprénorphine sublinguale doit se faire une semaine après la dernière dose hebdomadaire ou un mois après la dernière dose mensuelle de Buvidal conformément aux recommandations indiquées dans le Tableau 1.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

De façon générale, la posologie recommandée pour les personnes âgées ayant une fonction rénale normale est la même que pour les patients adultes plus jeunes ayant une fonction rénale normale. Toutefois, les personnes âgées pouvant avoir une fonction rénale/hépatique diminuée, un ajustement posologique peut être nécessaire (voir Insuffisance hépatique et Atteinte de la fonction rénale, ci-dessous).

Insuffisance hépatique

La buprénorphine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 5.2). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de buprénorphine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

La modification de la dose de buprénorphine n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence est recommandée lors de l'administration aux 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 chez les enfants âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Buvidal s'administre par voie sous-cutanée exclusivement. Il doit être injecté lentement et intégralement dans le tissu sous-cutané de différentes régions (fesse, cuisse, abdomen ou bras), à condition qu'il y ait suffisamment de tissu sous-cutané. Chacune de ces quatre régions peut avoir plusieurs sites d'injection. Il convient d'alterner les sites des injections, qu'elles soient mensuelles ou hebdomadaires. Un minimum de 8 semaines doit s'écouler avant de réinjecter dans un site préalablement utilisé pour la dose hebdomadaire. Il n'y a pas de données cliniques étayant la réinjection de la dose mensuelle au même site. Il est peu probable que la réinjection du produit mensuel au même site pose un problème de sécurité. La décision de réinjecter au même site doit également être guidée par le jugement clinique du médecin traitant. Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé. La dose doit être administrée en une seule injection et ne doit pas être fractionnée. La dose ne doit pas être administrée par voie intravasculaire (intraveineuse), intramusculaire ou intradermique (dans la peau) (voir rubrique 4.4). Voir rubrique 6.6 pour les Consignes d'administration.

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
Alcoolisme aigu ou *delirium tremens*.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Administration

Des précautions doivent être prises pour éviter toute injection accidentelle de Buvidal. La dose ne doit pas être administrée par voie intravasculaire (intraveineuse), intramusculaire ou intradermique (dans la peau).

Une injection par voie intravasculaire, par exemple intraveineuse, présente un risque grave du fait qu'au contact avec les fluides corporels Buvidal forme localement une masse solide qui potentiellement pourrait entraîner au niveau des vaisseaux sanguins une lésion ou une occlusion ou des événements thromboemboliques.

Afin de réduire le risque de mésusage, d'abus ou de détournement, les précautions adéquates doivent être prises lors de la prescription et de la délivrance de buprénorphine. Les professionnels de santé doivent administrer Buvidal directement au patient. L'utilisation à domicile ou l'auto-administration du produit par les patients n'est pas autorisée. Il convient de s'assurer pendant toute la durée du traitement que le patient n'essaie pas d'extraire le dépôt.

Propriétés à libération prolongée

Les propriétés de libération prolongée du produit doivent être prises en compte pendant le traitement, y compris à l'instauration et lors de l'arrêt du traitement. En particulier, les patients recevant des médicaments concomitants et/ou qui présentent des comorbidités doivent faire l'objet d'une surveillance des signes et symptômes de toxicité, de surdosage ou de sevrage causés par une augmentation ou une diminution des concentrations en buprénorphine. Pour les propriétés pharmacocinétiques, voir rubrique 5.2, et pour l'arrêt du traitement, voir rubrique 4.2.

Dépression respiratoire

Des cas de décès dus à une dépression respiratoire ont été rapportés chez des patients traités par la buprénorphine, en particulier lorsque la buprénorphine a été utilisée en association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4.5) ou lorsqu'elle n'avait pas été utilisée conformément à la prescription. Des décès ont également été rapportés après la prise concomitante de buprénorphine et d'autres dépresseurs du système nerveux central, tels que l'alcool, les gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) (voir rubrique 4.5) ou d'autres opioïdes.

La buprénorphine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire (telle qu'une maladie pulmonaire obstructive chronique, asthme, cœur pulmonaire, diminution de la capacité respiratoire, hypoxie, hypercapnie, dépression respiratoire préexistante ou cyphoscoliose).

La buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle, chez les enfants et les personnes non dépendantes aux opioïdes en cas d'ingestion accidentelle ou volontaire.

Dépression du SNC

La buprénorphine peut provoquer une somnolence, particulièrement lorsqu'elle est prise avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central tels que les benzodiazépines (tranquillisants, sédatifs, gabapentinoïdes ou hypnotiques) (voir rubriques 4.5 et 4.7).

Dépendance

La buprénorphine est un agoniste partiel du récepteur opioïde mu, et son administration chronique peut entraîner une dépendance aux opioïdes.

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Buvidal et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut engendrer un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5). Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux. En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

Hépatite et atteintes hépatiques

Un bilan hépatique et la recherche d'hépatite virale sont recommandés avant l'instauration du traitement. Les patients atteints d'hépatite virale, sous traitement médical concomitant (voir rubrique 4.5) et/ou qui présentent une altération de la fonction hépatique ont un risque accru d'atteinte du foie. Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée.

Des cas d'atteinte hépatique aiguë ont été signalés chez des patients dépendants aux opioïdes prenant des médicaments contenant de la buprénorphine, tant dans les essais cliniques que dans des rapports d'effets indésirables de pharmacovigilance. Les anomalies observées vont d'une élévation transitoire asymptomatique des transaminases hépatiques à des cas d'hépatite cytolytique, d'insuffisance hépatique, de nécrose hépatique, de syndrome hépatorénal, d'encéphalopathie hépatique et de décès. Dans de nombreux cas, la présence préexistante d'anomalies enzymatiques hépatiques, de maladie génétique, d'infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, d'abus d'alcool, d'anorexie, d'utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques et la persistance d'injection de drogues pourraient être responsables d'atteinte hépatique ou y contribuer. Ces facteurs sous-jacents doivent être pris en compte avant la prescription de buprénorphine et pendant le

traitement. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, un bilan biologique et étiologique est nécessaire. En fonction des résultats, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par Buvidal. La surveillance au-delà de la période de traitement hebdomadaire ou mensuel peut être nécessaire. Si le traitement est poursuivi, la fonction hépatique doit être étroitement surveillée.

Précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes

Lors de l'instauration d'un traitement par buprénorphine, il est important de prendre en compte le profil agoniste partiel de la buprénorphine. Les produits contenant de la buprénorphine peuvent précipiter l'apparition des symptômes de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes lorsqu'ils sont administrés avant la disparition des effets agonistes dus à un récent usage ou mesusage d'opioïdes. Afin d'éviter la précipitation des symptômes de sevrage, le traitement doit être instauré lorsque des signes et symptômes objectifs de sevrage léger à modéré sont évidents (voir rubrique 4.2). L'arrêt du traitement peut entraîner un syndrome de sevrage d'apparition tardive.

Insuffisance hépatique

La buprénorphine est largement métabolisée par le foie. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter des signes et symptômes de sevrage d'opioïdes, de toxicité ou de surdosage dus à une augmentation des taux de buprénorphine. La buprénorphine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2). La fonction hépatique doit être contrôlée régulièrement au cours du traitement. L'utilisation de buprénorphine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Les métabolites de la buprénorphine s'accumulent 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 4.2 et 5.2.

Allongement de l'intervalle QT

La prudence est recommandée en cas d'administration conjointe de Buvidal et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de syndrome du QT long ou d'autres facteurs de risque d'allongement du QT.

Prise en charge de la douleur aiguë

Pour la prise en charge de la douleur aiguë pendant l'utilisation continue de Buvidal, l'utilisation d'antalgiques opioïdes forts avec une haute affinité au récepteur opioïde mu (par ex. fentanyl), d'antalgiques non opioïdes et d'anesthésie loco-régionale peut être nécessaire. Une augmentation posologique des antalgiques opioïdes de durée d'action courte (morphine à libération immédiate, oxycodone ou fentanyl), par voie orale ou intraveineuse, jusqu'à l'obtention de l'effet antalgique souhaité chez les patients traités par Buvidal, peut être nécessaire. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les enfants âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2). En raison du manque de données chez les adolescents (âgés de 16 ou 17 ans), les patients de cette tranche d'âge doivent être étroitement surveillés durant le traitement.

Troubles respiratoires liés au sommeil

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

Effets de classe

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension orthostatique.

Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalorachidien, ce qui peut être à l'origine de crises d'épilepsie. Par conséquent, ils doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de traumatisme crânien, de lésions intracrâniennes, dans d'autres circonstances où la pression du liquide céphalorachidien peut être augmentée, ou en cas d'antécédents de crise d'épilepsie.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'hypotension, d'hypertrophie prostatique ou de 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 d'une maladie peuvent interférer avec l'évaluation des patients ou compliquer le diagnostic ou l'évolution 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 exemple, la maladie d'Addison).

Les opioïdes peuvent être responsables d'une augmentation de la pression du canal cholédoque, et doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement des voies biliaires.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Buvidal.

La buprénorphine doit être utilisée avec précaution en cas d'administration concomitante avec :

- Benzodiazépines : cette association peut provoquer le décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Par conséquent, les posologies doivent être étroitement surveillées, et cette association doit être évitée dans les cas où il existe un risque de mésusage. Les patients doivent être avertis qu'il est extrêmement dangereux de s'auto-administrer des benzodiazépines non prescrites tout en prenant ce produit, et doivent également être avertis que l'utilisation de benzodiazépines en concomitance avec ce produit doit se faire uniquement selon les indications de leur médecin (voir rubrique 4.4).
- Gabapentinoïdes : cette association peut provoquer le décès par dépression respiratoire. Par conséquent, les posologies doivent être étroitement surveillées, et cette association doit être évitée dans les cas où il existe un risque de mésusage. Les patients doivent être avertis que l'utilisation de gabapentinoïdes (par ex. prégabaline et gabapentine) en concomitance avec ce produit doit se faire exclusivement selon les indications de leur médecin (voir rubrique 4.4).
- Boissons alcoolisées ou médicaments contenant de l'alcool, car l'alcool augmente l'effet sédatif de la buprénorphine (voir rubrique 4.7).
- Autres dépresseurs du système nerveux central : autres dérivés opioïdes (par exemple méthadone, antalgiques et antitussifs), certains antidépresseurs, les antihistaminiques H₁ sédatifs, les barbituriques, les anxiolytiques autres que les benzodiazépines, les neuroleptiques, la clonidine et les substances apparentées. Ces associations augmentent la dépression du système nerveux central. La baisse du niveau de vigilance peut rendre dangereuse la conduite et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).
- Antalgiques opioïdes : une antalgie adéquate peut être difficile à atteindre lorsque l'on administre un agoniste opioïde complet à des patients recevant de la buprénorphine. Le risque de surdosage existe également avec un agoniste complet, en particulier lorsque l'on essaye de

surmonter les effets agonistes partiels de la buprénorphine, ou lorsque les concentrations plasmatiques de la buprénorphine diminuent (voir rubrique 4.4).

- Naltrexone et nalméfène : ce sont des antagonistes opioïdes susceptibles de bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine. Pour les patients dépendants aux opioïdes recevant un traitement par la buprénorphine, la naltrexone ou le nalméfène peut précipiter l'apparition brutale de symptômes prolongés et intenses de sevrage aux opioïdes. Pour les patients qui reçoivent un traitement par naltrexone ou nalméfène, les effets thérapeutiques souhaités de l'administration de buprénorphine peuvent être bloqués par la naltrexone ou le nalméfène.
- La buprénorphine est métabolisée en norbuprénorphine essentiellement par le CYP3A4. Les effets de l'exposition à la buprénorphine des patients traités par Buvidal n'ont pas été étudiés. Des interactions ont été établies lors de l'administration conjointe avec des inducteurs ou des inhibiteurs, dans des études utilisant la buprénorphine par voie transmuqueuse ou transdermique. La buprénorphine est aussi métabolisée en buprénorphine-3- β -glucuronide par UGT1A1.
 - Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent inhiber le métabolisme de la buprénorphine entraînant une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la buprénorphine et de la norbuprénorphine. Buvidal évite les effets du premier passage hépatique, donc les inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. les inhibiteurs de la protéase, tels que ritonavir, nelfinavir ou indinavir, ou les antifongiques azolés, tels que kétoconazole ou itraconazole, ou les antibiotiques macrolides) devraient avoir moins d'effets sur le métabolisme de la buprénorphine lorsqu'ils sont administrés avec Buvidal que lorsqu'ils sont administrés avec la buprénorphine sublinguale. Lors du passage de la buprénorphine sublinguale à Buvidal, il peut être nécessaire de surveiller les patients afin de s'assurer que les concentrations plasmatiques de buprénorphine sont correctes. Les patients qui reçoivent déjà Buvidal et commencent un traitement par inhibiteurs du CYP3A4 doivent être traités par Buvidal hebdomadaire et être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes de surdosage. À l'inverse, si un patient qui est traité en même temps par Buvidal et par un inhibiteur du CYP3A4 arrête le traitement par inhibiteur du CYP3A4, il devra être surveillé pour détecter des symptômes de sevrage.
 - Les inducteurs du CYP3A4 peuvent induire le métabolisme de la buprénorphine entraînant une diminution des taux de buprénorphine. Buvidal évite les effets du premier passage hépatique, donc les inducteurs du CYP3A4 (par ex., phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) devraient avoir moins d'effets sur le métabolisme de la buprénorphine lorsqu'ils sont administrés avec Buvidal que lorsqu'ils sont administrés avec la buprénorphine sublinguale. Lors du passage de la buprénorphine sublinguale à Buvidal, il peut être nécessaire de surveiller les patients afin de s'assurer que les concentrations plasmatiques de buprénorphine sont correctes. Les patients qui reçoivent déjà Buvidal et commencent un traitement par inducteurs du CYP3A4 doivent être traités par Buvidal hebdomadaire et être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes de sevrage. À l'inverse, si un patient qui est traité en même temps par Buvidal et par un inducteur du CYP3A4 arrête le traitement par inducteur du CYP3A4, il devra être surveillé pour détecter des symptômes de surdosage.
 - Les inhibiteurs de UGT1A1 peuvent influencer l'exposition systémique à la buprénorphine.
- D'après l'expérience avec la morphine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) peuvent exacerber les effets opioïdes.
- Des médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la buprénorphine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la

reproduction (voir rubrique 5.3). La buprénorphine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

En fin de grossesse, la buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né même après une courte période d'administration. L'administration à long terme au cours des trois derniers mois de la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (par exemple hypertonie, tremblements 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 pendant plusieurs jours après la naissance doit être envisagée pour prévenir le risque de dépression respiratoire ou le syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Buvidal doit être utilisé avec précaution pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur les effets de la buprénorphine sur la fertilité humaine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de la buprénorphine sur la fertilité (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. La buprénorphine peut provoquer une somnolence, des vertiges ou une confusion mentale, en particulier pendant l'induction du traitement et l'adaptation posologique. En cas d'utilisation concomitante avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central, l'effet risque d'être majoré (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Il faut recommander au patient de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machine dangereuse pendant qu'il prend ce médicament tant que l'effet du médicament sur le patient n'est pas connu. Une recommandation individuelle doit être faite par le professionnel de santé en charge du traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec la buprénorphine sont les céphalées, les nausées, l'hyperhidrose, le syndrome de sevrage et la douleur.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 2 présente les effets indésirables signalés avec la buprénorphine, dont Buvidal. Les termes et les fréquences ci-dessous sont utilisés : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2. Effets indésirables classés par système d'organes				
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Infection Grippe Pharyngite Rhinite	Cellulite au site d'injection	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Lymphadénopathie		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		
Troubles psychiatriques	Insomnie	Anxiété Agitation Dépression Hostilité Nervosité Pensées anormales Paranoïa Pharmacodépendance		Hallucinations Euphorie
Affections du système nerveux	Céphalées	Somnolence Étourdissements Migraine Paresthésie Syncope Tremblement Hypertonie Trouble de l'élocution		
Affections oculaires		Trouble lacrymal Mydriase Myosis		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections cardiaques		Palpitations		
Affections vasculaires		Vasodilatation Hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux Dyspnée Bâillement Asthme Bronchite		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Constipation Vomissements Douleurs abdominales Flatulence Dyspepsie		

Tableau 2. Effets indésirables classés par système d'organes				
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
		Sécheresse buccale Diarrhée Affections gastro-intestinales		
Affections hépatobiliaires			Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation des enzymes hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Éruption maculaire	Érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie Dorsalgie Myalgie Spasmes musculaires Douleur cervicale Douleur osseuse		
Affections du rein et des voies urinaires				Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysménorrhée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hyperhidrose Syndrome de sevrage de drogue ou de médicament Douleur	Douleur au site d'injection Prurit au site d'injection Érythème au site d'injection Œdème au site d'injection Réaction au site d'injection Induration au site d'injection Masse au site d'injection Œdème périphérique Asthénie Malaise Fièvre Frissons Syndrome de sevrage néonatal Douleur thoracique	Inflammation au site d'injection Hématome au site d'injection Urticaire au site d'injection	

Tableau 2. Effets indésirables classés par système d'organes				
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Investigations		Tests hépatiques anormaux		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Étourdissements lors des injections	

Description d'effets indésirables particuliers

Réactions au site d'injection

Dans l'étude d'efficacité de phase 3, en double aveugle, des effets indésirables au site d'injection ont été observés chez 36 des 213 patients (16,9 %) (5 % des injections administrées) dans le groupe de traitement par Buvidal. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la douleur au site d'injection (8,9 %), le prurit au site d'injection (6,1 %) et l'érythème au site d'injection (4,7 %). Les réactions au site d'injection étaient toutes d'intensité légère à modérée, et la majorité des événements étaient transitoires.

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 doivent déclarer 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 par la buprénorphine est la dépression respiratoire consécutive à une dépression du système nerveux central, car elle peut conduire à un arrêt respiratoire et au décès. Les autres signes précoces de surdosage peuvent être une transpiration excessive, une somnolence, une amblyopie, un myosis, une hypotension, des nausées, des vomissements et/ou des troubles de l'élocution.

Prise en charge

Une prise en charge globale, comprenant notamment une surveillance étroite de la fonction respiratoire et cardiaque du patient, doit être instaurée. Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire après les mesures habituelles de soins intensifs doit être mis en place. Une ventilation assistée ou contrôlée doit être assurée. 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 pour éviter qu'il inhale son vomi. L'utilisation d'un antagoniste opioïde (c.-à-d., la naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'elle peut avoir dans la suppression des symptômes respiratoires induits par la buprénorphine comparé à ses effets sur les opioïdes agonistes complets.

La longue durée d'action de la buprénorphine et la libération prolongée de Buvidal doivent être prises en considération lors de la détermination de la durée du traitement nécessaire pour neutraliser les effets du surdosage (voir rubrique 4.4). La naloxone peut être éliminée plus rapidement que la buprénorphine, de ce fait les symptômes du surdosage de la buprénorphine préalablement contrôlés par la naloxone peuvent réapparaître.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux central, médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes, code ATC : N07BC01

Mécanisme d'action

La buprénorphine est un opioïde agoniste partiel/antagoniste qui se lie aux récepteurs opioïdes cérébraux μ (μ) et κ (κ). Son activité dans le traitement de substitution aux opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs opioïdes μ qui, sur une période prolongée, peut minimiser le besoin en opioïdes illicites chez les patients dépendants aux opioïdes.

Les effets plafond de l'agoniste opioïde ont été observés au cours des études de pharmacologie clinique chez des personnes dépendantes aux opioïdes.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Buvidal dans le traitement de substitution aux opioïdes ont été démontrés dans une étude pivot de phase 3, randomisée, en double aveugle, double placebo, avec comparateur actif, à dose flexible, menée chez des patients présentant une dépendance aux opioïdes modérée à sévère. Dans cette étude, 428 patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement. Les patients dans le groupe Buvidal ($n = 213$) ont reçu des injections hebdomadaires (16 mg à 32 mg) pendant les 12 premières semaines, suivies d'injections mensuelles (64 mg à 160 mg) pendant les 12 dernières semaines, plus des doses quotidiennes de comprimés placebo sublinguaux pendant l'ensemble de la période de traitement. Les patients dans le groupe buprénorphine/naloxone sublinguale ($n = 215$) ont reçu des injections hebdomadaires de placebo pendant les 12 premières semaines et des injections mensuelles de placebo pendant les 12 dernières semaines, plus des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone chaque jour pendant l'ensemble de la période de traitement (8 mg à 24 mg pendant les 12 premières semaines et 8 mg à 32 mg pendant les 12 dernières semaines). Au cours des 12 semaines d'injections mensuelles, les patients des deux groupes pouvaient recevoir, mensuellement, une dose supplémentaire de 8 mg de Buvidal hebdomadaire, si nécessaire. Les patients ont eu 12 visites hebdomadaires pendant les 12 premières semaines et 6 visites pendant les 12 dernières semaines (3 visites mensuelles prévues et 3 visites pour toxicologie urinaire aléatoires). À chaque visite, des mesures des résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi ont été réalisées.

Sur les 428 patients randomisés, 69,0 % (147/213) des patients dans le groupe de traitement par Buvidal et 72,6 % (156/215) des patients dans le groupe de traitement par buprénorphine/naloxone sublinguale ont achevé la période de traitement de 24 semaines.

L'étude a atteint le critère d'évaluation principal de non-infériorité mesuré en pourcentage moyen d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites pendant les semaines de traitement 1 à 24 pour le groupe Buvidal par rapport au groupe buprénorphine/naloxone sublinguale (Tableau 3).

La supériorité de Buvidal par rapport à buprénorphine/naloxone sublinguale a été démontrée (analyse définie a priori) pour le critère d'évaluation secondaire de fonction de distribution cumulative (cumulative distribution function, CDF) par le pourcentage d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes pendant les semaines de traitement 4 à 24 (Tableau 3).

Tableau 3. Variables d'efficacité dans l'étude pivot de phase 3, randomisée, en double aveugle, à double placebo, avec comparateur actif, à dose flexible, menée chez des patients présentant une dépendance aux opioïdes modérée à sévère					
Variable d'efficacité	Statistique	Buvidal	BPN/NX SL	Différence entre les traitements (%)^a (IC à 95 %)	Valeur de p
Pourcentage d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites	N	213	215		
	Moyenne des MM (%) (ET)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	IC à 95 %	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
CDF du pourcentage d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites sur les semaines 4 à 24	N	213	215		
	Médiane	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = fonction de distribution cumulative, IC = intervalle de confiance, MM = moindres carrés, ET = erreur type, BPN/NX SL = buprénorphine/naloxone sublinguale

^a Différence = Buvidal – BPN/NX SL.

^b La valeur de p concernait la supériorité

Une étude de phase 3, à long terme, en ouvert, avec dose flexible, évaluant la sécurité d'emploi de Buvidal hebdomadaire et mensuel pendant 48 semaines a été menée. L'étude a recruté un total de 227 patients présentant une dépendance aux opioïdes modérée à sévère, dont 190 étaient sous buprénorphine sublinguale (avec ou sans naloxone) et 37 patients étaient naïfs de traitement par buprénorphine. Pendant la période de traitement de 48 semaines, les patients pouvaient changer de modalité de traitement entre des injections hebdomadaires et des injections mensuelles de Buvidal et entre différentes doses (8 mg à 32 mg pour Buvidal hebdomadaire et 64 mg à 160 mg pour Buvidal mensuel), selon l'avis clinique du médecin.

Pour les patients traités auparavant par la buprénorphine sublinguale, la valeur initiale du pourcentage de patients ayant des échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites était de 78,8 % et de 84,0 % à la fin de la période de traitement de 48 semaines. Pour les patients naïfs de traitement, la valeur initiale du pourcentage de patients ayant des échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites était de 0,0 % et de 63,0 % à la fin de la période de traitement de 48 semaines. Dans l'ensemble des groupes, 156 patients (68,7 %) ont achevé la période de traitement de 48 semaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Buvidal hebdomadaire

Absorption

Après injection, la concentration plasmatique de buprénorphine augmente avec un délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) d'environ 24 heures. Buvidal a une biodisponibilité absolue complète. L'exposition à l'état d'équilibre est atteinte à la quatrième dose hebdomadaire.

On observe des augmentations de l'exposition proportionnelles à la dose dans la fourchette de 8 mg à 32 mg.

Distribution

Le volume de distribution apparent de la buprénorphine est d'environ 1900 l. La buprénorphine se lie aux protéines à environ 96 %, principalement aux globulines alpha et bêta.

Biotransformation et élimination

La buprénorphine est métabolisée par oxydation par 14-N-désalkylation en N-désalkyl-buprénorphine (également appelée norbuprénorphine) via le cytochrome P450 CYP3A4 et par glucuroconjugaison de la molécule parente et du métabolite désalkylé. La norbuprénorphine est un agoniste opioïde μ ayant une faible activité intrinsèque.

L'administration sous-cutanée de Buvidal donne des concentrations plasmatiques du métabolite norbuprénorphine significativement plus basses que l'administration de buprénorphine sublinguale, du fait que le métabolisme du premier passage hépatique a été évité.

L'élimination de la buprénorphine de Buvidal est limitée par la vitesse de libération, avec une demi-vie terminale allant de 3 à 5 jours.

La buprénorphine est principalement éliminée dans les selles par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugés (70 %), le reste étant éliminé dans l'urine. La clairance totale de buprénorphine est d'environ 68 l/h.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune donnée pharmacocinétique chez les patients âgés (> 65 ans) n'est disponible.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale joue un rôle relativement faible (≈ 30 %) dans l'ensemble de la clairance de la buprénorphine. 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 rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Le Tableau 4 résume les résultats d'une étude clinique dans laquelle l'exposition à la buprénorphine a été déterminée après l'administration de buprénorphine/naloxone à 2,0/0,5 mg en comprimé sublingual, chez des sujets sains et chez les sujets atteints de divers degrés d'insuffisance hépatique.

Tableau 4. Effet de l'insuffisance hépatique (variation par rapport aux sujets sains) sur les paramètres pharmacocinétiques de la buprénorphine après administration sublinguale de buprénorphine/naloxone (2,0/0,5 mg) à des sujets sains et à des sujets atteints de divers degrés d'insuffisance hépatique			
Paramètre pharmacocinétique	Insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de Classe A) (n=9)	Insuffisance hépatique modéré (Child-Pugh de Classe B) (n=8)	Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C) (n=8)
Buprénorphine			
C _{max}	Augmentation de 1,2 fois	Augmentation de 1,1 fois	Augmentation de 1,7 fois
ASC définie	Identique à la valeur de contrôle	Augmentation de 1,6 fois	Augmentation de 2,8 fois

Globalement, l'exposition plasmatique à la buprénorphine a été multipliée par environ 3 chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients pédiatriques (âgés de moins de 18 ans). Les données de simulation d'exposition à la buprénorphine chez des adolescents âgés de 16 ans montrent une C_{max} et une ASC plus faibles que les valeurs observées chez l'adulte traités par Buvidal hebdomadaire et mensuel.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë de la buprénorphine a été déterminée chez la souris et le rat après une administration orale et parentérale (intraveineuse, intrapéritonéale). Les effets indésirables étaient basés sur l'activité pharmacologique connue de la buprénorphine.

La buprénorphine a montré une faible toxicité tissulaire et biologique chez des chiens qui ont reçu le produit par voie sous-cutanée pendant un mois, chez des macaques rhésus qui l'ont reçu par voie orale pendant un mois et chez des rats et des babouins qui l'ont reçu par voie intramusculaire pendant six mois.

Des études de tératologie et de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin en administration intramusculaire ont conclu que la buprénorphine n'est pas embryotoxique et n'a pas d'effet sensible sur le potentiel de sevrage de la progéniture. Chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité de la fonction reproductrice générale.

Des études de toxicité chronique chez le rat et le chien de l'excipient utilisé pour Buvidal n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg

Phosphatidylcholine de soja
Dioléate de glycérol
Éthanol anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une seringue préremplie d'1 ml (verre de type I) avec bouchon de piston (caoutchouc bromobutyle revêtu de fluoropolymère) avec aiguille (½ pouce, 23 G, 12 mm) et protège-aiguille (caoutchouc styrène-butadiène). La seringue préremplie est assemblée dans un dispositif de sécurité en prévention

des piqûres d'aiguille post-injection. Le protège-aiguille de la seringue sécurisée peut contenir du latex qui peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

Présentation

La boîte contient 1 seringue préremplie avec un bouchon, une aiguille, un protège-aiguille, un dispositif de sécurité et 1 tige de piston.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Informations importantes

- L'administration doit se faire dans le tissu sous-cutané.
- Toute administration intravasculaire, intramusculaire et intradermique doit être évitée.
- Le produit ne doit pas être utilisé si la seringue sécurisée est cassée ou si l'emballage est endommagé.
- Le protège-aiguille de la seringue peut contenir du latex qui peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.
- Manipuler la seringue sécurisée avec précaution afin d'éviter toute piqûre accidentelle. La seringue sécurisée comprend un dispositif de sécurité de protection de l'aiguille, qui s'active à la fin de l'injection. Ne pas retirer le bouchon de la seringue sécurisée tant que vous n'êtes pas prêt à réaliser l'injection. Une fois le bouchon retiré, n'essayez jamais de le replacer sur l'aiguille.
- Jeter la seringue sécurisée usagée immédiatement après utilisation. Ne pas réutiliser la seringue sécurisée.

Avant l'administration

Éléments de la seringue sécurisée :

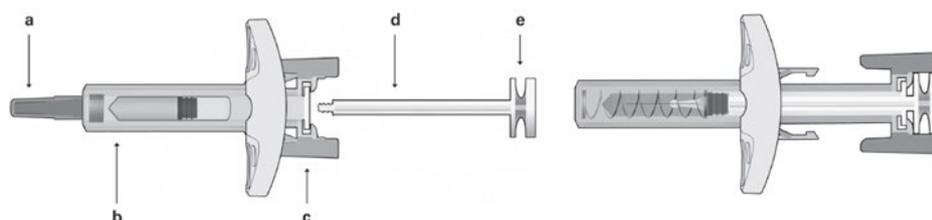


Figure 1 : Seringue sécurisée : Avant utilisation **Seringue sécurisée : Après utilisation**
a) protège-aiguille, b) corps de protection de la seringue, c) ailettes de protection de la seringue, d) piston, e) tête du piston
(avec le mécanisme de protection de l'aiguille activé)

Veillez noter que le plus petit volume d'injection est à peine visible dans la fenêtre de visualisation, car le ressort du dispositif de sécurité masque une partie du cylindre en verre près de l'aiguille.

Administration (voir aussi rubrique 4.2)

- Sortez la seringue de la boîte en carton : saisissez la seringue par son corps de protection.
- Pendant que vous tenez la seringue par le protège-aiguille, insérez la tige du piston dans le bouchon de piston en faisant tourner délicatement la tige du piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée (voir Figure 2).

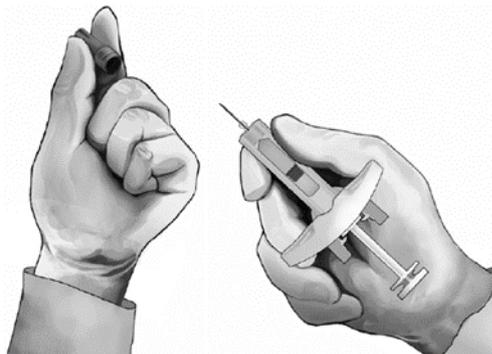


Figure 4 :

- Pincez la peau au site d'injection entre le pouce et l'index, comme indiqué (voir Figure 5).
- Tenez la seringue sécurisée comme indiqué et introduisez l'aiguille à un angle d'environ 90° (voir Figure 5). Enfoncez l'aiguille jusqu'au bout.

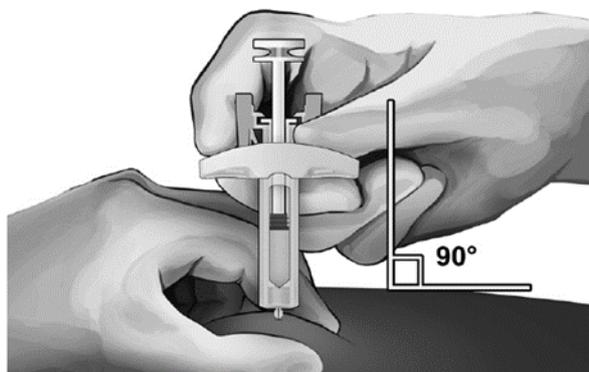


Figure 5 :

- Tout en tenant la seringue comme indiqué (voir Figure 6), enfoncez lentement le piston jusqu'à ce que sa tête soit bloquée entre les ailettes de protection de la seringue et que la solution soit intégralement injectée.

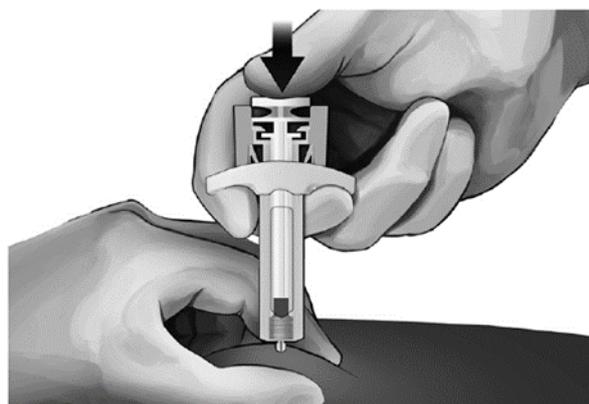


Figure 6 :

- Retirez délicatement l'aiguille de la peau. Il est recommandé que le piston reste entièrement enfoncé lorsque vous retirez délicatement l'aiguille du site d'injection (voir Figure 7).

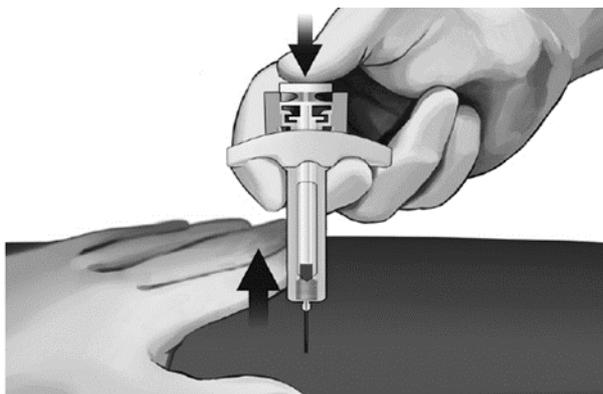


Figure 7 :

- Dès que l'aiguille est entièrement retirée de la peau, soulevez lentement votre pouce du piston et laissez la protection de seringue recouvrir automatiquement l'aiguille exposée (voir Figure 8). Il peut y avoir une petite quantité de sang au site d'injection. Si nécessaire, essuyez à l'aide d'un tampon de coton ou d'une compresse.



Figure 8 :

Élimination de la seringue

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

Camurus AB
 Ideon Science Park
 SE-223 70 Lund, Suède
 Numéro de téléphone : +800 2577 2577

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

Buvidal solution injectable à libération prolongée (hebdomadaire)

EU/1/18/1336/001 [8 mg de buprénorphine/0,16 ml]

EU/1/18/1336/002 [16 mg de buprénorphine/0,32 ml]

EU/1/18/1336/003 [24 mg de buprénorphine/0,48 ml]

EU/1/18/1336/004 [32 mg de buprénorphine/0,64 ml]

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

Date de première autorisation:

20 novembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Buvidal 64 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 96 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 128 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 160 mg solution injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

64 mg en solution injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 64 mg de buprénorphine

96 mg en solution injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 96 mg de buprénorphine

128 mg en solution injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 128 mg de buprénorphine

160 mg en solution injectable à libération prolongée

Chaque seringue préremplie contient 160 mg de buprénorphine

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable à libération prolongée.
Liquide limpide jaunâtre à jaune clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents âgés de 16 ans ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration de Buvidal est exclusivement réservée aux professionnels de santé. Les précautions adéquates, telles qu'effectuer des visites de suivi avec surveillance clinique selon les besoins du patient, doivent être prises lors de la prescription et de la délivrance de buprénorphine. L'utilisation à domicile ou l'auto-administration du produit par les patients n'est pas autorisée.

Précautions à prendre avant l'instauration du traitement

Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, le traitement par Buvidal doit être instauré dès que des signes objectifs et manifestes de sevrage sont présents (voir rubrique 4.4). Il convient de prendre en compte le type d'opioïdes consommés (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.

- Pour les patients dépendants à l'héroïne ou aux opioïdes à courte durée d'action, la dose initiale de Buvidal doit être administrée après un délai d'au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes par le patient.
- Pour les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être diminuée à une posologie maximum de 30 mg/jour, avant d'instaurer le traitement par Buvidal. La première dose de Buvidal ne doit être administrée qu'après un délai d'au moins 24 heures depuis la dernière prise de méthadone du patient. Buvidal peut induire l'apparition des symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.

Posologie

Instauration du traitement chez les patients non préalablement traités par la buprénorphine

Les patients qui n'ont jamais été traités par la buprénorphine doivent au préalable recevoir une dose de 4 mg de buprénorphine sublinguale et rester sous observation pendant une heure avant la première administration de Buvidal hebdomadaire afin de confirmer leur tolérance à la buprénorphine.

La dose initiale recommandée de Buvidal est de 16 mg, avec la possibilité d'ajouter au cours de la première semaine de traitement une ou deux doses supplémentaires de 8 mg à au moins 1 jour d'intervalle, jusqu'à une dose cible de 24 mg ou 32 mg. La dose recommandée pour la deuxième semaine de traitement est la dose totale administrée au cours de la semaine d'instauration du traitement.

Le traitement par Buvidal mensuel peut être débuté après l'instauration du traitement par Buvidal hebdomadaire, conformément à la conversion de doses indiquée dans le Tableau 1, et dès que les patients ont été stabilisés avec le traitement hebdomadaire (quatre semaines ou plus si besoin).

Passage de la buprénorphine sublinguale à Buvidal

Les patients traités par la buprénorphine sublinguale peuvent recevoir directement Buvidal hebdomadaire ou mensuel, à compter du lendemain de la prise de la dernière dose de buprénorphine sublinguale, conformément aux recommandations posologiques indiquées dans la Tableau 1. Une surveillance plus étroite des patients est recommandée au cours de la période de changement.

Tableau 1. Doses de buprénorphine sublinguale quotidiennes et doses correspondantes recommandées de Buvidal hebdomadaire et mensuel		
Dose de buprénorphine sublinguale quotidienne	Dose de Buvidal hebdomadaire	Dose de Buvidal mensuelle
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg		160 mg

Les patients peuvent passer de la buprénorphine sublinguale 26-32 mg directement à Buvidal 160 mg par mois avec une surveillance étroite au cours de la période de changement.

La différence de dose en mg de buprénorphine d'un médicament sublingual à l'autre doit être prise en considération. Les propriétés pharmacocinétiques de Buvidal sont décrites à la rubrique 5.2.

Traitement d'entretien et ajustements posologiques

Buvidal peut être administré chaque semaine ou chaque mois. Les doses peuvent être augmentées ou diminuées, et le traitement peut être interchangeable entre une administration hebdomadaire et mensuelle, en fonction des besoins du patient et de l'avis clinique du médecin, conformément aux recommandations indiquées dans le Tableau 1. Après un changement, une surveillance plus étroite des patients peut être nécessaire. L'évaluation du traitement à long terme est basée sur les données à 48 semaines.

Dose supplémentaire

Une dose supplémentaire de 8 mg de Buvidal au maximum peut être administrée lors d'une visite non prévue entre les doses habituelles hebdomadaires et mensuelles, en fonction des besoins du patient. La dose hebdomadaire maximale pour les patients traités par Buvidal hebdomadaire est de 32 mg avec une dose supplémentaire de 8 mg. La dose mensuelle maximale pour les patients traités par Buvidal mensuel est de 160 mg.

Doses manquées

Pour éviter les doses manquées, la dose hebdomadaire peut être administrée au maximum 2 jours avant ou après la date habituelle d'administration ; et la dose mensuelle peut être administrée au maximum 1 semaine avant ou après la date habituelle d'administration.

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être administrée dès que possible.

Arrêt du traitement

Si le traitement par Buvidal est arrêté, ses propriétés à libération prolongée et tout symptôme de sevrage présenté par le patient doivent être pris en compte, voir rubrique 4.4. Un changement de traitement pour la buprénorphine sublinguale doit se faire une semaine après la dernière dose hebdomadaire ou un mois après la dernière dose mensuelle de Buvidal conformément aux recommandations indiquées dans le Tableau 1.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

De façon générale, la posologie recommandée pour les personnes âgées ayant une fonction rénale normale est la même que pour les patients adultes plus jeunes ayant une fonction rénale normale. Toutefois, les personnes âgées pouvant avoir une fonction rénale/hépatique diminuée, un ajustement posologique peut être nécessaire (voir Insuffisance hépatique et Atteinte de la fonction rénale, ci-dessous).

Insuffisance hépatique

La buprénorphine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 5.2). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de buprénorphine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

La modification de la dose de buprénorphine n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence est recommandée lors de l'administration aux 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 chez les enfants âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Buvidal s'administre par voie sous-cutanée exclusivement. Il doit être injecté lentement et intégralement dans le tissu sous-cutané de différentes régions (fesse, cuisse, abdomen ou bras), à condition qu'il y ait suffisamment de tissu sous-cutané. Chacune de ces quatre régions peut avoir plusieurs sites d'injection. Il convient d'alterner les sites des injections, qu'elles soient mensuelles ou hebdomadaires. Un minimum de 8 semaines doit s'écouler avant de réinjecter dans un site préalablement utilisé pour la dose hebdomadaire. Il n'y a pas de données cliniques étayant la réinjection de la dose mensuelle au même site. Il est peu probable que la réinjection du produit

mensuel au même site pose un problème de sécurité. La décision de réinjecter au même site doit également être guidée par le jugement clinique soignant.. Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé. La dose doit être administrée en une seule injection et ne doit pas être fractionnée. La dose ne doit pas être administrée par voie intravasculaire (intraveineuse), intramusculaire ou intradermique (dans la peau) (voir rubrique 4.4). Voir rubrique 6.6 pour les Consignes d'administration.

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
Alcoolisme aigu ou *delirium tremens*.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Administration

Des précautions doivent être prises pour éviter toute injection accidentelle de Buvidal. La dose ne doit pas être administrée par voie intravasculaire (intraveineuse), intramusculaire ou intradermique (dans la peau).

Une injection par voie intravasculaire, par exemple intraveineuse, présente un risque grave du fait qu'au contact avec les fluides corporels Buvidal forme localement une masse solide qui potentiellement pourrait entraîner au niveau des vaisseaux sanguins une lésion ou une occlusion ou des événements thromboemboliques.

Afin de réduire le risque de mésusage, d'abus ou de détournement, les précautions adéquates doivent être prises lors de la prescription et de la délivrance de buprénorphine. Les professionnels de santé doivent administrer Buvidal directement au patient. L'utilisation à domicile ou l'auto-administration du produit par les patients n'est pas autorisée. Il convient de s'assurer pendant toute la durée du traitement que le patient n'essaie pas d'extraire le dépôt.

Propriétés à libération prolongée

Les propriétés de libération prolongée du produit doivent être prises en compte pendant le traitement, y compris à l'instauration et lors de l'arrêt du traitement. En particulier, les patients recevant des médicaments concomitants et/ou qui présentent des comorbidités doivent faire l'objet d'une surveillance des signes et symptômes de toxicité, de surdosage ou de sevrage causés par une augmentation ou une diminution des concentrations en buprénorphine.

Pour les propriétés pharmacocinétiques, voir rubrique 5.2, et pour l'arrêt du traitement, voir rubrique 4.2.

Dépression respiratoire

Des cas de décès dus à une dépression respiratoire ont été rapportés chez des patients traités par la buprénorphine, en particulier lorsque la buprénorphine a été utilisée en association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4.5) ou lorsqu'elle n'avait pas été utilisée conformément à la prescription. Des décès ont également été rapportés après la prise concomitante de buprénorphine et d'autres déprimeurs du système nerveux central, tels que l'alcool, les gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) (voir rubrique 4.5) ou d'autres opioïdes.

La buprénorphine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire (telle qu'une maladie pulmonaire obstructive chronique, asthme, cœur pulmonaire, diminution de la capacité respiratoire, hypoxie, hypercapnie, dépression respiratoire préexistante ou cyphoscoliose.

La buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle, chez les enfants et les personnes non dépendantes aux opioïdes en cas d'ingestion accidentelle ou volontaires.

Dépression du SNC

La buprénorphine peut provoquer une somnolence, particulièrement lorsqu'elle est prise avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central tels que les benzodiazépines (tranquillisants, sédatifs, gabapentinoïdes ou hypnotiques) (voir rubriques 4.5 et 4.7).

Dépendance

La buprénorphine est un agoniste partiel du récepteur opioïde mu, et son administration chronique peut entraîner une dépendance aux opioïdes.

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Buvidal et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut engendrer un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5). Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux. En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

Hépatite et atteintes hépatiques

Un bilan hépatique et la recherche d'hépatite virale sont recommandés avant l'instauration du traitement. Les patients atteints d'hépatite virale, sous traitement médical concomitant (voir rubrique 4.5) et/ou qui présentent une altération de la fonction hépatique ont un risque accru d'atteinte du foie. Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée.

Des cas d'atteinte hépatique aiguë ont été signalés chez des patients dépendants aux opioïdes prenant des médicaments contenant de la buprénorphine, tant dans les essais cliniques que dans des rapports d'effets indésirables de pharmacovigilance. Les anomalies observées vont d'une élévation transitoire asymptomatique des transaminases hépatiques à des cas d'hépatite cytolytique, d'insuffisance hépatique, de nécrose hépatique, de syndrome hépatorénal, d'encéphalopathie hépatique et de décès. Dans de nombreux cas, la présence préexistante d'anomalies enzymatiques hépatiques, de maladie génétique, d'infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, d'abus d'alcool, d'anorexie, d'utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques et la persistance d'injection de drogues pourraient être responsables d'atteinte hépatique ou y contribuer. Ces facteurs sous-jacents doivent être pris en compte avant la prescription de buprénorphine et pendant le traitement. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, un bilan biologique et étiologique est nécessaire. En fonction des résultats, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par Buvidal. La surveillance au-delà de la période de traitement hebdomadaire ou mensuel peut être nécessaire. Si le traitement est poursuivi, la fonction hépatique doit être étroitement surveillée.

Précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes

Lors de l'instauration d'un traitement par buprénorphine, il est important de prendre en compte le profil agoniste partiel de la buprénorphine. Les produits contenant de la buprénorphine peuvent précipiter l'apparition des symptômes de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes lorsqu'ils sont administrés avant la disparition des effets agonistes dus à un récent usage ou mesusage.

d'opioïdes. Afin d'éviter la précipitation des symptômes de sevrage, le traitement doit être instauré lorsque des signes et symptômes objectifs de sevrage léger à modéré sont évidents (voir rubrique 4.2). L'arrêt du traitement peut entraîner un syndrome de sevrage d'apparition tardive.

Insuffisance hépatique

La buprénorphine est largement métabolisée par le foie. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter des signes et symptômes de sevrage d'opioïdes, de toxicité ou de surdosage dus à une augmentation des taux de buprénorphine. La buprénorphine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2). La fonction hépatique doit être contrôlée régulièrement au cours du traitement. L'utilisation de buprénorphine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Les métabolites de la buprénorphine s'accumulent 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 4.2 et 5.2.

Allongement de l'intervalle QT

La prudence est recommandée en cas d'administration conjointe de Buvidal et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de syndrome du QT long ou d'autres facteurs de risque d'allongement du QT.

Prise en charge de la douleur aiguë

Pour la prise en charge de la douleur aiguë pendant l'utilisation continue de Buvidal, l'utilisation d'antalgiques opioïdes forts avec une haute affinité au récepteur opioïde mu (par ex. fentanyl), d'antalgiques non opioïdes et d'anesthésie loco-régionale peut être nécessaire. Une augmentation posologique des antalgiques opioïdes de durée d'action courte (morphine à libération immédiate, oxycodone ou fentanyl), par voie orale ou intraveineuse, jusqu'à l'obtention de l'effet antalgique souhaité chez les patients traités par Buvidal, peut être nécessaire. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les enfants âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2). En raison du manque de données chez les adolescents (âgés de 16 ou 17 ans), les patients de cette tranche d'âge doivent être étroitement surveillés durant le traitement.

Troubles respiratoires liés au sommeil

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

Effets de classe

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension orthostatique.

Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalorachidien, ce qui peut être à l'origine de crises d'épilepsie. Par conséquent, ils doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de traumatisme crânien, de lésions intracrâniennes, dans d'autres circonstances où la pression du liquide céphalorachidien peut être augmentée, ou en cas d'antécédents de crise d'épilepsie.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'hypotension, d'hypertrophie prostatique ou de 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 d'une maladie peuvent interférer avec l'évaluation des patients ou compliquer le diagnostic ou l'évolution 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 exemple, la maladie d'Addison).

Les opioïdes peuvent être responsables d'une augmentation de la pression du canal cholédoque, et doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement des voies biliaires.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Buvidal.

La buprénorphine doit être utilisée avec précaution en cas d'administration concomitante avec :

- Benzodiazépines : cette association peut provoquer le décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Par conséquent, les posologies doivent être étroitement surveillées, et cette association doit être évitée dans les cas où il existe un risque de mésusage. Les patients doivent être avertis qu'il est extrêmement dangereux de s'auto-administrer des benzodiazépines non prescrites tout en prenant ce produit, et doivent également être avertis que l'utilisation de benzodiazépines en concomitance avec ce produit doit se faire uniquement selon les indications de leur médecin (voir rubrique 4.4).
- Gabapentinoïdes : cette association peut provoquer le décès par dépression respiratoire. Par conséquent, les posologies doivent être étroitement surveillées, et cette association doit être évitée dans les cas où il existe un risque de mésusage. Les patients doivent être avertis que l'utilisation de gabapentinoïdes (par ex. prégabaline et gabapentine) en concomitance avec ce produit doit se faire exclusivement selon les indications de leur médecin (voir rubrique 4.4).
- Boissons alcoolisées ou médicaments contenant de l'alcool, car l'alcool augmente l'effet sédatif de la buprénorphine (voir rubrique 4.7).
- Autres dépresseurs du système nerveux central : autres dérivés opioïdes (par exemple méthadone, antalgiques et antitussifs), certains antidépresseurs, les antihistaminiques H₁ sédatifs, les barbituriques, les anxiolytiques autres que les benzodiazépines, les neuroleptiques, la clonidine et les substances apparentées. Ces associations augmentent la dépression du système nerveux central. La baisse du niveau de vigilance peut rendre dangereuse la conduite et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).
- Antalgiques opioïdes : une antalgie adéquate peut être difficile à atteindre lorsque l'on administre un agoniste opioïde complet à des patients recevant de la buprénorphine. Le risque de surdosage existe également avec un agoniste complet, en particulier lorsque l'on essaye de surmonter les effets agonistes partiels de la buprénorphine, ou lorsque les concentrations plasmatiques de la buprénorphine diminuent (voir rubrique 4.4)
- Naltrexone et nalméfène : ce sont des antagonistes opioïdes susceptibles de bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine. Pour les patients dépendants aux opioïdes recevant un traitement par la buprénorphine, la naltrexone ou le nalméfène peut précipiter l'apparition brutale de symptômes prolongés et intenses de sevrage aux opioïdes. Pour les patients qui reçoivent un traitement par naltrexone ou nalméfène, les effets thérapeutiques souhaités de l'administration de buprénorphine peuvent être bloqués par la naltrexone ou le nalméfène.
- La buprénorphine est métabolisée en norbuprénorphine essentiellement par le CYP3A4. Les effets de l'exposition à la buprénorphine des patients traités par Buvidal n'ont pas été étudiés. Des interactions ont été établies lors de l'administration conjointe avec des inducteurs ou des inhibiteurs, dans des études utilisant la buprénorphine par voie transmuqueuse ou

transdermique. La buprénorphine est aussi métabolisée en buprénorphine-3- β -glucuronide par UGT1A1.

- Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent inhiber le métabolisme de la buprénorphine entraînant une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la buprénorphine et de la norbuprénorphine. Buvidal évite les effets du premier passage hépatique, donc les inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. les inhibiteurs de la protéase, tels que ritonavir, nelfinavir ou indinavir, ou les antifongiques azolés, tels que kétoconazole ou itraconazole, ou les antibiotiques macrolides) devraient avoir moins d'effets sur le métabolisme de la buprénorphine lorsqu'ils sont administrés avec Buvidal que lorsqu'ils sont administrés avec la buprénorphine sublinguale. Lors du passage de la buprénorphine sublinguale à Buvidal, il peut être nécessaire de surveiller les patients afin de s'assurer que les concentrations plasmatiques de buprénorphine sont correctes. Les patients qui reçoivent déjà Buvidal et commencent un traitement par inhibiteurs du CYP3A4 doivent être traités par Buvidal hebdomadaire et être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes de surdosage. À l'inverse, si un patient qui est traité en même temps par Buvidal et par un inhibiteur du CYP3A4 arrête le traitement par inhibiteur du CYP3A4, il devra être surveillé pour détecter des symptômes de sevrage.
- Les inducteurs du CYP3A4 peuvent induire le métabolisme de la buprénorphine entraînant une diminution des taux de buprénorphine. Buvidal évite les effets du premier passage hépatique, donc les inducteurs du CYP3A4 (par ex., phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) devraient avoir moins d'effets sur le métabolisme de la buprénorphine lorsqu'ils sont administrés avec Buvidal que lorsqu'ils sont administrés avec la buprénorphine sublinguale. Lors du passage de la buprénorphine sublinguale à Buvidal, il peut être nécessaire de surveiller les patients afin de s'assurer que les concentrations plasmatiques de buprénorphine sont correctes. Les patients qui reçoivent déjà Buvidal et commencent un traitement par inducteurs du CYP3A4 doivent être traités par Buvidal hebdomadaire et être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes de sevrage. À l'inverse, si un patient qui est traité en même temps par Buvidal et par un inducteur du CYP3A4 arrête le traitement par inducteur du CYP3A4, il devra être surveillé pour détecter des symptômes de surdosage.
- Les inhibiteurs de UGT1A1 peuvent influencer l'exposition systémique à la buprénorphine.
- D'après l'expérience avec la morphine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) peuvent exacerber les effets opioïdes.
- Des médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la buprénorphine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La buprénorphine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

En fin de grossesse, la buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né même après une courte période d'administration. L'administration à long terme au cours des trois derniers mois de la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (par exemple hypertension, tremblements 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 pendant plusieurs jours après la naissance doit être envisagée pour prévenir le risque de dépression respiratoire ou le syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Buvidal doit être utilisé avec précaution pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur les effets de la buprénorphine sur la fertilité humaine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de la buprénorphine sur la fertilité (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. La buprénorphine peut provoquer une somnolence, des vertiges ou une confusion mentale, en particulier pendant l'induction du traitement et l'adaptation posologique. En cas d'utilisation concomitante avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central, l'effet risque d'être majoré (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

Il faut recommander au patient de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machine dangereuse pendant qu'il prend ce médicament tant que l'effet du médicament sur le patient n'est pas connu. Une recommandation individuelle doit être faite par le professionnel de santé en charge du traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec la buprénorphine sont les céphalées, les nausées, l'hyperhidrose, le syndrome de sevrage et la douleur.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 2 présente les effets indésirables signalés avec la buprénorphine, dont Buvidal. Les termes et les fréquences ci-dessous sont utilisés : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Infection Grippe Pharyngite Rhinite	Cellulite au site d'injection	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Lymphadénopathie		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		

Tableau 2. Effets indésirables classés par système d'organes				
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		
Troubles psychiatriques	Insomnie	Anxiété Agitation Dépression Hostilité Nervosité Pensées anormales Paranoïa Pharmacodépendance		Hallucinations Euphorie
Affections du système nerveux	Céphalées	Somnolence Étourdissements Migraine Paresthésie Somnolence Syncope Tremblement Hypertonie Trouble de l'élocution		
Affections oculaires		Trouble lacrymal Mydriase Myosis		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections cardiaques		Palpitations		
Affections vasculaires		Vasodilatation Hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux Dyspnée Bâillement Asthme Bronchite		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Constipation Vomissements Douleurs abdominales Flatulence Dyspepsie Sécheresse buccale Diarrhée Affections gastro-intestinales		
Affections hépatobiliaires			Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de l'aspartate	

Tableau 2. Effets indésirables classés par système d'organes				
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
			aminotransférase Élévation des enzymes hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Éruption maculaire	Érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie Dorsalgie Myalgie Spasmes musculaires Douleur cervicale Douleur osseuse		
Affections du rein et des voies urinaires				Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysménorrhée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hyperhidrose Syndrome de sevrage de drogue ou de médicament Douleur	Douleur au site d'injection Prurit au site d'injection Érythème au site d'injection Œdème au site d'injection Réaction au site d'injection Induration au site d'injection Masse au site d'injection Œdème périphérique Asthénie Malaise Fièvre Frissons Syndrome de sevrage néonatal Douleur thoracique	Inflammation au site d'injection Hématome au site d'injection Urticaire au site d'injection	
Investigations		Tests hépatiques anormaux		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Étourdissements lors des injections	

Description d'effets indésirables particuliers

Réactions au site d'injection

Dans l'étude d'efficacité de phase 3, en double aveugle, des effets indésirables au site d'injection ont été observés chez 36 des 213 patients (16,9 %) (5 % des injections administrées) dans le groupe de traitement par Buvidal. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la douleur au site d'injection (8,9 %), le prurit au site d'injection (6,1 %) et l'érythème au site d'injection (4,7 %). Les réactions au site d'injection étaient toutes d'intensité légère à modérée, et la majorité des événements étaient transitoires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Le principal symptôme nécessitant une intervention médicale en cas de surdosage par la buprénorphine est la dépression respiratoire consécutive à une dépression du système nerveux central, car elle peut conduire à un arrêt respiratoire et au décès. Les autres signes précoces de surdosage peuvent être une transpiration excessive, une somnolence, une amblyopie, un myosis, une hypotension, des nausées, des vomissements et/ou des troubles de l'élocution.

Prise en charge

Une prise en charge globale, comprenant notamment une surveillance étroite de la fonction respiratoire et cardiaque du patient, doit être instaurée. Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire après les mesures habituelles de soins intensifs doit être mis en place. Une ventilation assistée ou contrôlée doit être assurée. 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 pour éviter qu'il inhale son vomi. L'utilisation d'un antagoniste opioïde (c.-à-d., la naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'elle peut avoir dans la suppression des symptômes respiratoires induits par la buprénorphine comparé à ses effets sur les opioïdes agonistes complets.

La longue durée d'action de la buprénorphine et la libération prolongée de Buvidal doivent être prises en considération lors de la détermination de la durée du traitement nécessaire pour neutraliser les effets du surdosage (voir rubrique 4.4). La naloxone peut être éliminée plus rapidement que la buprénorphine, de ce fait les symptômes du surdosage de la buprénorphine préalablement contrôlés par la naloxone peuvent réapparaître.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux central, médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes, code ATC : N07BC01

Mécanisme d'action

La buprénorphine est un opioïde agoniste partiel/antagoniste qui se lie 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 aux récepteurs opioïdes μ qui, sur une période prolongée, peut minimiser le besoin en opioïdes illicites chez les patients dépendants aux opioïdes.

Les effets plafond de l'agoniste opioïde ont été observés au cours des études de pharmacologie clinique chez des personnes dépendantes aux opioïdes.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Buvidal dans le traitement de substitution aux opioïdes ont été démontrés dans une étude pivot de phase 3, randomisée, en double aveugle, double placebo, avec comparateur actif, à dose flexible, menée chez des patients présentant une dépendance aux opioïdes modérée à sévère. Dans cette étude, 428 patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement. Les patients dans le groupe Buvidal ($n = 213$) ont reçu des injections hebdomadaires (16 mg à 32 mg) pendant les 12 premières semaines, suivies d'injections mensuelles (64 mg à 160 mg) pendant les 12 dernières semaines, plus des doses quotidiennes de comprimés placebo sublinguaux pendant l'ensemble de la période de traitement. Les patients dans le groupe buprénorphine/naloxone sublinguale ($n = 215$) ont reçu des injections hebdomadaires de placebo pendant les 12 premières semaines et des injections mensuelles de placebo pendant les 12 dernières semaines, plus des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone chaque jour pendant l'ensemble de la période de traitement (8 mg à 24 mg pendant les 12 premières semaines et 8 mg à 32 mg pendant les 12 dernières semaines). Au cours des 12 semaines d'injections mensuelles, les patients des deux groupes pouvaient recevoir, mensuellement, une dose supplémentaire de 8 mg de Buvidal hebdomadaire, si nécessaire. Les patients ont eu 12 visites hebdomadaires pendant les 12 premières semaines et 6 visites pendant les 12 dernières semaines (3 visites mensuelles prévues et 3 visites pour toxicologie urinaire aléatoires). À chaque visite, des mesures des résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi ont été réalisées.

Sur les 428 patients randomisés, 69,0 % (147/213) des patients dans le groupe de traitement par Buvidal et 72,6 % (156/215) des patients dans le groupe de traitement par buprénorphine/naloxone sublinguale ont achevé la période de traitement de 24 semaines.

L'étude a atteint le critère d'évaluation principal de non-infériorité mesuré en pourcentage moyen d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites pendant les semaines de traitement 1 à 24 pour le groupe Buvidal par rapport au groupe buprénorphine/naloxone sublinguale (Tableau 3).

La supériorité de Buvidal par rapport à buprénorphine/naloxone sublinguale a été démontrée (analyse définie a priori) pour le critère d'évaluation secondaire de fonction de distribution cumulative (cumulative distribution function, CDF) par le pourcentage d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes pendant les semaines de traitement 4 à 24 (Tableau 3).

Tableau 3. Variables d'efficacité dans l'étude pivot de phase 3, randomisée, en double aveugle, à double placebo, avec comparateur actif, à dose flexible, menée chez des patients présentant une dépendance aux opioïdes modérée à sévère					
Variable d'efficacité	Statistique	Buvidal	BPN/NX SL	Différence entre les traitements (%)^a (IC à 95 %)	Valeur de p
Pourcentage d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites	N	213	215		
	Moyenne des MM (%) (ET)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	IC à 95 %	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
CDF du pourcentage d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites sur les semaines 4 à 24	N	213	215		
	Médiane	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = fonction de distribution cumulative, IC = intervalle de confiance, MM = moindres carrés, ET = erreur type, BPN/NX SL = buprénorphine/naloxone sublinguale

^a Différence = Buvidal – BPN/NX SL.

^b La valeur de p concernait la supériorité

Une étude de phase 3, à long terme, en ouvert, avec dose flexible, évaluant la sécurité d'emploi de Buvidal hebdomadaire et mensuel pendant 48 semaines a été menée. L'étude a recruté un total de 227 patients présentant une dépendance aux opioïdes modérée à sévère, dont 190 étaient sous buprénorphine sublinguale (avec ou sans naloxone) et 37 patients étaient naïfs de traitement par buprénorphine. Pendant la période de traitement de 48 semaines, les patients pouvaient changer de modalité de traitement entre des injections hebdomadaires et des injections mensuelles de Buvidal et entre différentes doses (8 mg à 32 mg pour Buvidal hebdomadaire et 64 mg à 160 mg pour Buvidal mensuel), selon l'avis clinique du médecin.

Pour les patients traités auparavant par la buprénorphine sublinguale, la valeur initiale du pourcentage de patients ayant des échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites était de 78,8 % et de 84,0 % à la fin de la période de traitement de 48 semaines. Pour les patients naïfs de traitement, la valeur initiale du pourcentage de patients ayant des échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites était de 0,0 % et de 63,0 % à la fin de la période de traitement de 48 semaines. Dans l'ensemble des groupes, 156 patients (68,7 %) ont achevé la période de traitement de 48 semaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Buvidal mensuel

Absorption

Après injection, la concentration plasmatique de buprénorphine augmente avec un délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de 6 à 10 heures. Buvidal a une biodisponibilité absolue complète. L'exposition à l'état d'équilibre est atteinte à la quatrième dose mensuelle.

On observe des augmentations de l'exposition globale proportionnelles à la dose dans la fourchette de 64 mg à 160 mg.

Distribution

Le volume de distribution apparent de la buprénorphine est d'environ 1900 l. La buprénorphine se lie aux protéines à environ 96 %, principalement aux globulines alpha et bêta.

Biotransformation et élimination

La buprénorphine est métabolisée par oxydation par 14-N-désalkylation en N-désalkyl-buprénorphine (également appelée norbuprénorphine) via le cytochrome P450 CYP3A4 et par glucuroconjugaison de la molécule parente et du métabolite désalkylé. La norbuprénorphine est un agoniste opioïde μ ayant une faible activité intrinsèque.

L'administration sous-cutanée de Buvidal donne des concentrations plasmatiques du métabolite norbuprénorphine significativement plus basses que l'administration de buprénorphine sublinguale, du fait que le métabolisme du premier passage hépatique a été évité.

L'élimination de la buprénorphine de Buvidal est limitée par la vitesse de libération, avec une demi-vie terminale allant de 19 à 25 jours.

La buprénorphine est principalement éliminée dans les selles par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugés (70 %), le reste étant éliminé dans l'urine. La clairance totale de buprénorphine est d'environ 68 l/h.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune donnée pharmacocinétique chez les patients âgés (> 65 ans) n'est disponible.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale joue un rôle relativement faible ($\approx 30\%$) dans l'ensemble de la clairance de la buprénorphine. 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 rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Le Tableau 4 résume les résultats d'une étude clinique dans laquelle l'exposition à la buprénorphine a été déterminée après l'administration de buprénorphine/naloxone à 2,0/0,5 mg en comprimé sublingual, chez des sujets sains et chez les sujets atteints de divers degrés d'insuffisance hépatique.

Tableau 4. Effet de l'insuffisance hépatique (variation par rapport aux sujets sains) sur les paramètres pharmacocinétiques de la buprénorphine après administration sublinguale de buprénorphine/naloxone (2,0/0,5 mg) à des sujets sains et à des sujets atteints de divers degrés d'insuffisance hépatique			
Paramètre pharmacocinétique	Insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de Classe A) (n=9)	Insuffisance hépatique modéré (Child-Pugh de Classe B) (n=8)	Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C) (n=8)
Buprénorphine			
C_{max}	Augmentation de 1,2 fois	Augmentation de 1,1 fois	Augmentation de 1,7 fois
ASC <small>définie</small>	Identique à la valeur de contrôle	Augmentation de 1,6 fois	Augmentation de 2,8 fois

Globalement, l'exposition plasmatique à la buprénorphine a été multipliée par environ 3 chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients pédiatriques (ayant moins de 18 ans). Les données de simulation d'exposition à la buprénorphine chez des adolescents âgés de 16 ans montrent une C_{max} et une ASC plus faibles que les valeurs observées chez l'adulte avec Buvidal hebdomadaire et mensuel.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë de la buprénorphine a été déterminée chez la souris et le rat après une administration orale et parentérale (intraveineuse, intrapéritonéale). Les effets indésirables étaient basés sur l'activité pharmacologique connue de la buprénorphine.

La buprénorphine a montré une faible toxicité tissulaire et biologique chez des chiens qui ont reçu le produit par voie sous-cutanée pendant un mois, chez des macaques rhésus qui l'ont reçu par voie orale pendant un mois et chez des rats et des babouins qui l'ont reçu par voie intramusculaire pendant six mois.

Des études de tératologie et de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin en administration intramusculaire ont conclu que la buprénorphine n'est pas embryotoxique et n'a pas d'effet sensible sur le potentiel de sevrage de la progéniture. Chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité de la fonction reproductrice générale.

Des études de toxicité chronique chez le rat et le chien de l'excipient utilisé pour Buvidal n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg, 160 mg

Phosphatidylcholine de soja
Dioléate de glycérol
N-méthylpyrrolidone

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une seringue préremplie d'1 ml (verre de type I) avec bouchon de piston (caoutchouc bromobutyle revêtu de fluoropolymère) avec aiguille (½ pouce, 23 G, 12 mm) et protège-aiguille (caoutchouc styrène-butadiène). La seringue préremplie est assemblée dans un dispositif de sécurité en prévention des piqûres d'aiguille post-injection. Le protège-aiguille de la seringue sécurisée peut contenir du latex qui peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

Présentation :

La boîte contient 1 seringue préremplie avec un bouchon, une aiguille, un protège-aiguille, un dispositif de sécurité et 1 tige de piston.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Informations importantes

- L'administration doit se faire dans le tissu sous-cutané.
- Toute administration intravasculaire, intramusculaire et intradermique doit être évitée.
- Le produit ne doit pas être utilisé si la seringue sécurisée est cassée ou si l'emballage est endommagé.
- Le protège-aiguille de la seringue peut contenir du latex qui peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.
- Manipuler la seringue sécurisée avec précaution afin d'éviter toute piqûre accidentelle. La seringue sécurisée comprend un dispositif de sécurité de protection de l'aiguille, qui s'active à la fin de l'injection. Ne pas retirer le bouchon de la seringue sécurisée tant que vous n'êtes pas prêt à réaliser l'injection. Une fois le bouchon retiré, n'essayez jamais de le replacer sur l'aiguille.
- Jeter la seringue sécurisée usagée immédiatement après utilisation. Ne pas réutiliser la seringue sécurisée.

Avant l'administration

Éléments de la seringue sécurisée :

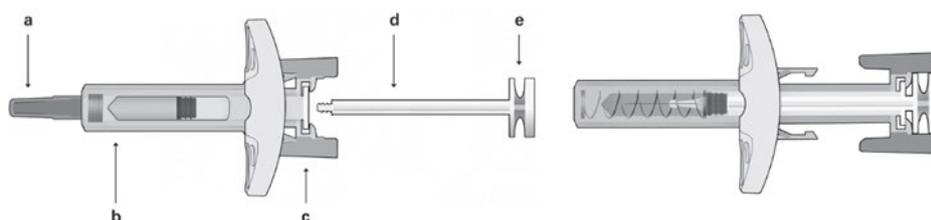


Figure 1 : Seringue sécurisée : Avant utilisation **Seringue sécurisée : Après utilisation**
a) protège-aiguille, b) corps de protection de la seringue, c) ailettes de protection de la seringue, d) piston, e) tête du piston
(avec le mécanisme de protection de l'aiguille activé)

Veillez noter que le plus petit volume d'injection est à peine visible dans la fenêtre de visualisation, car le ressort du dispositif de sécurité masque une partie du cylindre en verre près de l'aiguille.

Administration (voir aussi rubrique 4.2)

- Sortez la seringue de la boîte en carton : saisissez la seringue par son corps de protection.
- Pendant que vous tenez la seringue par le protège-aiguille, insérez la tige du piston dans le bouchon de piston en faisant tourner délicatement la tige du piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée (voir Figure 2).

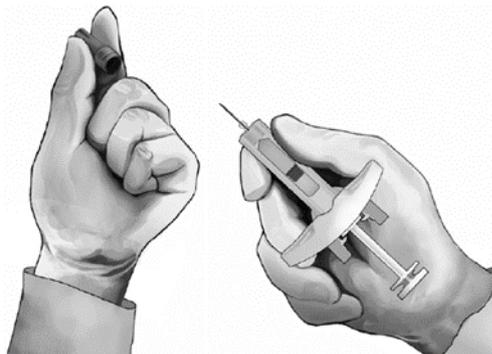


Figure 4 :

- Pincez la peau au site d'injection entre le pouce et l'index, comme indiqué (voir Figure 5).
- Tenez la seringue sécurisée comme indiqué et introduisez l'aiguille à un angle d'environ 90° (voir Figure 5). Enfoncez l'aiguille jusqu'au bout.

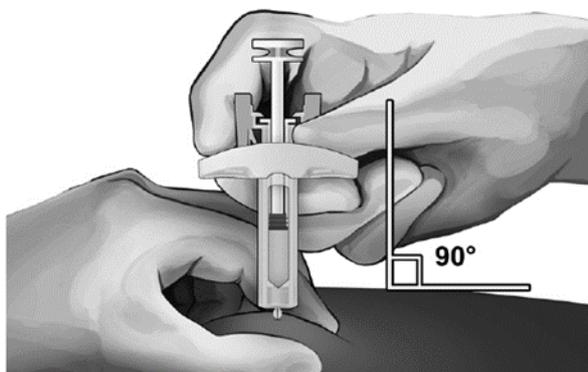


Figure 5 :

- Tout en tenant la seringue comme indiqué (voir Figure 6), enfoncez lentement le piston jusqu'à ce que sa tête soit bloquée entre les ailettes de protection de la seringue et que la solution soit intégralement injectée.

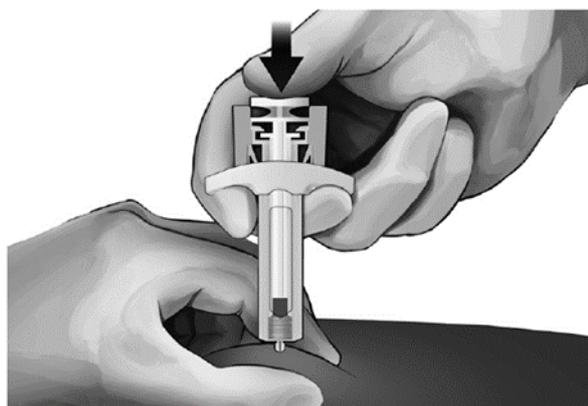


Figure 6 :

- Retirez délicatement l'aiguille de la peau. Il est recommandé que le piston reste entièrement enfoncé lorsque vous retirez délicatement l'aiguille du site d'injection (voir Figure 7).

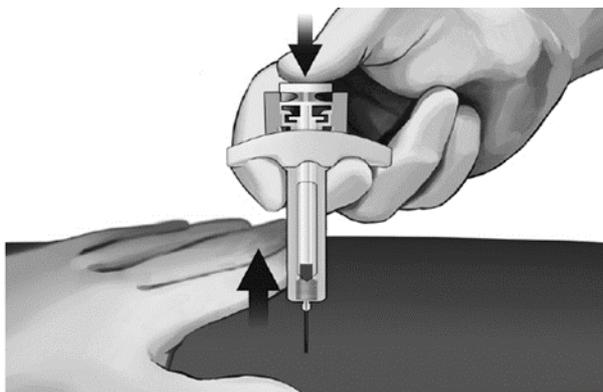


Figure 7 :

- Dès que l'aiguille est entièrement retirée de la peau, soulevez lentement votre pouce du piston et laissez la protection de seringue recouvrir automatiquement l'aiguille exposée (voir Figure 8). Il peut y avoir une petite quantité de sang au site d'injection. Si nécessaire, essuyez à l'aide d'un tampon de coton ou d'une compresse.



Figure 8 :

Élimination de la seringue

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

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède
Numéro de téléphone : +800 2577 2577

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

Buvidal solution injectable à libération prolongée (mensuelle)

EU/1/18/1336/005 [64 mg de buprénorphine/0,18 ml]

EU/1/18/1336/006 [96 mg de buprénorphine/0,27 ml]

EU/1/18/1336/007 [128 mg de buprénorphine/0,36 ml]

EU/1/18/1336/009 [160 mg de buprénorphine/0,45 ml]

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

Date de première autorisation:
20 novembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
Limhamn
21613
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises 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.

De plus, 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, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR
Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Buvidal 8 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 8 mg de buprénorphine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Phosphatidylcholine de soja, dioléate de glycérol, éthanol anhydre

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable à libération prolongée
1 seringue préremplie avec un dispositif de sécurité et 1 tige de piston

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Une fois par semaine
À usage unique exclusivement

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède

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

EU/1/18/1336/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Buvidal 8 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

8 mg / 0,16 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR
Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Buvidal 16 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 16 mg de buprénorphine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Phosphatidylcholine de soja, dioléate de glycérol, éthanol anhydre

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable à libération prolongée
1 seringue préremplie avec un dispositif de sécurité et 1 tige de piston

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
À usage unique exclusivement
Une fois par semaine

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède

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

EU/1/18/1336/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Buvidal 16 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

16 mg / 0,32 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR
Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Buvidal 24 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 24 mg de buprénorphine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Phosphatidylcholine de soja, dioléate de glycérol, éthanol anhydre

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable à libération prolongée
1 seringue préremplie avec un dispositif de sécurité et 1 tige de piston

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
À usage unique exclusivement
Une fois par semaine

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède

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

EU/1/18/1336/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Buvidal 24 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

24 mg / 0,48 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR
Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Buvidal 32 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 32 mg de buprénorphine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Phosphatidylcholine de soja, dioléate de glycérol, éthanol anhydre

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable à libération prolongée
1 seringue préremplie avec un dispositif de sécurité et 1 tige de piston

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
À usage unique exclusivement
Une fois par semaine

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède

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

EU/1/18/1336/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Buvidal 32 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

32 mg / 0,64 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR
Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Buvidal 64 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 64 mg de buprénorphine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Phosphatidylcholine de soja, dioléate de glycérol, N-méthylpyrrolidone

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable à libération prolongée
1 seringue préremplie avec un dispositif de sécurité et 1 tige de piston

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
À usage unique exclusivement
Une fois par mois

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède

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

EU/1/18/1336/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Buvidal 64 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

64 mg / 0,18 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR
Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Buvidal 96 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 96 mg de buprénorphine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Phosphatidylcholine de soja, dioléate de glycérol, N-méthylpyrrolidone

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable à libération prolongée
1 seringue préremplie avec un dispositif de sécurité et 1 tige de piston

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
À usage unique exclusivement
Une fois par mois

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède

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

EU/1/18/1336/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Buvidal 96 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

96 mg / 0,27 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR
Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Buvidal 128 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 128 mg de buprénorphine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Phosphatidylcholine de soja, dioléate de glycérol, N-méthylpyrrolidone

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable à libération prolongée
1 seringue préremplie avec un dispositif de sécurité et 1 tige de piston

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
À usage unique exclusivement
Une fois par mois

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède

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

EU/1/18/1336/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Buvidal 128 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

128 mg / 0,36 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR
Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Buvidal 160 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 160 mg de buprénorphine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Phosphatidylcholine de soja, dioléate de glycérol, N-méthylpyrrolidone

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable à libération prolongée
1 seringue préremplie avec un dispositif de sécurité et 1 tige de piston

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
À usage unique exclusivement
Une fois par mois

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède

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

EU/1/18/1336/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Buvidal 160 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

160 mg / 0,45 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Informations de l'utilisateur

Buvidal 8 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 16 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 24 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 32 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 64 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 96 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 128 mg solution injectable à libération prolongée
Buvidal 160 mg solution injectable à libération prolongée
buprénorphine

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir 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, votre pharmacien ou votre infirmier(ère).
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère). 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 Buvidal et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Buvidal
3. Comment utiliser Buvidal
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Buvidal
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Buvidal et dans quels cas est-il utilisé

Buvidal contient la substance active buprénorphine, qui est un médicament de type opioïde. Il est utilisé pour traiter la dépendance aux opioïdes chez les patients qui reçoivent aussi une aide médicale, sociale et psychologique.

Buvidal est destiné aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Buvidal ?

N'utilisez jamais Buvidal

- si vous êtes allergique à la buprénorphine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous souffrez de problèmes respiratoires graves,
- si vous souffrez de maladies graves du foie,
- si vous souffrez d'une intoxication alcoolique ou si vous présentez tremblements, transpiration, anxiété, confusion ou hallucinations à cause de l'alcool

Avertissements et précautions

Prévenez votre médecin avant de prendre Buvidal en cas de :

- asthme ou d'autres problèmes respiratoires
- maladie du foie, telle qu'une hépatite
- insuffisance rénale sévère

- certaines affections du rythme cardiaque (syndrome du QT long ou allongement de l'intervalle QT)
 - tension artérielle basse
 - si vous avez récemment subi un traumatisme crânien ou souffrez d'une maladie cérébrale
 - troubles urinaires (en particulier, lié à une augmentation du volume de la prostate, chez les hommes)
 - problèmes de thyroïde
 - affection corticosurrénalienne (par ex. la maladie d'Addison)
 - problèmes de la vésicule biliaire
 - d'une dépression ou d'une autre maladie traitée par des antidépresseurs.
- L'utilisation concomitante de ces médicaments avec Buvidal peut provoquer un syndrome sérotoninergique, une maladie potentiellement mortelle (voir « Autres médicaments et Buvidal »).

Points importants à savoir

- **Problèmes respiratoires** : Certaines personnes sont décédées à cause d'une respiration très lente et très faible causée par la prise en même temps de buprénorphine et d'autres dépresseurs du système nerveux central (substances qui ralentissent certaines activités cérébrales), tels que les benzodiazépines, l'alcool ou d'autres opioïdes.
- **Somnolence** : Ce médicament peut provoquer une somnolence, en particulier lorsqu'il est utilisé avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (substances qui ralentissent certaines activités cérébrales), tels que les benzodiazépines, d'autres médicaments qui diminuent l'anxiété ou qui aident à dormir, la prégabaline ou la gabapentine.
- **Dépendance** : Ce médicament peut entraîner une dépendance.
- **Lésions du foie** : Des lésions du foie peuvent survenir avec la buprénorphine, en particulier lorsqu'elle est mal utilisée. Cela peut également survenir en raison d'infections virales (hépatite C chronique), d'abus d'alcool, d'anorexie (trouble du comportement alimentaire) ou d'association avec d'autres médicaments présentant un risque pour le foie. Votre médecin pourra vous prescrire des examens sanguins régulièrement pour vérifier votre foie. Informez votre médecin si vous souffrez de problèmes de foie avant de commencer un traitement par Buvidal.
- **Symptômes de sevrage** : Ce médicament peut provoquer des symptômes de sevrage si vous le prenez moins de 6 heures après la prise d'un opioïde à courte durée d'action (par exemple morphine, héroïne) ou moins de 24 heures après la prise d'un opioïde à longue durée d'action tel que la méthadone.
- **Tension artérielle** : Ce médicament peut provoquer une baisse soudaine de la tension artérielle, provoquant une sensation de vertige lors du passage trop rapide de la position assise ou allongée à la position debout.
- **Diagnostic d'autres maladies sans rapport** : Ce médicament peut masquer la douleur et ainsi, rendre plus difficile le diagnostic de certaines autres maladies. N'oubliez pas d'informer votre médecin que vous êtes traité par ce médicament.
- **Troubles respiratoires liés au sommeil** : Buvidal peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que l'apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et l'hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes peuvent inclure des pauses respiratoires pendant le sommeil, un réveil nocturne dû à un essoufflement, des difficultés à maintenir le sommeil ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une autre personne observez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de dose peut être envisagée par votre médecin.

Enfants et adolescents

Buvidal ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 16 ans. Vous serez surveillé plus étroitement par votre médecin si vous êtes un adolescent (16-17 ans).

Autres médicaments et Buvidal

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent augmenter les effets indésirables de Buvidal et risquent d'entraîner des réactions très graves.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez :

- **des benzodiazépines** (utilisées pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil). Prendre une benzodiazépine en trop grande quantité avec Buvidal peut causer la mort car les deux médicaments peuvent ralentir et affaiblir la respiration (dépression respiratoire). Si vous avez besoin d'une benzodiazépine, votre médecin vous prescrira la dose correcte.
- **des gabapentinoïdes (gabapentine ou prégabaline)** (utilisés pour traiter l'épilepsie ou les douleurs neuropathiques). Prendre un gabapentinoïde en trop grande quantité peut causer la mort car les deux médicaments peuvent ralentir et affaiblir la respiration (dépression respiratoire). Vous devez utiliser la dose que votre médecin vous a prescrite.
- **alcool ou médicaments contenant de l'alcool.** L'alcool peut aggraver l'effet sédatif de ce médicament.
- **d'autres médicaments qui peuvent rendre somnolent**, utilisés pour traiter des affections telles que l'anxiété, l'insomnie, les convulsions/crises d'épilepsie et la douleur. Ces médicaments, lorsqu'ils sont associés à Buvidal, peuvent ralentir certaines activités cérébrales et diminuer la vigilance, et ainsi altérer votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.
Exemples de médicaments qui peuvent rendre somnolent ou diminuer la vigilance :
 - les autres opioïdes tels que la méthadone, certains anti-douleurs et antitussifs. Ces médicaments peuvent également augmenter le risque de surdosage aux opioïdes
 - antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression)
 - antihistaminiques sédatifs (utilisés pour traiter les réactions allergiques)
 - barbituriques (utilisés pour provoquer l'endormissement ou la sédation)
 - certains anxiolytiques (utilisés pour traiter les troubles anxieux)
 - neuroleptiques (utilisés pour traiter les troubles psychiatriques, tels que la schizophrénie)
 - clonidine (utilisée pour traiter la tension artérielle élevée)
- **antalgiques opioïdes.** Ces médicaments peuvent ne pas agir correctement lorsqu'ils sont utilisés avec Buvidal et peuvent augmenter le risque de surdosage.
- **naltrexone et nalméfène** (utilisés pour traiter la maladie alcoolique) car ils peuvent empêcher Buvidal d'agir correctement. Vous ne devez pas les prendre en même temps que ce médicament.
- **certains antirétroviraux** (utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH), tels que le ritonavir, le nelfinavir ou l'indinavir, car ils peuvent augmenter les effets de ce médicament,
- **certains antifongiques** (utilisés pour traiter les infections dues à des champignons), comme le kétoconazole, l'itraconazole, car ils augmentent les effets de ce médicament.
- **antibiotiques macrolides** (utilisés pour traiter les infections bactériennes) tels que la clarithromycine et l'érythromycine car ils peuvent augmenter les effets de ce médicament.
- **certains antiépileptiques** (utilisés pour traiter l'épilepsie), tels que le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne, car ils peuvent diminuer l'effet de Buvidal.
- **rifampicine** (utilisée pour traiter la tuberculose). La rifampicine peut diminuer l'effet de Buvidal.
- **inhibiteurs de la monoamine oxydase** (utilisés pour traiter la dépression), tels que la phénelzine, l'isocarboxazide, l'iproniazide et la tranlycypromine, car ils peuvent augmenter les effets de ce médicament.
- **des antidépresseurs** tels que le moclobémide, la tranlycypromine, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, la duloxétine, la venlafaxine, l'amitriptyline, la doxépine, ou la trimipramine. Ces médicaments peuvent interagir avec Buvidal et vous pouvez présenter des symptômes tels que des contractions rythmiques involontaires des muscles, y compris des muscles qui contrôlent les mouvements de l'œil, une agitation, des hallucinations, un coma, une transpiration excessive, des tremblements, une exagération des réflexes, une augmentation de la tension musculaire, une température corporelle supérieure à 38 °C. Contactez votre médecin si vous ressentez ces symptômes.

Buvidal avec l'alcool

Prendre ce médicament avec de l'alcool peut augmenter la somnolence et accroître le risque de problèmes respiratoires.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. Les risques associés à la prise de Buvidal chez les femmes enceintes ne sont pas connus. Votre médecin vous aidera à décider si vous devez poursuivre la prise de ce médicament pendant la grossesse.

Utiliser ce médicament en fin de grossesse peut provoquer des symptômes de sevrage ainsi que des problèmes respiratoires chez le nouveau-né. Cela peut survenir quelques heures à quelques jours après la naissance.

Vérifiez auprès de votre médecin avant d'utiliser Buvidal pendant l'allaitement, car ce médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Buvidal peut provoquer une somnolence et des étourdissements. Cela survient plus fréquemment en début de traitement et en cas de modification de la dose. Ces effets peuvent être aggravés si vous consommez de l'alcool ou prenez d'autres médicaments sédatifs. Ne conduisez pas, n'utilisez pas d'outils ou de machines et n'effectuez pas d'activités dangereuses tant que vous ne savez pas quels effets ce médicament peut avoir sur vous.

Buvidal contient de l'alcool

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg et 32 mg contient 95,7 mg d'alcool de (éthanol) dans chaque mL (10 % w/w). La quantité dans 1 dose de ce médicament équivaut à moins de 2 mL de bière ou 1 mL de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'aura aucun effet notable.

3. Comment utiliser Buvidal

Buvidal doit être administré exclusivement par des professionnels de santé.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg et 32 mg est administré chaque semaine. Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg et 160 mg est administré chaque mois.

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux. Pendant le traitement, le médecin pourra ajuster la dose, en fonction de la façon dont le médicament agit.

Instauration du traitement

La première dose de Buvidal vous sera administrée lorsque vous présenterez des signes évidents de manque.

Si vous êtes dépendant aux opioïdes à courte durée d'action (par ex. morphine ou héroïne), la première dose de Buvidal vous sera administrée au moins 6 heures après votre dernière prise d'un opioïde.

Si vous êtes dépendant aux opioïdes à longue durée d'action (par ex. méthadone), votre dose de méthadone sera diminuée à au moins 30 mg par jour avant de commencer Buvidal. La première dose de médicament vous sera administrée au moins 24 heures après votre dernière utilisation de méthadone.

Si vous ne recevez pas déjà de la buprénorphine (même substance active que dans Buvidal) sublinguale (sous la langue), la dose initiale recommandée est de 16 mg, avec une ou deux doses supplémentaires de Buvidal de 8 mg administrées à au moins 1 jour d'intervalle au cours de la

première semaine de traitement. Cela représente une dose totale de 24 mg ou 32 mg au cours de la première semaine de traitement.

Si vous n'avez jamais reçu de buprénorphine, vous recevrez une dose de buprénorphine sublinguale de 4 mg et resterez en observation pendant une heure avant la première dose de Buvidal.

Buvidal en traitement mensuel peut être utilisé, si cela convient dans votre cas, lorsqu'une stabilisation est obtenue avec Buvidal en traitement hebdomadaire (quatre semaines de traitement ou plus si besoin).

Si vous prenez déjà de la buprénorphine sublinguale, vous pouvez commencer à recevoir Buvidal dès le lendemain de votre dernière prise. Votre médecin vous prescrira la dose initiale de Buvidal adaptée en fonction de la dose de buprénorphine sublinguale que vous prenez actuellement.

Poursuite du traitement et ajustement posologique

En cas de traitement prolongé par Buvidal, votre médecin peut diminuer ou augmenter la dose, en fonction de vos besoins. Vous pouvez passer du traitement hebdomadaire au traitement mensuel, et vice versa. Votre médecin vous prescrira la dose appropriée pour vous.

En cas de traitement prolongé, vous pourriez recevoir une dose supplémentaire de Buvidal de 8 mg entre le traitement hebdomadaire et le traitement mensuel, si votre médecin le juge approprié.

La dose hebdomadaire maximale si vous êtes traité par Buvidal hebdomadaire est de 32 mg avec une dose supplémentaire de 8 mg. La dose mensuelle maximale si vous êtes sous traité par Buvidal mensuel est de 160 mg.

Voie d'administration

Buvidal est administré en une seule injection sous la peau (sous-cutanée) dans l'une des régions d'injection autorisées : fesse, cuisse, abdomen ou bras. Vous pouvez recevoir plusieurs injections dans la même zone, mais les sites d'injection exacts seront différents pour chaque injection hebdomadaire et mensuelle, pendant un intervalle minimum de 8 semaines.

Si vous avez utilisé plus de buprénorphine que vous n'auriez dû

Si vous avez reçu plus de buprénorphine que vous n'auriez pas dû recevoir, vous devez contacter votre médecin immédiatement car cela peut ralentir et affaiblir la respiration, ce qui peut entraîner la mort.

Si vous utilisez trop de buprénorphine, vous devez immédiatement consulter un médecin car un surdosage peut entraîner des problèmes respiratoires graves et engager le pronostic vital. Les symptômes de surdosage peuvent être : respiration plus lente et plus faible que d'habitude, sensation de somnolence inhabituelle, rétrécissement des pupilles, sensation d'être sur le point de s'évanouir (signe de tension artérielle basse), nausées, vomissements et/ou troubles de l'élocution.

Si vous oubliez d'utiliser Buvidal

Il est très important d'honorer tous vos rendez-vous pour recevoir Buvidal. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin de programmer votre prochaine dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Buvidal

N'arrêtez pas le traitement sans en avoir parlé au préalable avec le médecin qui vous suit. L'arrêt du traitement peut entraîner l'apparition de symptômes de manque.

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

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 en urgence si vous présentez des effets indésirables, tels que :

- respiration soudainement sifflante, difficulté à respirer, gonflement des paupières, du visage, de la langue, des lèvres, de la gorge ou des mains ; éruption cutanée ou démangeaisons, en particulier sur l'ensemble du corps. Ces effets peuvent être le signe d'une réaction allergique engageant le pronostic vital.
- si votre respiration se fait plus lente et plus faible que d'habitude (dépression respiratoire).
- si vous pensez être sur le point de vous évanouir, car cela peut être un signe de tension artérielle basse.

Informez également votre médecin immédiatement si vous avez des effets indésirables tels que :

- fatigue intense, perte d'appétit ou si votre peau ou vos yeux deviennent jaunes. Ces symptômes peuvent indiquer une atteinte du foie.

Autres effets indésirables :

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Insomnie (incapacité à dormir)
- Maux de tête
- Nausées (envie de vomir)
- Transpiration excessive, syndrome de manque, douleur

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Infection, grippe, mal de gorge et déglutition douloureuse, nez qui coule
- Gonflement des ganglions lymphatiques
- Hypersensibilité
- Diminution de l'appétit
- Anxiété, agitation, dépression, hostilité, nervosité, pensées anormales, paranoïa
- Somnolence, étourdissements, migraine, sensations de brûlure ou de picotements dans les mains et les pieds, évanouissement, tremblements, augmentation de la tension musculaire, troubles de l'élocution
- Larmoiement, dilatation ou rétrécissement anormal des pupilles (partie noire au centre de l'œil)
- Palpitations
- Tension artérielle basse
- Toux, essoufflement, bâillements, asthme, bronchite
- Constipation, vomissements, maux de ventre, flatulences (gaz), indigestion, bouche sèche, diarrhée
- Éruption cutanée, démangeaisons, urticaire
- Douleurs articulaires, dorsales, musculaires, spasmes musculaires, douleur à la nuque, douleurs osseuses
- Règles douloureuses
- Réactions au site d'injection, par ex : douleur, démangeaisons, rougeurs sur la peau, gonflement et induration de la peau, gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts, faiblesse, sensation d'être souffrant, fièvre, frissons, syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né, douleur dans la poitrine
- Résultats anormaux aux examens hépatiques

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection cutanée au site d'injection
- Sensation d'étourdissement ou de vertiges

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Hallucinations, gaieté excessive et surexcitation (euphorie)
- Rougeur anormale de la peau
- Miction douloureuse ou difficile

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. 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 l'innocuité du médicament.

5. Comment conserver Buvidal

Buvidal doit être administré par des professionnels de santé exclusivement. L'utilisation à domicile ou l'auto-administration du produit par les patients n'est pas autorisée.

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou sur la seringue après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules visibles ou si le liquide est trouble.

Buvidal est à usage unique exclusivement. Toute seringue usagée doit être jetée.

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 Buvidal

- La substance active est la buprénorphine
- Les autres composants sont : phosphatidylcholine de soja, dioléate de glycérol, éthanol anhydre (uniquement dans la formule hebdomadaire) et N-méthylpyrrolidone (uniquement dans la formule mensuelle).

Les seringues suivantes sont disponibles :

Injection hebdomadaire :

- 8 mg : Seringue préremplie contenant 8 mg de buprénorphine dans 0,16 mL de solution
- 16 mg : Seringue préremplie contenant 16 mg de buprénorphine dans 0,32 mL de solution
- 24 mg : Seringue préremplie contenant 24 mg de buprénorphine dans 0,48 mL de solution
- 32 mg : Seringue préremplie contenant 32 mg de buprénorphine dans 0,64 mL de solution

Injection mensuelle :

- 64 mg : Seringue préremplie contenant 64 mg de buprénorphine dans 0,18 mL de solution
- 96 mg : Seringue préremplie contenant 96 mg de buprénorphine dans 0,27 mL de solution
- 128 mg : Seringue préremplie contenant 128 mg de buprénorphine dans 0,36 mL de solution
- 160 mg : Seringue préremplie contenant 160 mg de buprénorphine dans 0,45 mL de solution

Comment se présente Buvidal et contenu de l'emballage extérieur

Buvidal est une solution injectable à libération prolongée. Chaque seringue préremplie contient un liquide limpide jaunâtre à jaune clair.

Les présentations suivantes sont disponibles :

Seringues préremplies contenant 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg et 160 mg en solution injectable.

Chaque boîte contient 1 seringue préremplie avec un bouchon, une aiguille, un protège-aiguille, un dispositif de sécurité et 1 tige de piston.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède
Tél. : +800 2577 2577

Fabricant

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Suède

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Consignes d'utilisation pour les professionnels de santé

Contenu :

- 1. Informations importantes**
- 2. Avant l'administration**
- 3. Administration**
- 4. Élimination de la seringue**

1. Informations importantes

- L'injection doit se faire dans le tissu sous-cutané. Ne pas utiliser si la seringue de sécurité est cassée ou si l'emballage est endommagé.
- Le protège-aiguille de la seringue de sécurité peut contenir du latex, qui peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.
- Manipuler la seringue de sécurité avec précaution afin d'éviter toute piqûre accidentelle. La seringue de sécurité comprend un dispositif de sécurité de protection de l'aiguille, qui s'active à la fin de l'injection. La protection de l'aiguille permet d'éviter les blessures par piqûre d'aiguille.
- Ne pas retirer le bouchon de la seringue de sécurité tant que vous n'êtes pas prêt à réaliser l'injection. Une fois le bouchon retiré, n'essayez jamais de le replacer sur l'aiguille.
- Jeter la seringue de sécurité usagée immédiatement après utilisation. Ne pas réutiliser la seringue de sécurité.

2. Avant l'administration

Éléments de la seringue de sécurité

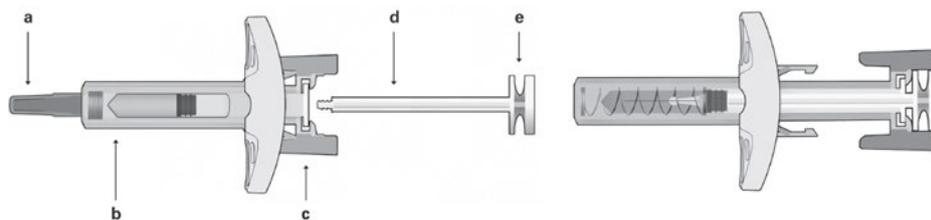


Figure 1 Seringue de sécurité : Avant l'utilisation

- a) Protège-Aiguille
- b) Corps de protection de la seringue
- c) Ailettes de protection de la seringue
- d) Piston,
- e) Tête du piston

Seringue de sécurité : Après utilisation (avec le mécanisme de protection de l'aiguille activé)

Veillez noter que le plus petit volume d'injection est à peine visible dans la fenêtre de visualisation, car le ressort du dispositif de sécurité masque une partie du cylindre en verre près de l'aiguille.

3. Administration

- Sortez la seringue de la boîte en carton : saisissez la seringue par son corps de protection.
- Pendant que vous tenez la seringue par le protège-aiguille, insérez la tige du piston dans le bouchon de piston en faisant tourner délicatement la tige du piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée (voir Figure 2)

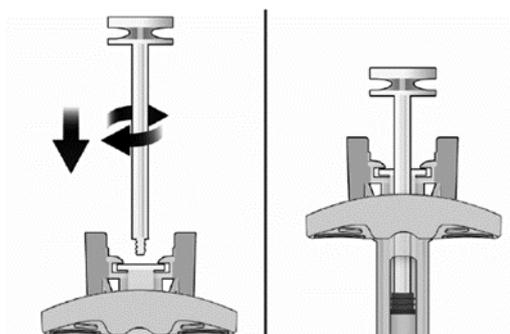


Figure 2 Avant

Après

- Inspectez attentivement la seringue de sécurité :
 - N'utilisez pas la seringue de sécurité au-delà de la date de péremption indiquée sur la boîte ou sur l'étiquette de la seringue.
 - Une petite bulle d'air peut être visible. C'est normal.
 - Le liquide doit être limpide. N'utilisez pas la seringue de sécurité si le liquide contient des particules ou s'il est trouble.
- Choisissez le site d'injection. Il convient d'alterner les sites d'injection entre la fesse, la cuisse, l'abdomen et le bras (voir Figure 3) avec un intervalle minimum de 8 semaines avant de réinjecter dans un site d'injection déjà utilisé au préalable. Les injections au niveau de la taille ou à moins de 5 cm du nombril doivent être évitées.

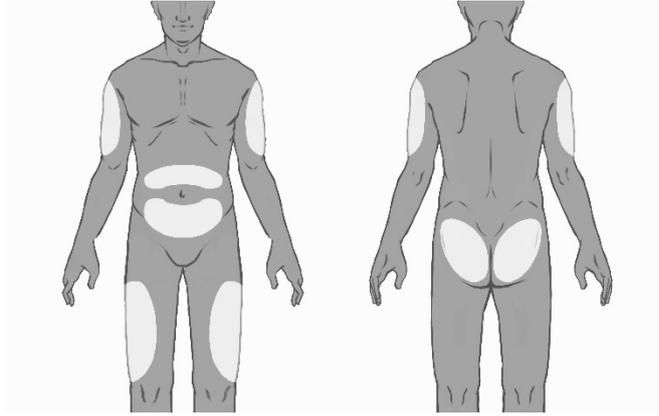


Figure 3

- Mettez des gants et nettoyez le site d'injection en mouvements circulaires à l'aide d'une lingette imbibée d'alcool (non fournie dans la boîte). Ne touchez plus la peau nettoyée avant de réaliser l'injection.
- Tout en maintenant la seringue de sécurité par le corps de protection de la seringue, comme indiqué (voir Figure 4), retirez délicatement le protège-aiguille. Jetez immédiatement le protège-aiguille (n'essayez jamais de le replacer sur l'aiguille). Il se peut qu'une goutte de liquide apparaisse au bout de l'aiguille. C'est normal.

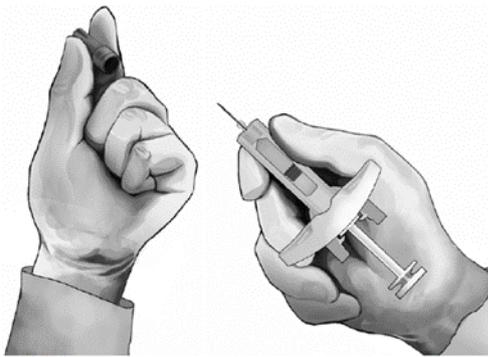


Figure 4

- Pincez la peau au site d'injection entre le pouce et l'index, comme indiqué (voir Figure 5).
- Tenez la seringue de sécurité comme indiqué et introduisez l'aiguille à un angle d'environ 90° (voir Figure 5). Enfoncez l'aiguille jusqu'au bout.

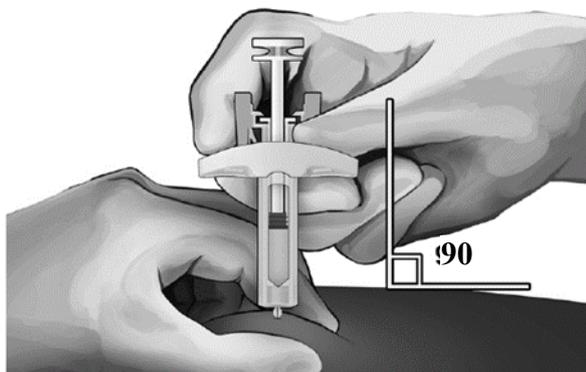


Figure 5

- Tout en tenant la seringue comme indiqué (voir Figure 6), enfoncez lentement le piston jusqu'à ce que sa tête soit bloquée entre les ailettes de protection de la seringue et que la solution soit intégralement injectée.

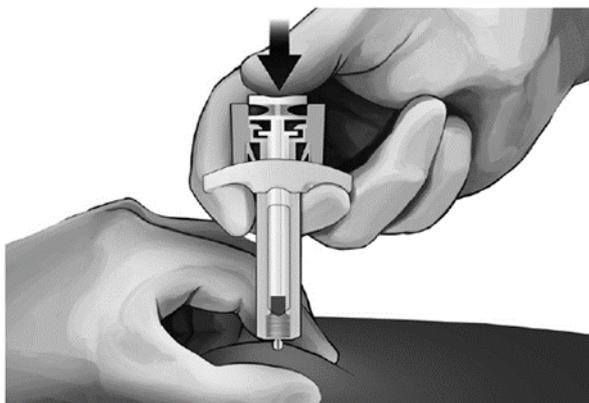


Figure 6

- Retirez délicatement l'aiguille de la peau. Il est recommandé que le piston reste entièrement enfoncé lorsque vous retirez délicatement l'aiguille du site d'injection (voir Figure 7).

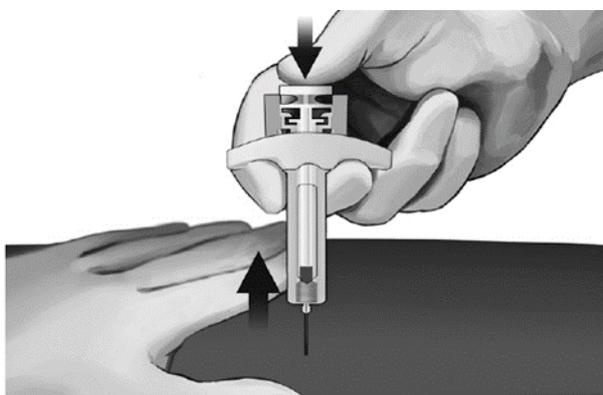


Figure 7

- Dès que l'aiguille est entièrement retirée de la peau, soulevez lentement votre pouce du piston et laissez la protection de seringue recouvrir automatiquement l'aiguille exposée (voir Figure 8). Il peut y avoir une petite quantité de sang au site d'injection. Si nécessaire, essuyez à l'aide d'un tampon de coton ou d'une compresse.



Figure 8

4. Élimination de la seringue

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

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la buprénorphine (autres formulations à l'exception de l'implant), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur l'apnée centrale du sommeil (ACS) issues des notifications spontanées et de la littérature, le rapporteur a considéré qu'il existe un lien possible entre les médicaments contenant de la buprénorphine et le risque d'apnée centrale du sommeil. Par conséquent, le rapporteur a conclu que l'information produit des produits contenant de la buprénorphine devait être modifiée en conséquence.

Au vu des données disponibles sur les réactions cutanées telles que la décoloration au site d'application et la dermatite de contact provenant des notifications spontanées pertinentes et des données de la littérature, le rapporteur a considéré qu'il existe un lien possible entre ces réactions et l'utilisation de médicaments transdermiques contenant de la buprénorphine. Par conséquent, le rapporteur a conclu que l'information produit des produits transdermiques contenant de la buprénorphine doit être modifiée en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la buprénorphine (autres formulations à l'exception de l'implant), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant à la buprénorphine (autres formulations à l'exception de l'implant) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.