

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>N</sup>**BuTrans**<sup>®</sup> 5  
<sup>N</sup>**BuTrans**<sup>®</sup> 10  
<sup>N</sup>**BuTrans**<sup>®</sup> 20

Système transdermique de buprénorphine  
5, 10 et 20 mcg/h

Analgésique opioïde

Purdue Pharma  
575 Granite Court  
Pickering, ON  
L1W 3W8

DATE DE RÉVISION :  
Le 9 mars 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 152147

<sup>®</sup>Purdue Pharma, propriétaire de la marque déposée **BuTrans**

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PART I: POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSE .....	32
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	39
CONSIGNES DE MANIPULATION SPÉCIALES .....	39
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	39
FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES.....	40
<b>PART II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>41</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	41
ESSAIS CLINIQUES .....	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	48
TOXICOLOGIE .....	49
RÉFÉRENCES .....	52
<b>PART III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>54</b>

**<sup>N</sup>BuTrans<sup>®</sup>**  
Système transdermique de buprénorphine  
Analgésique opioïde

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux</b>
Transdermique	Timbre  Trois dosages : 5, 10 et 20 mg de buprénorphine par timbre, administrant respectivement 5, 10 et 20 mcg/h de buprénorphine pendant sept jours	Acétylacétonate d'aluminium, acide lévulinique, oléate de (Z)-octadéc-9-ényle, polyacrylate, poly(téréphtalate d'éthylène), povidone

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**Adultes :**

**BuTrans<sup>®</sup>** (timbre transdermique de buprénorphine) est indiqué pour :

- le traitement des douleurs persistantes d'intensité modérée chez les adultes nécessitant une analgésie opioïde continue de longue durée.

**Gériatrie (> 65 ans) :**

Chez les personnes âgées, il est possible que la pharmacocinétique de **BuTrans** soit modifiée en raison des faibles réserves graisseuses, d'une atrophie musculaire ou d'une modification de la **clairance** (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En conséquence, il peut se révéler approprié, selon l'évaluation clinique, de commencer le traitement de ce type de patients par le plus faible dosage existant de **BuTrans** puis d'adapter la posologie jusqu'à ce qu'on atteigne un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires acceptables.

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de **BuTrans** n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'administration de **BuTrans** n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans.

**CONTRE-INDICATIONS**

**BuTrans<sup>®</sup>** (timbre transdermique de buprénorphine) est contre-indiqué :

- Chez les patients hypersensibles à ce médicament, à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Consultez la section **FORMES PHARMACEUTIQUES**,

**COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit pour obtenir la liste complète des excipients;

- Chez les patients présentant un iléus de n'importe quel type;
- Chez les patients que l'on soupçonne d'être atteint d'abdomen aigu (par exemple, une appendicite ou une pancréatite aiguës);
- Chez les patients souffrant de douleurs légères, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être prises en charge d'une autre façon;
- Pour la prise en charge de la douleur aiguë, notamment à l'occasion de chirurgies ambulatoires;
- Pour le soulagement des douleurs périopératoires, ou dans d'autres situations où les besoins analgésiques varient rapidement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Facteurs périopératoires à prendre en considération**);
- Chez les patients souffrant d'asthme aigu, de syndrome obstructif et d'état de mal asthmatique;
- Chez les patients souffrant de dépression respiratoire grave, d'une élévation de la concentration de dioxyde de carbone dans le sang, et de cœur pulmonaire;
- Chez les patients atteints d'alcoolisme aigu ou de dépendance à l'alcool, de delirium tremens et de troubles convulsifs;
- Chez les patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien;
- Chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les quatorze jours d'un tel traitement);
- Chez les femmes enceintes, en travail ou allaitant;
- Chez les patients dépendants des opioïdes, ou dans le contexte d'une cure de désintoxication aux narcotiques;
- Chez les patients souffrant de myasthénie grave;
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**BuTrans<sup>®</sup> (timbre transdermique de buprénorphine) doit être prescrit UNIQUEMENT aux patients nécessitant une administration continue d'opioïdes pour traiter la douleur. Les doses initiales administrées aux patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes ne doivent pas dépasser le timbre de 5 mg (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes).**

**BuTrans n'est pas indiquée chez les enfants de moins de 18 ans car la posologie adaptée à une utilisation sûre et efficace de BuTrans n'a pas été établie pour ce type de patients.**

**BuTrans ne doit être prescrit que par des personnes ayant une bonne connaissance de l'administration continue d'opioïdes puissants, de la prise en charge de patients recevant**

**des opioïdes puissants pour traiter la douleur, et de la détection et de la prise en charge de la dépression respiratoire, notamment de l'administration d'antagonistes opioïdes.**

**Les concentrations sériques de buprénorphine diminuant progressivement après le retrait du timbre (environ 50 % toutes les 12 heures [fourchette de 10 à 24 h]), les patients ayant ressenti des effets indésirables graves doivent être suivis pendant au moins 24 heures après le retrait de BuTrans ou jusqu'à ce que l'effet indésirable ait disparu.**

**En raison de la formation d'un dépôt sous-cutané de buprénorphine, non seulement l'exposition se poursuit après le retrait du timbre, mais, si le timbre est retiré avant le pic d'exposition de la buprénorphine, les taux plasmatiques de buprénorphine peuvent également continuer d'augmenter après le retrait des timbres BuTrans.**

**Comme c'est le cas avec les autres dépresseurs du SNC, les patients ayant reçu BuTrans doivent être suivis tout particulièrement pour détecter d'éventuels signes de dépression respiratoire jusqu'à ce qu'une dose d'entretien stable soit atteinte.**

**Les timbres BuTrans, qui assurent l'administration transdermique de la buprénorphine, doivent être appliqués sur une peau saine; l'application sur une peau fragilisée peut augmenter l'exposition à la buprénorphine.**

**Mettre BuTrans dans la bouche, le mâcher, l'avalier ou l'utiliser de toute autre façon que celle qui est indiquée peut provoquer une suffocation ou une surdose pouvant entraîner la mort.**

Il faut déconseiller aux patients de consommer de l'alcool pendant l'utilisation de **BuTrans** car cela pourrait augmenter les risques d'apparition d'effets secondaires dangereux.

### **Risque d'augmentation involontaire de l'exposition au médicament**

#### **Patients fiévreux :**

Une étude pharmacocinétique n'a montré aucune modification des concentrations plasmatiques de buprénorphine chez des sujets présentant une légère fièvre provoquée par l'administration d'endotoxines. Toutefois, étant donné que l'augmentation du débit sanguin vers la peau peut accroître l'absorption, les patients souffrant de maladies fébriles graves doivent être suivis afin de détecter d'éventuels effets secondaires et pourraient nécessiter un ajustement de la dose.

#### **Application de sources de chaleur externes :**

Les patients doivent savoir qu'ils doivent éviter d'exposer le site d'application de **BuTrans** à des sources de chaleur externes comme les coussins chauffants, les couvertures électriques, les matelas à eau chauffante, les lampes à rayons infrarouges ou ultraviolets, les bouillottes, les bains chauds, les saunas, les bains à remous et les bains de soleil pendant toute la durée d'utilisation du timbre transdermique car une augmentation de l'absorption de la buprénorphine peut entraîner des conséquences médicales graves.

### **Exposition accidentelle à BuTrans :**

De graves conséquences médicales, dont la mort, peuvent se produire en cas d'exposition accidentelle au timbre transdermique de buprénorphine. Les exemples d'exposition accidentelle comprennent le transfert d'un timbre transdermique de buprénorphine lors d'une étreinte, du partage d'un lit ou du déplacement d'un patient.

### **Graves troubles abdominaux**

Comme c'est le cas avec les autres agonistes du récepteur opioïde  $\mu$ , l'administration de **BuTrans** peut masquer le diagnostic ou le tableau clinique des patients atteints de graves troubles abdominaux.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

### **Troubles cardiovasculaires**

#### **Effets hypotenseurs :**

**BuTrans** doit être administré avec précaution aux patients présentant des risques d'hypotension. Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, la buprénorphine peut entraîner une hypotension grave chez les patients au volume sanguin réduit ou prenant des médicaments qui agissent sur le tonus vasomoteur, comme les phénothiazines ou les anesthésiques généraux. Les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes en administration continue peuvent présenter des risques accrus d'hypotension ou de syncope orthostatique, comparables à ceux observés avec les autres opioïdes, lors de l'administration de **BuTrans**.

### **Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4**

L'administration concomitante de **BuTrans** et d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 comme le ritonavir, le kétoconazole, l'itraconazole, la triacétololéandomycine, la clarithromycine, le nelfinavir, le néfazodone, le vérapamil, le diltiazem, l'amiodarone, l'amprénavir, le fosamprénavir, l'aprépitant, le fluconazole, l'érythromycine et le jus de pamplemousse, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine, ce qui pourrait accroître la toxicité liée à la dose et provoquer, notamment, une dépression respiratoire qui pourrait être fatale. Dans ce cas, il convient de porter une attention et une surveillance particulières aux patients (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4**

L'interaction entre la buprénorphine et les inducteurs de l'enzyme CYP3A4 n'a pas été étudiée. L'administration concomitante de **BuTrans** et d'inducteurs d'enzymes (par exemple, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et rifampicine) pourrait entraîner une augmentation de la clairance qui réduirait l'efficacité du médicament.

### **Dépendance et tolérance**

**BuTrans** peut provoquer une dépendance aux opiacés. Un détournement de la buprénorphine a été signalé.

La buprénorphine est un agoniste partiel de l'opioïde  $\mu$ . L'utilisation chronique de la buprénorphine peut entraîner une dépendance physique, dans une certaine mesure. Le sevrage (syndrome de manque), généralement léger, commence deux jours après l'interruption du traitement et peut durer jusqu'à deux semaines. Les cas de dépendance physique et de syndrome de sevrage lors d'un traitement par **BuTrans** sont peu fréquents.

**BuTrans** ne doit pas être prescrit à des patients présentant une dépendance physique connue à d'autres opioïdes. En raison de sa composante antagoniste, **BuTrans** ne peut pas être utilisé comme produit de remplacement d'autres opioïdes chez ce type de patients, puisqu'il pourrait précipiter un syndrome de manque selon le niveau de dépendance physique, la dose de la buprénorphine, et le moment auquel la buprénorphine est administrée. **BuTrans** doit être prescrit avec prudence aux patients ayant des problèmes (ou aux patients soupçonnés d'avoir des problèmes) avec d'autres médicaments, des problèmes d'alcoolisme ou une maladie mentale grave.

L'utilisation de **BuTrans** n'a pas été approuvée pour la prise en charge des troubles de la toxicomanie.

Tous les produits à base de buprénorphine peuvent entraîner une surconsommation et une dépendance aux opioïdes. Toutefois, les cas de surconsommation de **BuTrans** sont peu fréquents. On a signalé que le développement d'une toxicomanie aux analgésiques opioïdes chez les patients souffrant de douleurs correctement prises en charge était peu fréquent, ce qui concorde avec les résultats des essais cliniques et les événements ayant suivi la mise sur le marché de **BuTrans**. Cependant, il n'existe aucune donnée disponible pouvant établir l'incidence réelle de la toxicomanie chez les patients souffrant de douleur chronique.

Il est fortement conseillé de conserver les données relatives aux renseignements thérapeutiques, notamment la quantité, la fréquence et les demandes de renouvellement. Les patients doivent être informés que le produit doit être conservé et jeté correctement.

### **Comment jeter BuTrans après usage**

**BuTrans** doit être conservé hors de la vue et de la portée des enfants avant et après l'utilisation.

Après son retrait, le timbre usagé doit être plié de façon à ce que la face adhésive se colle sur elle-même. Jetez-le ensuite dans les toilettes et tirez immédiatement la chasse d'eau, ou consultez un pharmacien au sujet des autres moyens de jeter le produit. Si la couche adhésive du médicament entre accidentellement en contact avec une zone de peau autre que le site d'application prévu, la zone en question doit être nettoyée à l'eau claire. Les patients doivent jeter tous les timbres restants qui leur ont été prescrits dès qu'ils n'en ont plus besoin. Les timbres inutilisés doivent être sortis de leur emballage. La couche protectrice doit être retirée et le timbre plié en deux puis jeté dans les toilettes. Il est également possible de consulter un pharmacien au sujet des autres moyens de jeter le produit (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; Sécurité et manipulation**).

### **Troubles hépatiques, biliaires et pancréatiques**

La buprénorphine étant largement métabolisée par le foie, l'activité de **BuTrans** peut être accrue et prolongée chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou recevant d'autres produits connus pour réduire la clairance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave peuvent accumuler la buprénorphine pendant le traitement par **BuTrans**. Un autre traitement doit être envisagé et **BuTrans** ne doit pas être administré à ce type de patients (voir la section **Populations spéciales; Insuffisance hépatique**).

Il a été démontré que la buprénorphine augmentait la pression intracholédocienne, comme c'est le cas avec les autres opioïdes, qu'elle provoquait un spasme du sphincter d'Oddi et qu'elle devait être administrée avec prudence aux patients présentant une maladie des voies biliaires, notamment une pancréatite aiguë. Les opioïdes peuvent également entraîner une augmentation des concentrations sériques d'amylase.

### **Troubles du système immunitaire**

#### **Réactions allergiques :**

On a signalé des cas d'hypersensibilité grave et chronique à la buprénorphine lors d'essais cliniques sur des produits contenant de la buprénorphine vendus sur le marché. Les signes et les symptômes les plus courants comprennent des éruptions cutanées, de l'urticaire et un prurit.

On a aussi signalé des cas de bronchospasme, d'œdème de Quincke et de choc anaphylactique. L'utilisation de **BuTrans** est contre-indiquée en cas d'anamnèse d'hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout composant de la préparation.

#### **Réactions cutanées au site d'application**

Dans de rares cas, on a signalé des réactions cutanées graves au site d'application, accompagnées de signes d'inflammation marquée comme une sensation de brûlure, une suppuration et des vésicules. Le délai d'apparition varie de quelques jours à quelques mois après l'instauration du traitement par **BuTrans**. Demandez aux patients de signaler rapidement l'apparition de réactions cutanées graves au site d'application et d'interrompre le traitement.

### **Troubles neurologiques**

#### **Interaction avec d'autres déprimeurs du système nerveux central :**

La buprénorphine, comme c'est le cas avec tous les analgésiques opioïdes, doit être administrée avec prudence aux patients qui prennent simultanément d'autres déprimeurs du SNC pouvant provoquer une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde ou susceptibles d'entraîner un coma ou la mort. Ces produits comprennent l'alcool, les antihistaminiques, les neuroleptiques, les benzodiazépines, les antiémétiques à action centrale, les anesthésiques généraux, les autres analgésiques opioïdes, les phénothiazines et les sédatifs ou hypnotiques. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est prévue, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits doit être envisagée et les patients doivent être attentivement suivis (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Traumatisme crânien et augmentation de la pression intracrânienne :**

**BuTrans** ne doit pas être administré aux patients pouvant être particulièrement sujets aux effets intracrâniens de la rétention de CO<sub>2</sub> : par exemple, les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, des troubles de la conscience ou un choc, ou les patients dans le coma. La dépression respiratoire peut être exacerbée en présence d'un traumatisme crânien, de lésions intracrâniennes (par exemple, masse tumorale) ou d'une augmentation de la pression intracrânienne. Les réactions pupillaires et les effets sur la conscience provoqués par la buprénorphine peuvent masquer les signes neurologiques d'une augmentation de la pression intracrânienne. Les opioïdes peuvent masquer l'évolution clinique des patients atteints d'un traumatisme crânien.

### **Effets de sevrage des opiacés**

**La buprénorphine est un agoniste partiel du récepteur opioïde  $\mu$ ; une administration chronique entraîne une dépendance aux opiacés caractérisée par un manque lors d'une interruption soudaine ou d'une réduction rapide. Le syndrome de sevrage est généralement moins intense que celui observé avec des agonistes complets et son délai d'apparition peut être plus long.**

### **Sevrage néonatal :**

**BuTrans** est contre-indiqué chez les patients dépendants des opioïdes, dans le cadre d'une cure de désintoxication aux narcotiques ou chez les femmes enceintes (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). En France, des cas de sevrage néonatal chez des nourrissons dont les mères avaient été traitées par buprénorphine sublinguale dans le contexte d'une toxicomanie pendant leur grossesse ont été signalés. Les symptômes de sevrage sont apparus dans des délais variables entre le 1<sup>er</sup> et le 8<sup>e</sup> jour de vie, mais en majorité le 1<sup>er</sup> jour (69 %). Les manifestations les plus fréquemment signalées comprennent des pleurs anormaux, une agitation, une hypertonie, des tremblements et des convulsions. Une dépression respiratoire est survenue chez les nouveaux-nés dont les mères avaient pris des doses élevées, même pendant une courte durée au cours du troisième trimestre de grossesse.

### **Facteurs périopératoires à prendre en considération**

**BuTrans** est contre-indiqué pour soulager des douleurs périopératoires, ou dans d'autres situations où les besoins analgésiques varient rapidement. Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités par **BuTrans** pendant au moins 48 heures avant l'intervention et ne doivent pas le recevoir immédiatement après l'intervention. Par la suite, si le traitement par **BuTrans** doit être poursuivi après que le patient s'est rétabli suite à l'intervention, une nouvelle posologie doit lui être administrée en fonction de l'intensité de la douleur du patient afin de lui procurer le soulagement approprié. Le risque de manque chez les patients qui tolèrent les opioïdes doit être traité conformément aux indications cliniques (voir la section **Effets de sevrage des opiacés**).

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être prise en charge par des professionnels de la santé disposant d'une formation et d'une expérience adaptées (par exemple, anesthésiologiste) (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

## **Risque de surconsommation et de détournement**

Les timbres **BuTrans** contiennent une grande quantité d'un opioïde puissant, la buprénorphine, qui, comme c'est le cas des autres opioïdes, peut entraîner une surconsommation et un risque associé de surdose mortelle due à une dépression respiratoire. La forte teneur en buprénorphine des timbres **BuTrans** peut en faire une cible de surconsommation et de détournement. En outre, l'administration par d'autres voies peut entraîner une surdose due à une libération incontrôlée de l'opioïde. Lorsque le professionnel de la santé redoute une augmentation du risque d'utilisation abusive, de surconsommation ou de détournement, il doit en tenir compte lors de la prescription ou au moment de remettre **BuTrans** au patient.

Les préoccupations liées à la surconsommation, à la toxicomanie et au détournement des médicaments ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur. Les patients doivent faire l'objet d'un examen visant à évaluer leurs risques cliniques de surconsommation d'opioïdes ou de toxicomanie avant que des opioïdes ne leur soient prescrits. Tous les patients recevant des opioïdes doivent être régulièrement suivis afin de détecter des signes d'utilisation abusive et de surconsommation.

**BuTrans** pouvant être détourné pour une utilisation non médicale, il est fortement conseillé de conserver les données relatives aux renseignements thérapeutiques, notamment la quantité, la fréquence et les demandes de renouvellement. Une évaluation correcte du patient, des pratiques de prescription convenables, une réévaluation périodique du traitement ainsi qu'une distribution au patient et une conservation adaptées sont autant de mesures qui permettent de limiter la surconsommation des médicaments opioïdes (voir la section **Dépendance et tolérance**).

## **Déficience psychomotrice**

Les analgésiques opioïdes, dont la buprénorphine, peuvent avoir un effet dépressif sur les réactions mentales et physiques. Il convient de faire preuve de prudence lors de la pratique d'activités nécessitant une capacité de réaction mentale comme la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines lourdes, particulièrement lorsque les doses sont en cours d'ajustement ou lorsque d'autres médicaments agissant sur le SNC sont ajoutés au schéma thérapeutique. Des agents dépressifs concomitants, comme les autres opioïdes, les phénothiazines, l'alcool, les sédatifs, les somnifères ou les autres dépressifs du SNC, peuvent intensifier cette déficience. Les patients qui utilisent **BuTrans** ne doivent ni conduire, ni faire fonctionner des machines dangereuses, à moins qu'ils ne tolèrent bien les effets du médicament.

## **Dépression respiratoire**

Comme c'est le cas avec les autres opioïdes puissants, une dépression respiratoire significative sur le plan clinique peut survenir chez les patients qui reçoivent de la buprénorphine. On a signalé certains cas de décès dus à la dépression respiratoire, en particulier lorsque des toxicomanes ont détourné l'utilisation de la buprénorphine en se l'administrant par voie intraveineuse, généralement en association avec des benzodiazépines, ou lors de l'administration concomitante de buprénorphine et d'autres dépressifs comme l'alcool ou d'autres opioïdes. Les opioïdes, dont la buprénorphine, doivent être administrés avec prudence aux patients souffrant de troubles respiratoires (par exemple, bronchopneumopathie chronique obstructive, cœur pulmonaire, baisse de la réserve respiratoire, hypoxie, hypercapnie ou dépression respiratoire

préexistante) et aux patients âgés et fragilisés. On conseille une prudence particulière si **BuTrans** doit être administré à des patients prenant ou ayant récemment pris des médicaments entraînant des effets déprimeurs sur le SNC ou une dépression respiratoire.

**EN CAS DE SURDOSE, LA PREMIÈRE CHOSE À FAIRE EST DE RÉTABLIR UNE VENTILATION SUFFISANTE AVEC ASSISTANCE MÉCANIQUE SI NÉCESSAIRE. IL EST POSSIBLE QUE LA NALOXONE NE SOIT PAS EFFICACE POUR NEUTRALISER UNE DÉPRESSION RESPIRATOIRE PROVOQUÉE PAR LA BUPRÉNORPHINE (voir la section SURDOSAGE).**

Les patients commençant un traitement par les agonistes opioïdes, et plus particulièrement les patients âgés et fragilisés, courent un risque de dépression respiratoire. La dépression respiratoire survient généralement suite à l'administration de doses initiales importantes chez des patients ne tolérant pas le médicament ou lorsque les opioïdes sont associés à d'autres produits entraînant une dépression respiratoire.

Bien que **BuTrans** soit un agoniste opioïde partiel, la buprénorphine peut provoquer une hypoventilation à des doses analgésiques, en particulier chez les patients atteints d'affections pulmonaires sous-jacentes ou recevant des doses habituelles d'opioïdes ou d'autres médicaments agissant sur le SNC associés à une hypoventilation en supplément de **BuTrans** (voir la partie concernant l'administration concomitante de médicaments agissant sur le SNC dans la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les effets comparatifs de **BuTrans** n'ont pas été évalués mais lors des essais cliniques (doses de **BuTrans** pouvant atteindre 40 mcg/h), une insuffisance respiratoire a été signalée comme effet indésirable rare (c'est-à-dire, incidence <0,1 % mais au moins présent chez plus d'un patient [voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**]).

Si **BuTrans** provoque une dépression respiratoire, celle-ci peut persister après le retrait du timbre. Les patients atteints d'hypoventilation doivent rester en observation pendant plusieurs heures et jusqu'à ce que leur fréquence respiratoire revienne à la normale.

Chez les patients présentant une dépression respiratoire, les mesures de soins intensifs standards doivent être suivies d'un traitement symptomatique (voir la section **SURDOSAGE**).

#### **Administration aux patients atteints de maladies pulmonaires chroniques :**

La buprénorphine doit être administrée avec prudence aux patients atteints de maladies pulmonaires chroniques, aux patients présentant une baisse de la réserve respiratoire et aux autres patients dont la respiration pourrait être altérée. Les doses analgésiques normales d'opioïdes peuvent également réduire la pulsion respiratoire de ce type de patients jusqu'à l'insuffisance respiratoire.

#### **Renseignements sur les conseils à donner aux patients**

La boîte de timbres **BuTrans** remise au patient contient une fiche de renseignements.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent les timbres **BuTrans** :

1. Les patients doivent savoir que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris des enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire fatales.
2. Les patients doivent savoir que les timbres **BuTrans** contiennent de la buprénorphine, un analgésique opioïde.
3. Les patients doivent savoir que chaque timbre **BuTrans** doit être porté en continu pendant sept jours. Après 7 jours, l'ancien timbre doit être retiré avant d'en appliquer un nouveau.
4. Les patients doivent savoir qu'il est important de porter un seul timbre à la fois, à moins qu'une dose de 15 mcg/h soit prescrite, nécessitant l'utilisation simultanée de deux timbres. (un timbre de 10 mcg/h et un timbre de 5 mcg/h).
5. Les patients doivent savoir que les sites d'application doivent être différents chaque fois que le timbre est remplacé. Il faut attendre trois semaines avant de pouvoir réutiliser le même site d'application afin d'éviter les irritations cutanées et de réduire les risques d'accélération de l'absorption du médicament. Si, après 3 semaines, les patients réutilisent un site d'application, ils doivent varier dans la mesure du possible la zone de peau utilisée dans le site.
6. Les patients doivent savoir que les timbres **BuTrans** doivent être appliqués sur une peau parfaitement saine, non irritée et non irradiée et sur une surface plane comme le haut de la poitrine, le haut du dos, le côté de la poitrine ou l'extérieur du bras. En outre, les patients doivent savoir ce qui suit :
  - Si BuTrans fait partie d'une stratégie globale de prise en charge adéquate de la douleur chez les patients atteints de déficience cognitive, il convient de prendre en compte la possibilité que chaque patient retire le(s) timbre(s) et les mettent à la bouche ou les collent sur quelqu'un d'autre lorsque l'on recommande de changer les sites d'application;
  - Les poils présents sur le site d'application doivent être coupés (et non rasés) avant l'application du timbre;
  - Si le site d'application de **BuTrans** doit être nettoyé avant l'application du timbre, n'utilisez que de l'eau claire;
  - Appliquez le timbre sur une peau parfaitement sèche;
  - N'utilisez pas de savon, d'huile, de lotion, d'alcool ou autre produit pouvant irriter la peau ou altérer ses propriétés.
7. Les patients doivent savoir que, une fois l'emballage hermétique et la couche protectrice retirés, **BuTrans** doit être appliqué immédiatement.

En outre, les patients doivent savoir ce qui suit :

  - Le timbre **BuTrans** ne doit pas être utilisé si l'emballage hermétique est déchiré ou s'il a été modifié, coupé ou endommagé de quelque façon que ce soit avant l'application. Le timbre transdermique doit être maintenu fermement en place avec la paume de la main pendant trente secondes pour s'assurer que le contact avec la peau est complet, en particulier sur les bords;
  - Le timbre ne doit **pas** être plié.

8. Les patients doivent savoir que, pendant toute la durée d'utilisation du timbre, ils doivent éviter d'exposer le site d'application de **BuTrans** à des sources de chaleur externes directes, comme :
  - des coussins chauffants;
  - des couvertures électriques;
  - des lampes à rayons infrarouges;
  - des saunas;
  - des cuves thermales;
  - des matelas à eau chauffants.
9. Les patients doivent savoir qu'il est possible que la température joue un rôle dans l'augmentation de la libération de la buprénorphine contenue dans le timbre ce qui pourrait entraîner une surdose de buprénorphine. Si les patients sont atteints d'une forte fièvre pendant l'utilisation du timbre, ils doivent prendre contact avec leur médecin.
10. Les patients doivent savoir que, s'ils rencontrent des problèmes d'adhérence du timbre **BuTrans**, ils peuvent en coller les bords avec du ruban adhésif médical.
11. Les patients doivent savoir que, si le timbre se décolle avant les sept jours d'utilisation prévus, un nouveau timbre peut être appliqué sur une zone de peau différente.
12. Les patients doivent savoir que, lorsqu'ils n'ont plus besoin de **BuTrans** (usagé ou inutilisé), ils doivent plier le timbre (de sorte que la face adhésive adhère à elle-même), le jeter dans les toilettes puis tirer immédiatement la chasse d'eau, ou consulter un pharmacien au sujet des autres moyens de jeter le produit.
13. Les patients doivent savoir que, si la couche adhésive du médicament entre accidentellement en contact avec une zone de peau autre que le site d'application prévu, la zone en question doit être nettoyée à l'eau claire uniquement, l'utilisation de savon, d'alcool ou d'autres produits chimiques pouvant augmenter la capacité de la buprénorphine à traverser la peau.
14. Les patients doivent savoir que la dose de **BuTrans** ne doit JAMAIS être ajustée sans en informer le professionnel de la santé qui a prescrit le traitement.
15. Les patients doivent être avertis que **BuTrans** peut causer une déficience des capacités physiques et mentales nécessaires pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (par exemple, la conduite d'un véhicule et l'utilisation d'une machine).
16. Les patients doivent savoir que, lorsqu'ils commencent leur traitement par **BuTrans** ou lorsque leur dose est en cours d'ajustement, ils doivent s'abstenir de pratiquer des activités potentiellement dangereuses jusqu'à ce qu'il soit établi qu'ils n'ont subi aucun effet indésirable.
17. Les patients doivent savoir que **BuTrans** ne doit pas être associé à l'alcool ou à d'autres produits à action centrale, comme : les somnifères, les tranquillisants, les sédatifs et les hypnotiques car d'autres effets dangereux pourraient se produire et entraîner des lésions graves ou la mort.
18. Les patients doivent être avertis que, s'ils associent ou prévoient d'associer d'autres médicaments à **BuTrans**, ils doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien.

19. Les patients doivent être informés du risque de constipation grave.
20. Les patients doivent être avertis que, s'ils sont traités par **BuTrans** et si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de **BuTrans** plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage. Les symptômes de sevrage sont généralement moins intenses que ceux observés avec des agonistes complets. Ils apparaissent au bout de deux jours et peuvent durer jusqu'à deux semaines.
21. Les patients doivent savoir que **BuTrans** contient de la buprénorphine, une substance pouvant entraîner une surconsommation.
22. Les patients, les membres de leur famille et les professionnels de la santé doivent être avertis qu'ils doivent protéger **BuTrans** du vol ou de l'utilisation abusive au travail ou à la maison.
23. Les patients doivent savoir que **BuTrans** ne doit jamais être donné à des personnes autres que celle à qui il a été prescrit en raison du risque de décès ou d'autres problèmes médicaux graves encouru par la personne à laquelle le médicament n'était pas destiné.
24. Les patients doivent savoir qu'ils doivent conserver **BuTrans** dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants en raison du risque de **dépression respiratoire fatale**.
25. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer qui tombent enceintes ou prévoient de tomber enceintes de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à utiliser **BuTrans**.
26. Les patients doivent savoir que, si le timbre se détache et se colle accidentellement sur la peau d'une autre personne, ils doivent immédiatement le retirer, nettoyer la zone exposée à l'eau (et ne pas utiliser de savon, d'alcool ou d'autres produits chimiques car ces produits peuvent augmenter la capacité de la buprénorphine à traverser la peau) et consulter immédiatement un médecin pour la personne qui a été exposée accidentellement.

### **Populations spéciales**

#### **Groupes spéciaux à risque :**

L'utilisation de **BuTrans**, comme c'est le cas avec tous les analgésiques opioïdes, est associée à une augmentation des risques potentiels. Ce médicament doit toujours être utilisé avec prudence dans les cas suivants : insuffisance corticosurrénale (par exemple, maladie d'Addison); dépression du SNC ou coma; patients fragilisés à haut risque; myxœdème ou hypothyroïdie; hypertrophie prostatique ou rétrécissement de l'urètre et psychose toxique.

L'administration de buprénorphine, comme celle des autres analgésiques opioïdes, peut masquer le diagnostic ou le tableau clinique des patients atteints de troubles abdominaux aigus. La buprénorphine peut aggraver les convulsions chez les patients atteints de troubles convulsifs, et peut provoquer ou aggraver les crises dans certains tableaux cliniques.

#### **Femmes enceintes :**

Il n'existe aucune donnée quant à l'utilisation de **BuTrans** chez les femmes enceintes. Les études conduites sur des rongeurs avec certaines opioïdes, dont la buprénorphine, ont indiqué des effets

embryotoxiques possibles. Chez l'homme, on ignore si la buprénorphine peut causer des dommages au fœtus lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse ou si elle peut affecter le potentiel reproductif. Vers la fin de la grossesse, l'administration de fortes doses de buprénorphine par voie orale peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né même après une courte période d'administration. Une administration prolongée de buprénorphine pendant les trois derniers mois de la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. La buprénorphine traverse la barrière placentaire et a été détectée dans le sang, l'urine et le méconium d'un nouveau-né. **BuTrans** ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyen de contraception efficace (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### **Travail et accouchement :**

L'innocuité de **BuTrans** administré pendant le travail et l'accouchement n'a pas été établie.

#### **Femmes qui allaitent :**

La buprénorphine a été détectée en faibles concentrations dans le lait maternel; par conséquent, les femmes traitées par **BuTrans** ne doivent pas allaiter ou les femmes qui allaitent doivent éviter d'utiliser **BuTrans** pendant l'allaitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### **Sexe :**

On n'a décelé aucune différence de concentrations plasmatiques de buprénorphine entre les hommes et les femmes traités par **BuTrans** (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Le profil pharmacocinétique de **BuTrans** est similaire chez les sujets âgés en bonne santé et chez les sujets adultes plus jeunes en bonne santé. Chez les sujets âgés, les concentrations plasmatiques de buprénorphine tendaient à être plus élevées juste après le retrait de **BuTrans**. Lors d'une étude pharmacocinétique sur des volontaires en bonne santé, les concentrations plasmatiques moyennes de 88,11 pg/ml, à l'état stationnaire, au moment du retrait du timbre, ont atteint un pic de 90,77 pg/ml une heure après le retrait du timbre chez les adultes plus jeunes (n=12). Trois heures après le retrait du timbre, les concentrations plasmatiques moyennes sont repassées en dessous de 88,11 pg/ml (c'est-à-dire 73,76 pg/ml). Chez les sujets âgés en bonne santé (n=12), les concentrations plasmatiques moyennes de 90,68 pg/ml lors du retrait du timbre ont atteint un pic de 99,56 pg/ml 12 heures après le retrait du timbre. Dix-huit heures après le retrait du timbre, les concentrations plasmatiques moyennes sont repassées en dessous de 90,68 pg/ml (c'est-à-dire 84,18 pg/ml) chez les sujets âgés en bonne santé. Par la suite, les deux groupes ont éliminé la buprénorphine à des vitesses similaires.

Lors d'une étude d'innocuité évaluant le schéma d'augmentation des doses recommandé, la pharmacocinétique était similaire chez les sujets âgés en bonne santé et chez les sujets adultes plus jeunes en bonne santé.

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

**BuTrans** n'a pas été étudié chez les enfants, et son administration n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de **BuTrans** chez les enfants n'ont pas été établies.

### **Insuffisance rénale :**

Une étude pharmacocinétique a montré que les paramètres pharmacocinétiques de la buprénorphine étaient similaires chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et chez les adultes non atteints. Cette étude a confirmé, avec l'administration de doses multiples, que l'accumulation des métabolites de la buprénorphine ne réduisait pas la clairance de la molécule mère lors d'une administration chronique. Par conséquent, aucun ajustement particulier de la dose de buprénorphine n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### **Insuffisance hépatique :**

Lors d'une étude pharmacocinétique au cours de laquelle la buprénorphine a été administrée par voie intraveineuse, on n'a décelé aucune différence de clairance de la buprénorphine entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et les sujets adultes non atteints. Ces données indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie lorsque **BuTrans** est administré à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave peuvent accumuler la buprénorphine pendant le traitement par **BuTrans**. Un autre traitement doit être envisagé et **BuTrans** ne doit pas être administré à ce type de patients.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables graves pouvant être associés à un traitement par **BuTrans**<sup>®</sup> (timbre transdermique de buprénorphine) dans le contexte d'une utilisation clinique sont identiques à ceux observés avec les autres analgésiques opioïdes, notamment la dépression respiratoire (en particulier lorsqu'il est associé à d'autres dépresseurs du SNC) et l'hypotension. Il convient de faire preuve de prudence lorsque **BuTrans** est administré à des patients prenant des benzodiazépines ou d'autres produits agissant sur le SNC.

Les effets indésirables observés au début du traitement par **BuTrans** lors des études cliniques sont identiques à ceux fréquemment observés avec les autres analgésiques opioïdes (nausées, vomissements, étourdissements, somnolence, constipation, prurit et sécheresse buccale). La fréquence de ces événements dépend de la dose administrée, du tableau clinique, du degré de tolérance des opioïdes du patient et des facteurs spécifiques à la personne. Ils doivent être prévus et pris en charge lors du traitement par les analgésiques opioïdes.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de six essais cliniques de détermination posologique randomisés, à contrôle placebo, conduits sur **BuTrans** étaient : anorexie, érythème au site d'application, réactions au site d'application, asthénie, constipation, étourdissements, sécheresse buccale, maux de tête, hyperhidrose, insomnie, nausées, somnolence et vomissements. Les effets indésirables liés à l'activité agoniste opioïde tendent à diminuer avec le temps, à l'exception de la constipation.

Un résumé des effets indésirables survenus à un taux d'incidence d'au moins 1 % lors des essais cliniques de détermination posologique randomisés, en groupes parallèles, à contrôle placebo,

figure dans le **tableau n°1**. Un résumé des effets indésirables survenus à un taux d'incidence d'au moins 1 % lors des essais cliniques de détermination posologique randomisés, de type croisé, à contrôle placebo, figure dans le **tableau n° 2**. Un résumé des effets indésirables survenus à un taux d'incidence d'au moins 1 % lors d'un essai clinique conduit sur des patients tolérant et réagissant à un timbre **BuTrans** (5 à 20 mcg/h) pendant une phase de préinclusion de trois semaines maximum avant la randomisation figure dans le **tableau n°3**. Les tableaux contiennent tous les effets qui sont survenus plus fréquemment avec le traitement actif qu'avec le placebo, qu'ils soient considérés par l'expert clinique comme étant liés au médicament à l'étude ou non. Un résumé des effets indésirables moins fréquemment observés lors des essais cliniques figure après ces tableaux.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés ne reflètent pas nécessairement la réalité; il ne faut pas non plus les comparer aux taux observés aux cours d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables observés au cours des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables liés à un médicament et les taux approximatifs.*

Les fréquences des effets indésirables indiquées représentent la proportion de personnes sous traitement chez qui un effet indésirable est apparu au moins une fois, sans tenir compte de son imputabilité au traitement ou non. Un effet a été considéré comme apparaissant sous traitement s'il est survenu pour la première fois ou s'est aggravé pendant l'administration du traitement par rapport aux valeurs de départ.

**TABLEAU N° 1**  
**Effets indésirables survenus à un taux d'incidence d'au moins 1 %**  
**lors des essais cliniques de détermination posologique en groupes parallèles**  
**(BP96-0604, BP99-0203, BP98-1201, BUP3002)**

<b>CSO</b> <b>Terme recommandé par le MedDRA</b>	<b>BuTrans</b> <b>(n = 392)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 261)</b>
<b>Troubles de l'oreille et de la cochlée</b>		
Acouphène	1,3	0,4
<b>Troubles oculaires</b>		
Vision floue	1,5	0,4
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Constipation	13,5	5,4
Diarrhée	3,1	1,9
Sécheresse buccale	7,1	1,5
Nausées	22,7	7,7
Maux d'estomac	2,0	1,1
Vomissements	11,2	1,5

<b>CSO</b> <b>Terme recommandé par le MedDRA</b>	<b>BuTrans</b> <b>(n = 392)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 261)</b>
<b>Troubles d'ordre général et troubles au site d'administration</b>		
Érythème au site d'application	7,1	1,5
Douleur au site d'application	1,5	0,8
Prurit au site d'application	15,1	11,9
Vésicules au site d'application	1,0	0,0
Asthénie	1,3	1,1
Fatigue	5,1	1,1
Douleur	1,5	1,5
Œdème périphérique	7,4	3,4
Pyrexie	1,5	0,4
<b>Infections et infestations</b>		
Grippe	1,3	0,4
Sinusite	1,0	0,4
Infection urinaire	2,6	2,3
<b>Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales</b>		
Chute	3,8	1,5
Lacération de la peau	1,3	1,1
<b>Investigations</b>		
Augmentation de la pression artérielle	1,0	0,4
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	2,0	0,8
<b>Troubles musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	2,0	1,9
Douleur dorsale	2,6	1,5
Enflure des articulations	2,6	0,8
Spasmes musculaires	1,3	0,8
Faiblesse musculaire	1,0	0,4
Douleurs dans les extrémités	2,8	2,3
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	16,3	7,7
Céphalée	16,1	11,5
Hypoesthésie	2,3	0,8
Migraine	1,0	0,8
Paresthésie	2,0	0,8
Tremblements	2,0	0,4
Somnolence	13,5	4,6

<b>CSO</b> <b>Terme recommandé par le MedDRA</b>	<b>BuTrans</b> <b>(n = 392)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 261)</b>
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Agitation	1,0	0,0
Anxiété	1,8	0,8
Dépression	1,3	0,8
Désorientation	1,0	0,4
Insomnie	2,8	1,9
Nervosité	1,0	0,4
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	1,3	0,4
Dyspnée	2,8	1,1
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Hyperhidrose	4,3	1,1
Prurit	4,1	0,8
Prurit généralisé	1,5	0,8
Éruption cutanée	2,0	1,1

**TABLEAU N° 2**  
**Effets indésirables survenus à un taux d'incidence d'au moins 1 %**  
**lors des essais cliniques de détermination posologique de type croisé**  
**(020-006 et 020-007)**

<b>CSO</b> <b>Terme recommandé par le MedDRA</b>	<b>BuTrans</b> <b>(n = 146)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 133)</b>
<b>Troubles cardiaques</b>		
Palpitations	3,4	0,8
<b>Troubles de l'oreille et de la cochlée</b>		
Acouphène	1,4	0,0
Vertige	1,4	0,0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale supérieure	3,4	2,3
Constipation	21,9	13,5
Sécheresse buccale	10,3	1,5
Reflux gastro-œsophagien pathologique	1,4	0,0
Nausées	45,9	18,0
Vomissements	18,5	4,5

<b>CSO</b> <b>Terme recommandé par le MedDRA</b>	<b>BuTrans</b> <b>(n = 146)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 133)</b>
<b>Troubles d'ordre général et troubles au site d'administration</b>		
Ecchymose au site d'application	1,4	0,0
Douleur au site d'application	2,1	1,5
Prurit au site d'application	25,3	24,8
Éruption cutanée au site d'application	3,4	3,0
Asthénie	12,3	8,3
Fatigue	9,6	3,0
Affection pseudo-grippale	2,1	0,0
Cœdème périphérique	8,9	0,8
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Urticaire	1,4	0,0
<b>Infections et infestations</b>		
Grippe	2,1	1,5
Infection urinaire	2,1	0,8
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	13,0	11,3
<b>Troubles musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif</b>		
Raideur musculosquelettique	1,4	0,8
Myalgie	2,1	0,0
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	27,4	6,0
Céphalée	11,6	6,0
Migraine	2,7	1,5
Paresthésie	1,4	0,8
Somnolence	24,0	6,0
Tremblements	4,1	2,3
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Agitation	2,7	1,5
Anxiété	2,1	0,8
Cauchemars	1,4	0,8
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Érythème	1,4	0,0
Hyperhidrose	16,4	9,0
Prurit	1,4	0,8
<b>Interventions chirurgicales et procédures médicales</b>		
Intervention endodontique	1,4	0,0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffées de chaleur	4,1	1,5

**TABLEAU N° 3**  
**Effets indésirables survenus à un taux d'incidence d'au moins 1 %**  
**chez des patients tolérant et réagissant à un timbre BuTrans (5 à 20 mcg/h)**  
**pendant une phase de préinclusion de trois semaines maximum, avant la randomisation**  
**(Étude BUP3012)**

<b>CSO</b>	<b>BuTrans</b>	<b>Placebo</b>
<b>Terme recommandé par le MedDRA</b>	<b>(n = 164)</b>	<b>(n = 162)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	1,2	0,0
Constipation	7,1	5,2
Diarrhée	1,5	1,5
Sécheresse buccale	2,8	2,1
Nausées	8,9	8,9
Vomissements	2,1	0,9
<b>Troubles d'ordre général et troubles au site d'administration</b>		
Érythème au site d'application	3,1	1,5
Prurit au site d'application	4,6	3,4
Éruption cutanée au site d'application	2,1	0,6
Fatigue	2,5	1,5
Œdème périphérique	3,4	0,6
<b>Infections et infestations</b>		
Infection urinaire	1,2	0,3
<b>Troubles musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif</b>		
Douleur dorsale	2,5	2,1
Douleurs dans les extrémités	1,2	1,2
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	6,1	3,7
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Anxiété	1,2	0,3

Lors d'essais cliniques comparant **BuTrans** à des témoins actifs, les effets attendus des opioïdes (nausées, vomissements, sécheresse buccale, prurit, étourdissements, somnolence), au début du traitement chez des personnes ne tolérant pas les opioïdes, ont atteint leur maximum un à deux jours après l'application de **BuTrans** et se sont généralement atténués après une utilisation prolongée.

#### **Effets indésirables moins fréquemment observés lors des essais cliniques**

Les experts cliniques ont consigné les effets indésirables associés à l'exposition en utilisant la terminologie de leur choix. Par conséquent, il est impossible de fournir une estimation explicite de la proportion de personnes chez lesquelles les effets indésirables sont apparus sans classer les

effets indésirables de même type dans un nombre plus petit de catégories d'événements standardisées.

Les effets indésirables signalés ont été classés selon le Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 10.0.

Les événements énumérés ci-après présentent les effets indésirables apparus sous traitement pendant le programme de développement clinique de la buprénorphine, chez 5 561 patients au total, lors d'essais cliniques de phase III contrôlés et ouverts. Les événements énumérés dans les **tableaux n° 1 à 3** sont exclus de cette liste.

Soulignons que, bien que les événements signalés soient apparus pendant le traitement à la buprénorphine, ils n'en résultent pas forcément. Les événements sont classés par systèmes et appareils de l'organisme et énumérés selon les critères suivants : fréquent : effets indésirables apparus une ou plusieurs fois chez au moins 1 patient sur 100; peu fréquent : effets indésirables apparus chez moins de 1 patient sur 100 mais chez au moins 1 patient sur 1000; et rare : effets indésirables apparus chez moins de 1 patient sur 1 000 mais chez plus de 1 patient.

#### **Troubles sanguins et du système lymphatique :**

*Peu fréquent* : adénopathie, anémie.

*Rare* : leucocytose.

#### **Troubles cardiaques :**

*Peu fréquent* : angine de poitrine, bradycardie, fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, tachycardie.

*Rare* : syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde aigu, angine instable, arythmie, bloc de branche gauche, bradycardie sinusale, cardiomégalie, coronaropathie, extrasystoles, extrasystoles supra-ventriculaires, extrasystoles ventriculaires, palpitations, premier degré du bloc auriculo-ventriculaire.

#### **Troubles de l'oreille et de la cochlée :**

*Peu fréquent* : obstruction du conduit auditif par du cérumen, otalgie.

*Rare* : épanchement de l'oreille moyenne, gêne aux oreilles, hyperémie de la membrane tympanique, otorrhée, hémorragie de l'oreille, troubles de l'oreille interne.

#### **Troubles endocriniens :**

*Rare* : hyperthyroïdie, hypothyroïdie.

#### **Troubles oculaires :**

*Peu fréquent* : cataracte, conjonctivite, gonflement des yeux, prurit oculaire, sécheresse oculaire, vision floue.

*Rare* : asthénopie, augmentation du larmoiement, blépharospasme, diplopie, douleurs oculaires, hémorragie conjonctivale, hyperémie oculaire, irritation des paupières, irritation oculaire, myopie, myosis, opacité du cristallin, photopsie, réduction de l'acuité visuelle, troubles de la vue, trouble oculaire.

**Troubles gastro-intestinaux :**

*Fréquent* : dyspepsie.

*Peu fréquent* : ballonnement abdominal, caries, douleur abdominale inférieure, douleurs buccales, dysphagie, flatulences, gastrite, gêne abdominale, gonflement des lèvres, hémorragie rectale, hémorroïdes, intoxication alimentaire, maux de dents, polype colique, ulcère gastrique.

*Rare* : abdomen sensible à la palpation, colite, côlon irritable, décoloration des selles, diverticule, douleurs gastro-intestinales, douleurs gingivales, émission de selles sanglantes, éructations, gêne buccale, gonflement de la langue, haut-le-cœur, hématome abdominal, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie hémorroïdaire, hernie abdominale, hernie hiatale, hernie inguinale, hernie ombilicale, hypoesthésie orale, iléus, maladie de Crohn, masse abdominale, occlusion intestinale, pancréatite, paresthésie orale, selles dures, selles fréquentes, spasme œsophagien, stomatite, trouble dentaire, ulcération de la bouche, ulcère gastroduodéal, vésication de la muqueuse buccale.

**Troubles d'ordre général et troubles au site d'administration :**

*Fréquent* : douleur thoracique, irritation au site d'application.

*Peu fréquent* : croûte au site d'application, décoloration au site d'application, dermatite au site d'application, desquamation au site d'application, excoriation au site d'application, frissons, gonflement au site d'application, hausse d'énergie, inflammation au site d'application, irritabilité, malaise, malaise pulmonaire, œdème, œdème au site d'application, papules au site d'application, paresthésie au site d'application, réaction au site d'application, sécheresse au site d'application, sensation de chaleur, sensation d'énervement, sensation étrange, soif, suintement au site d'application, syndrome de sevrage, troubles de la démarche.

*Rare* : amélioration d'une pathologie préexistante, analgésie insuffisante, anesthésie du site d'application, chaleur au site d'application, douleur axillaire, douleur faciale, douleur inflammatoire, faim, gêne, gonflement, gonflement localisé, hernie, hypersensibilité au site d'application, induration au site d'application, inflammation, intolérance à la température, kyste, masse aux extrémités inférieures, mollesse, odeur au site d'application, œdème du visage, œdème généralisé, œdème qui prend le godet, perspiration au site d'application, réponse thérapeutique inattendue, saignement au site d'application, sensation de chaud et froid, sensation de froid, sensation d'oppression, sensation de relâchement, urticaire au site d'application.

**Troubles hépato-biliaires :**

*Rare* : calculs biliaires, cholécystite, cholécystite aiguë, colique biliaire, trouble de la vésicule biliaire.

**Troubles du système immunitaire :**

*Peu fréquent* : allergie saisonnière, hypersensibilité, réaction allergique (y compris une enflure oro-pharyngée et une enflure de la langue).

*Rare* : hypersensibilité médicamenteuse.

**Infections et infestations :**

*Fréquent* : bronchite, rhino-pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures.

*Peu fréquent* : abcès dentaire, angine streptococcique, cellulite, cystite, diverticulite, folliculite, gastro-entérite, gastro-entérite virale, herpès buccal, infection auriculaire, infection dentaire, infection des voies respiratoires inférieures, infection localisée, infection oculaire, infection rénale, infection virale, laryngite, mycose, otite moyenne, pharyngite, pneumonie, pustules au site d'application, zona.

*Rare* : abcès, amygdalite, Candida cutané, candidose buccale, candidose vaginale, cellulite au site d'application, furoncle, herpès, infection au site d'application, infection des plaies, infection des voies respiratoires, infection gingivale, infection Helicobacter, infection staphylococcique, infection vaginale, infection virale des voies respiratoires supérieures, kyste sébacé infecté, labyrinthite, mastoïdite, mycose buccale, mycose cutanée, mycose vulvo-vaginale, onychomycose, ostéomyélite, otite externe, pied d'athlète, pneumonie lobaire, rhinite, sepsie, teigne corporelle, vulvo-vaginite.

### **Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales :**

*Peu fréquent* : accident de la circulation, blessure, brûlure thermique, claquage musculaire, contusion, douleur chirurgicale, entorse articulaire, excoriation, fracture du pied, lésion articulaire, lésion dorsale, lésion d'un membre, luxation articulaire, morsure d'arthropode.

*Rare* : abrasion cornéenne, accident, blessure à la bouche, commotion, corps étranger dans l'œil, coup de soleil, coup du lapin, dent cassée, égratignure, épicondylite, fracture de côtes, fracture de la main, fracture d'os de la face, fracture de la hanche, fracture d'un membre inférieur, fracture d'un membre supérieur, fracture du poignet, lacération, lésion au cou, lésion du ménisque, lésion oculaire, lésion squelettique, morsure, morsure d'animal, piqûre d'arthropode, réaction au site du dispositif médical, rupture de ligaments, traumatisme crânien.

### **Investigations :**

*Peu fréquent* : augmentation de la glycémie, augmentation de la kaliémie, augmentation de la numération leucocytaire, augmentation de la température corporelle, augmentation de l'uricémie, augmentation du taux de créatinine dans le sang, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de triglycérides dans le sang, augmentation du taux d'urée dans le sang, diminution de la kaliémie, diminution du taux d'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux de sodium dans le sang, élévation du rythme cardiaque, glycosurie, perte de poids, prise de poids, souffle cardiaque, test de la fonction hépatique anormal, urines sanglantes.

*Rare* : analyse d'urine anormale, augmentation de la cholestérolémie, augmentation de la numération lymphocytaire, augmentation de la numération plaquettaire, augmentation de la pression artérielle diastolique, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation du taux de bilirubine dans le sang, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, augmentation du taux d'hémoglobine, augmentation du taux de lactico-déshydrogénase dans le sang, augmentation du taux de phosphatase alcaline, bruit respiratoire anormal, correction de l'espace QT de l'électrocardiogramme, détection de Helicobacter pylori, diminution de la fréquence respiratoire, diminution de la glycémie, diminution de la numération d'éosinophiles, diminution de la numération des érythrocytes, diminution de la numération des neutrophiles, diminution de la numération plaquettaire, diminution de la tension artérielle, diminution du débit urinaire, diminution du pH gastrique, diminution du taux de chlorure dans le sang, diminution du taux de gaz carbonique, examen de la prostate anormal, fluctuation de la température corporelle, onde T

de l'électrocardiogramme anormale, présence de corps cétoniques dans les urines, présence de leucocytes dans les urines, présence de l'hormone stimulant la thyroïde dans le sang, protéinurie, rythme cardiaque irrégulier.

#### **Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

*Peu fréquent* : déshydratation, diabète sucré, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypokaliémie, perte d'appétit, rétention d'eau.

*Rare* : augmentation de l'appétit, contrôle insuffisant du diabète sucré, déséquilibre électrolytique, diabète sucré non insulino-dépendant, hyperkaliémie, hyperphagie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypoglycémie, hyponatrémie, hypovolémie, intolérance au lactose, malnutrition.

#### **Troubles musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif :**

*Fréquent* : douleur au cou, douleur musculosquelettique.

*Peu fréquent* : arthrite, bursite, contraction musculaire, costochondrite, crépitation articulaire, diminution de l'amplitude des mouvements articulaires, douleur à la mâchoire, douleur dans l'aîne, douleur du flanc, douleur osseuse, douleur thoracique musculosquelettique, exostose, ostéoarthrose, protrusion d'un disque intervertébral, raideur articulaire, syndrome de la coiffe des rotateurs, tendinite.

*Rare* : arthropathie, coccydynie, crispation musculaire, doigt à ressort, épanchement articulaire, fasciite plantaire, fibromyalgie, gêne musculosquelettique, kyste synovial, oignon, ostéoporose, périarthrite, polyarthrite rhumatoïde, sensation de lourdeur, sténose lombaire, trouble musculosquelettique.

#### **Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) :**

*Rare* : cancer de la peau, carcinome basocellulaire, lipome, néoplasme bénin du sein.

#### **Troubles du système nerveux :**

*Peu fréquent* : accès ischémiques transitoires, affaiblissement de la mémoire, affaiblissement mental, amnésie, céphalée due à la sinusite, céphalée de tension, coordination anormale, dysarthrie, dysgueusie, léthargie, neuropathie périphérique, perturbation de l'attention, sciatique, sédation, sensation de brûlure, syncope, syndrome du canal carpien, trouble de l'équilibre.

*Rare* : accident vasculaire cérébral, agueusie, baisse du niveau de conscience, compression nerveuse, convulsion, fourmillement, hémorragie sous-arachnoïdienne, hyperesthésie, hypersomnie, hyporéflexie, mauvaise qualité de sommeil, neuropathie, névralgie, paralysie faciale, présyncope, sténose carotidienne, syndrome des jambes sans repos, vertige postural.

#### **Troubles psychiatriques :**

*Peu fréquent* : attaques de panique, dépersonnalisation, diminution de la libido, état de confusion, hallucination, humeur dépressive, humeur euphorique, rêves étranges, sautes d'humeur.

*Rare* : labilité, abattement, agitation, anorgasmie, changement d'humeur, délire, dépendance à la nicotine, dépression majeure, insomnie du début de la nuit, paranoïa, pensées anormales, perte de libido, pleurs, stress, tension, tic, trouble anxieux, troubles du sommeil, trouble psychotique.

**Troubles rénaux et urinaires :**

*Peu fréquent* : dysurie, hématurie, lithiase rénale, miction difficile, miction impérieuse, pollakiurie, rétention d'urine.

*Rare* : chromaturie, diminution de la fréquence des mictions, douleur rénale, incontinence, incontinence urinaire, insuffisance prérénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, kyste du rein, nycturie, polyurie, protéinurie élevée, spasme de la vessie.

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :**

*Peu fréquent* : dysérection, dysménorrhée, masse dans le sein.

*Rare* : aspermatisme, douleur mammaire, douleur pelvienne, dysfonction sexuelle, écoulement mammaire, écoulement vaginal, éjaculation tardive, éruption cutanée génitale, hémorragie vaginale, hyperplasie prostatique bénigne, menstruation irrégulière, métrorragie, priapisme, prostatite, tension mammaire, trouble de la prostate, trouble de l'éjaculation.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

*Fréquent* : douleur pharyngo-laryngienne.

*Peu fréquent* : asthme, bâillements, congestion des sinus, congestion des voies respiratoires, congestion des voies respiratoires supérieures, congestion des sinus, épistaxis, éternuements, hoquet, hyperventilation, hypoxie, maladie pulmonaire obstructive chronique, respiration sifflante, rhinite allergique, rhinorrhée, trouble respiratoire.

*Rare* : bronchospasme, dysphonie, dyspnée d'effort, écoulement post-nasal, embolie pulmonaire, emphysème, épanchement pleural, érythème pharyngien, gêne nasale, gorge sèche, gorge serrée, hypersécrétion des sinus de la face, hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance respiratoire, œdème pulmonaire, râles, ronchus, sécheresse nasale, sensation de constriction du pharynx, sinusite allergique, toux productive, trouble des sinus.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :**

*Peu fréquent* : acné, alopecie, dermatite, eczéma, eczéma allergique, eczéma de contact, éruption cutanée généralisée, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, gonflement du visage, irritation cutanée, lésion cutanée, psoriasis, éruption érythémateuse, sécheresse cutanée, sueur froide, sueurs nocturnes, vésicule.

*Rare* : décoloration cutanée, desquamation de la peau, ecchymose, érythème calorique, éruption maculaire, escarre de décubitus, horripilation, hyperkératose, hypoesthésie faciale, kyste dermique, miliaire, œdème de Quincke, ongle incarné, pétéchies, sensation de brûlure, ulcère cutané.

*Très rare* : pustules, vésicules.

**Conditions sociales :**

*Peu fréquent* : pharmacodépendant.

*Rare* : ménopause.

**Interventions chirurgicales et procédures médicales :**

*Rare* : arthroplastie du genou, extraction dentaire, réparation dentaire.

### **Troubles vasculaires :**

*Fréquent* : hypertension, vasodilatation.

*Peu fréquent* : bouffées vasomotrices, hématome, hypotension.

*Rare* : anévrisme de l'aorte, crise d'hypertension, hypotension orthostatique, pâleur, thrombose veineuse profonde, varice.

### **Effets indésirables du médicament observés après le lancement sur le marché**

Aucun autre effet indésirable (fréquence  $\geq 1$  %) du traitement par **BuTrans** n'a été signalé après le lancement sur le marché.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

#### **Effets additifs des autres dépresseurs du SNC :**

**BuTrans**<sup>®</sup> (timbre transdermique de buprénorphine) doit être administré avec prudence aux patients qui prennent simultanément d'autres dépresseurs du SNC ou d'autres médicaments pouvant provoquer une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde ou susceptibles d'entraîner un coma. Ces produits comprennent l'alcool, les antihistaminiques, les antipsychotiques, les anxiolytiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les antiémétiques à action centrale, la clonidine et les substances apparentées, les anesthésiques généraux, les neuroleptiques, les autres dérivés d'opioïdes (analgésiques et antitussifs), les phénothiazines et les sédatifs ou hypnotiques. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est prévue, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits doit être envisagée et les patients doivent être attentivement suivis (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques – Interaction avec d'autres dépresseurs du système nerveux central**). Les patients doivent également être avertis que ces associations augmentent la dépression du système nerveux central et que la conduite de véhicules et l'utilisation de machines peuvent devenir dangereuses (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Déficience psychomotrice**).

### **Interactions médicamenteuses entre médicaments**

#### **Inhibiteurs du CYP3A4 :**

La buprénorphine est principalement métabolisée par glycoconjuguaison, et dans une moindre mesure (environ 30 %) par le CYP3A4. L'association d'inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., ritonavir, kétoconazole, itraconazole, triacétololéandomycine, clarithromycine, nelfinavir, néfazodone, vérapamil, diltiazem, amiodarone, amprénavir, fosamprénavir, aprépitant, fluconazole, érythromycine et jus de pamplemousse) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine accompagnée d'une augmentation de la toxicité liée à la dose, pouvant provoquer, notamment, une dépression respiratoire fatale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4**). L'interaction entre la buprénorphine et les inducteurs de l'enzyme CYP3A4 n'a pas été étudiée. L'administration concomitante de **BuTrans** et d'inducteurs d'enzymes (par exemple, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et rifampicine) pourrait entraîner une augmentation de la clairance qui réduirait l'efficacité du médicament.

**Inhibiteurs de la MAO :**

Les IMAO intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. La buprénorphine est contre-indiquée chez les patients recevant des IMAO ou qui les ont utilisés dans les quatorze jours (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Warfarine :**

On constate une élévation potentielle de l'IRN chez les patients qui prennent simultanément de la warfarine et de la buprénorphine.

**Anesthésiques :**

Les diminutions de la circulation sanguine du foie provoquées par certains anesthésiques généraux (p. ex., halothane) et par d'autres médicaments peuvent entraîner une chute du taux d'élimination hépatique de la buprénorphine.

**Flunitrazépam :**

Des décès ont été signalés chez les toxicomanes lorsque la buprénorphine a été associée au flunitrazépam. Cette interaction médicamenteuse fâcheuse ne peut pas s'expliquer par une interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre médicaments. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de buprénorphine et de flunitrazépam. En outre, une diminution des doses de l'un ou des deux médicaments doit être envisagée.

**Interactions entre le médicament et les produits à base de plantes médicinales**

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

**Interactions entre le médicament et les tests en laboratoire**

Les interactions avec les tests en laboratoire n'ont pas été établies.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION****Généralités**

**BuTrans<sup>®</sup>** (timbre transdermique de buprénorphine) ne doit être prescrit que par des personnes ayant une bonne connaissance de l'administration continue d'opioïdes puissants, de la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour traiter la douleur, et de la détection et de la prise en charge de la dépression respiratoire comprenant, notamment de l'utilisation d'antagonistes opioïdes.

**Facteurs à prendre en considération en matière de posologie**

**BuTrans** permet une libération continue de buprénorphine à travers la peau sur une période de sept jours par timbre, dans le contexte de la prise en charge des douleurs persistantes d'intensité modérée. **BuTrans** peut être utilisé aussi bien chez des patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes que chez des patients ayant déjà reçu des analgésiques à prendre au besoin lorsque les analgésiques ne suffisent plus et qu'une administration continue d'analgésiques opioïdes est nécessaire.

Les doses de **BuTrans** doivent être individualisées selon l'état de chaque patient et doivent être évaluées à intervalles réguliers après l'application. Un dosage optimal adapté au soulagement de la douleur du patient doit viser une administration régulière de la plus faible dose possible de **BuTrans** permettant d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires tolérables. La posologie doit être individualisée en fonction de la réaction et de la tolérance de chaque patient. Lors de la détermination de la dose appropriée, un facteur important doit être pris en considération : le degré de tolérance connue des opioïdes (voir la section **Conversion à partir d'opioïdes ou d'associations opioïdes/non opioïdes à proportion fixe**). Chez les personnes âgées et les autres groupes mentionnés à la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, on conseille de démarrer avec le dosage de **BuTrans** le plus faible et d'adapter la posologie.

Le timbre doit être porté pendant sept jours en continu avant d'être échangé contre un nouveau timbre de même dosage. Une nouvelle zone de peau doit être choisie pour accueillir le nouveau timbre. Après le retrait du timbre, il faut attendre trois semaines pour pouvoir réutiliser la même zone. Si, après au moins 3 semaines, les patients réutilisent un site d'application, ils doivent utiliser dans la mesure du possible une zone de peau différente (**voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR – UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT – Site d'application de BuTrans**).

**BuTrans** ne doit pas être utilisé chez les personnes pesant moins de 40 kg. De faibles réserves graisseuses, une atrophie musculaire ou une modification de la clairance peuvent altérer la pharmacocinétique de **BuTrans**.

Il est possible que les analgésiques opioïdes ne soient que partiellement efficaces dans le soulagement de la douleur dysesthésique, de l'algie postzostérienne, des douleurs en coup de poignard, de la douleur liée à l'activité et de certaines formes de céphalée. Pour autant, cela ne veut pas dire que les patients souffrant de ces types de douleur ne doivent pas essayer de prendre des analgésiques opioïdes. Toutefois, il peut se révéler nécessaire de diriger ces patients vers d'autres formes de traitement de la douleur, assez rapidement.

**Il est possible qu'il y ait une surconsommation et un détournement de BuTrans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

### **Choix de la dose initiale de BuTrans**

**BuTrans** est conçu pour permettre l'administration hebdomadaire de la dose, c'est-à-dire une dose tous les sept jours. Le traitement par **BuTrans** doit généralement être commencé avec le plus faible dosage existant (**BuTrans 5**).

### **Patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes**

Lorsqu'il est cliniquement indiqué de commencer une thérapie opiacée avec un opioïde d'entretien (en administration continue) chez un patient n'ayant jamais reçu d'opioïdes, les essais cliniques ont montré que ces patients pouvaient commencer avec succès une thérapie opiacée par **BuTrans**. **Le plus faible dosage existant (BuTrans 5) doit toujours servir de dose initiale puis, la posologie est adaptée si nécessaire. Si le patient a besoin de médicaments de**

secours, consultez la section Prise en charge des patients nécessitant des médicaments de secours.

### Conversion à partir d'opioïdes ou d'associations opioïdes/non opioïdes à proportion fixe

**BuTrans** a été étudié comme analgésique opioïde de remplacement chez des patients recevant quotidiennement jusqu'à 80 mg de produits de type morphinique par voie orale. **Le traitement de ces patients doit commencer par BuTrans 5 ou par BuTrans 10 et être adapté par la suite si nécessaire. En outre, des médicaments de secours appropriés doivent leur être prescrits** (voir la section Prise en charge des patients nécessitant des médicaments de secours).

### Application du timbre

**BuTrans** doit être appliqué sur une zone de peau parfaitement saine et non irritée de l'extérieur du bras, du haut de la poitrine, du haut du dos ou du côté de la poitrine. **BuTrans** doit être appliqué sur une zone de peau relativement glabre ou de faible pilosité. Lorsqu'il n'en existe aucune, il faut couper les poils. Le rasage doit être évité. Il faut changer le site d'application à chaque remplacement ou ajout de timbre. **Les sites d'application ne doivent être réutilisés que toutes les trois semaines. Si, après au moins 3 semaines, les patients réutilisent un site d'application, ils doivent utiliser dans la mesure du possible une zone de peau différente** (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR – UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT – Site d'application de BuTrans).

Si le site d'application doit être nettoyé, seule de l'eau claire doit être utilisée. Il ne faut en aucun cas utiliser de savon, d'alcool, d'huile, de lotion ou de produits abrasifs. La zone de peau doit être parfaitement sèche avant l'application du timbre. **BuTrans** doit être appliqué immédiatement après le retrait de son emballage hermétique. Une fois la couche protectrice retirée, le timbre transdermique doit être maintenu fermement en place avec la paume de la main pendant environ trente secondes pour s'assurer que le contact avec la peau est complet, en particulier sur les bords. Si les bords du timbre commencent à se soulever, on peut les coller sur la peau avec du ruban adhésif médical adapté. Les bains, les douches ou la natation ne devraient pas avoir d'incidence sur le timbre. Les patients doivent être avertis que, pendant toute la durée d'utilisation de **BuTrans**, ils doivent éviter d'exposer le site d'application du timbre à des sources de chaleur externes directes (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### Titrage de la dose

L'optimisation correcte des doses en fonction du soulagement de la douleur de l'individu doit cibler l'administration régulière de la dose la plus faible de buprénorphine à libération contrôlée (**BuTrans**) qui produira comme résultat global le soulagement satisfaisant de la douleur avec des effets secondaires tolérables. En moyenne, on atteint des concentrations sanguines stationnaires au bout de trois jours. **On conseille une adaption lente des doses de BuTrans; en général, on attend sept jours pour ajuster la posologie. La dose de BuTrans ne doit pas être augmentée avant trois jours car les concentrations plasmatiques continuent d'augmenter après l'application du timbre. L'augmentation ultérieure des doses de BuTrans doit être individualisée selon le soulagement de la douleur et la tolérance du patient, et des médicaments analgésiques de secours appropriés doivent être prescrits au besoin** (voir la

section **Prise en charge des patients nécessitant des médicaments de secours**). Si des percées de douleur se produisent de façon répétée à la fin de la période de dosage, cela indique généralement qu'il faut augmenter la dose plutôt que la fréquence d'administration de la buprénorphine à libération contrôlée (**BuTrans**). **La dose maximale recommandée est de 20 mcg/h tous les sept jours.**

Pour augmenter la dose, le timbre en cours d'utilisation doit être retiré et jeté correctement, puis un nouveau timbre de **BuTrans**, venant juste après celui précédemment utilisé dans la gamme des dosages, doit être appliqué. Il faut changer de site d'application à chaque remplacement ou ajout de timbre. Les sites d'application ne doivent être réutilisés que toutes les trois semaines. On conseille de ne pas appliquer plus de deux timbres en même temps (voir **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR – UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT – Site d'application de BuTrans**).

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour les patients atteints d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave peuvent accumuler la buprénorphine. Par conséquent, **BuTrans** ne doit pas être administré à ce type de patients.

### **Prise en charge des patients nécessitant des médicaments de secours**

Pendant l'instauration, l'ajustement posologique et l'utilisation de **BuTrans**, les patients peuvent poursuivre leur traitement actuel par un AINS ou l'acétaminophène, au besoin. Lors d'essais cliniques sur **BuTrans**, on a administré de l'acétaminophène et de l'acétaminophène associé à de la codéine comme médicaments de secours. Si les patients ont des épisodes douloureux malgré un ajustement posologique approprié de **BuTrans**, il ne faut pas utiliser les produits à base de fentanyl comme médicaments de secours chez les patients qui prennent **BuTrans**. Le choix des médicaments de secours doit tenir compte de la situation de chaque patient. En ce qui concerne les patients qui, après l'adaptation de la posologie, ont atteint la dose d'entretien recommandée, sans obtenir d'analgésie suffisante, la dose quotidienne totale peut être augmentée, à moins que les effets secondaires ne l'empêchent.

Si des effets indésirables limitant la dose apparaissent avant que l'objectif thérapeutique (douleur légère ou disparition de la douleur) soit atteint, ces événements doivent être traités par des médicaments appropriés comme des laxatifs ou des antinauséux. Une fois les effets indésirables contrôlés, l'augmentation de la posologie doit être poursuivie afin d'atteindre un soulagement de la douleur acceptable.

S'il se révèle impossible d'atteindre un soulagement convenable de la douleur avec la dose maximale de **BuTrans** (20 mcg/h tous les sept jours), le patient doit passer à un autre agoniste opioïde  $\mu$  en administration continue et la posologie de ce nouvel analgésique doit être adaptée selon les besoins.

### **Prise en charge des effets indésirables prévus liés aux opioïdes**

De nombreux patients qui reçoivent des opioïdes, en particulier ceux qui n'en ont jamais pris, ressentent des effets secondaires. Des essais cliniques ont indiqué que ces effets sont plus gênants au début de l'application, et que l'on peut les minimiser en commençant par la prise de

**BuTrans 5** et en augmentant progressivement la dose selon les besoins. Bien que les effets secondaires de **BuTrans** soient souvent passagers, certains peuvent nécessiter un traitement. Les effets indésirables comme la constipation doivent être anticipés et traités par un laxatif stimulant ou un laxatif émoullient. Généralement, les patients ne s'habituent pas aux effets de constipation des opioïdes.

D'autres effets secondaires liés aux opioïdes, comme la sédation et la nausée, sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent souvent après les premiers jours. Si la nausée persiste et si le patient ne la tolère pas, on peut envisager un traitement par les antiémétiques ou d'autres modalités pouvant soulager ces symptômes.

### **Interruption de la thérapie par BuTrans**

Après le retrait de **BuTrans**, les concentrations plasmatiques diminuent progressivement et l'effet analgésique est maintenu pendant un certain temps. Cela doit être pris en considération lorsque l'utilisation de **BuTrans** est suivie par l'administration d'autres opioïdes. En règle générale, aucun autre opioïde ne doit être administré dans les 24 heures suivant le retrait d'un timbre **BuTrans**. Dans le cadre d'une stratégie globale de prise en charge adéquate de la douleur pendant cette période, il faut envisager l'utilisation de médicaments de secours appropriés et une surveillance étroite. Les concentrations de buprénorphine diminuent d'environ 50 % toutes les 12 heures (fourchette de 10 à 24 h). (Voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

### **Sécurité et manipulation**

La buprénorphine contenue dans **BuTrans** est présentée sous forme de timbres transdermiques conditionnés sous emballage hermétique. Si la couche adhésive du médicament entre accidentellement en contact avec une zone de peau autre que le site d'application prévu, la zone en question doit être nettoyée à l'eau. N'utilisez pas de savon, d'alcool ou d'autres solvants pour retirer l'adhésif car ces produits peuvent accroître l'absorption du médicament. À chaque renouvellement, retirez le timbre **BuTrans** usagé, pliez-le sur lui-même et jetez-le (dans les toilettes et tirez la chasse d'eau, ou consultez un pharmacien au sujet des autres moyens de jeter le produit).

### **SURDOSE**

<p><b>Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament, veuillez prendre contact avec le centre antipoison le plus proche.</b></p>
--

### **Symptômes**

Une surdose de **BuTrans**<sup>®</sup> (timbre transdermique de buprénorphine) se manifeste par un élargissement de ses effets pharmacologiques. Toutefois, en cas de surdose, les propriétés des antagonistes peuvent prédominer. Les symptômes comprennent la dépression respiratoire, la sédation, la somnolence, les nausées, les vomissements et le myosis marqué. Dans certains cas de surdose de buprénorphine, aucune dépression respiratoire n'a eu lieu. Cependant, dans d'autres

cas de surdose, une dépression respiratoire (notamment une apnée) et un collapsus cardiovasculaire sont survenus.

## **Traitement**

### **Soutien :**

Libérez les voies aériennes, assistez ou contrôlez la ventilation, selon le cas, et maintenez une température corporelle et un équilibre hydrique convenables. Selon le cas, utilisez de l'oxygène, des solutions intraveineuses, des vasopresseurs et d'autres mesures de soutien.

### **Exposition locale :**

Retirez tout timbre en contact avec le patient et jetez-le convenablement.

### **Ingestion du BuTrans :**

Administrez du charbon activé (1g/kg ou 50 g) accompagné d'un purgatif (par exemple, sorbitol 70 %, 1 ml/kg) pour réduire l'absorption de buprénorphine.

### **Antagoniste opioïde :**

Il est possible qu'un antagoniste opioïde spécifique, comme la naloxone, inverse les effets de la buprénorphine. L'administration par voie intraveineuse de 5 à 12 mg de naloxone, dose nettement supérieure aux doses administrées dans le cas d'un narcotique comme la morphine, est nécessaire pour antagoniser les effets de dépression respiratoire de **BuTrans**. L'apparition de l'effet de la naloxone peut également être retardée de 30 minutes ou plus. Lors de la prise en charge d'une surdose de **BuTrans**, le maintien d'une ventilation convenable est essentiel et plus important que l'emploi d'un antidote spécifique, par exemple, un antagoniste narcotique comme la naloxone.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

La buprénorphine est un agoniste partiel lipophile dont l'activité est puissante au niveau du récepteur opioïde  $\mu$ . La buprénorphine, administrée par voie sous-cutanée à des doses pouvant atteindre 1,0 mg, entraîne une analgésie liée à la dose. Son mécanisme exact d'analgésie n'est pas connu, mais il implique une liaison aux récepteurs opioïdes  $\mu$  dans le système nerveux central (SNC) et les tissus périphériques. Il est possible que la substance modifie également le seuil de la douleur (seuil des extrémités des nerfs afférents aux stimulus nuisibles). La buprénorphine est hautement lipophile et se lie avec une grande affinité aux récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ . La buprénorphine se lie au récepteur  $\mu$  et s'en dissocie de façon lente, ce qui peut expliquer la durée prolongée de l'analgésie et, en partie, le risque limité de dépendance physique au médicament mais aussi pourquoi l'administration d'un antagoniste narcotique (par exemple, la naloxone) ne neutralise pas facilement la dépression respiratoire, le cas échéant.

La buprénorphine est également un antagoniste du récepteur kappa mais la pertinence clinique de cette découverte n'a pas été établie. Comme c'est le cas avec les autres agonistes opioïdes, l'administration par voie intraveineuse de buprénorphine peut augmenter la pression du liquide céphalorachidien, modifier l'état mental et provoquer une torpeur ou une amnésie.

La buprénorphine réduit la pression artérielle et son mécanisme d'action est similaire à celui des autres opioïdes.

On associe aux opioïdes des effets sur le système nerveux central entraînant des modifications du cortisol plasmatique, de l'hormone de croissance et du système immunitaire. On ignore la signification clinique de ces changements provoqués par les opioïdes chez l'homme.

Comme c'est le cas avec les autres opioïdes, la buprénorphine peut provoquer des nausées, des vomissements et une constipation. La prise d'opioïdes peut également entraîner une augmentation de la pression dans les voies biliaires provoquée par un spasme du sphincter d'Oddi.

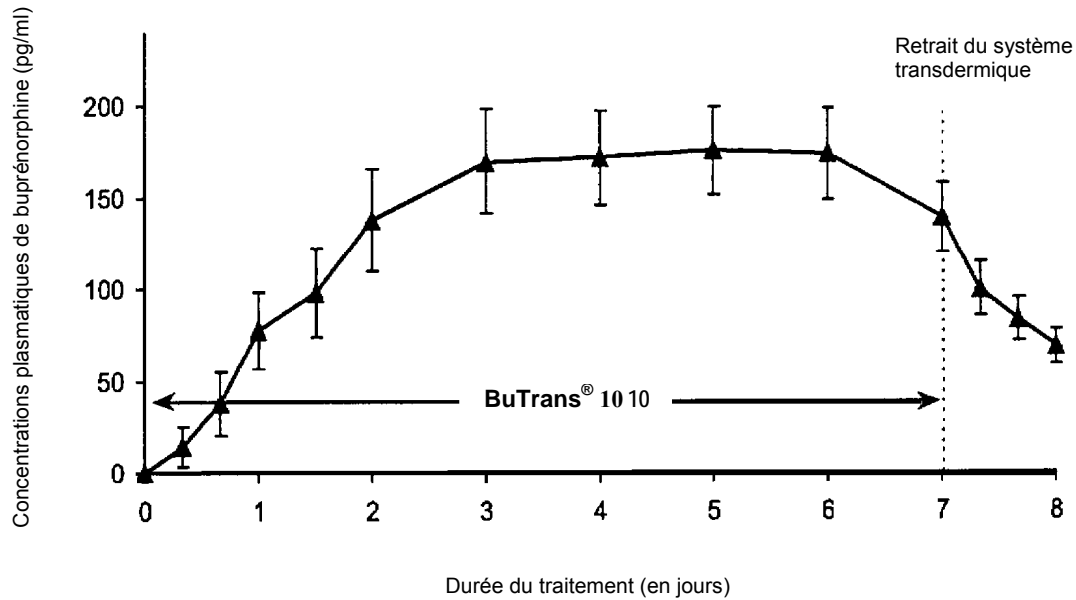
Chez certains patients, la buprénorphine provoque un myosis lié à la dose et entraîne une rétention urinaire.

### **Pharmacocinétique**

La composition des trois dosages de **BuTrans**<sup>®</sup> (**5, 10, 20**) est identique. Seule leur taille change. La quantité de buprénorphine libérée par chaque timbre en une heure est proportionnelle à la superficie de ce dernier. La peau fait office de barrière limitant la diffusion du timbre dans le courant sanguin. Le passage à travers la peau a été déterminé au cours de deux études à l'aide de trois méthodes d'analyse différentes fournissant chacune des résultats similaires. Sur une période d'application de sept jours, le flux de buprénorphine des timbres **BuTrans 5, 10** et **20** a été établi à 5, 10 et 20 mcg/h, respectivement.

Chaque timbre transdermique **BuTrans** libère une dose régulière de buprénorphine pendant sept jours (voir la **Figure n°1**). Lors de la première application, on atteint un état stationnaire des concentrations au bout de trois jours.

**FIGURE N° 1**  
**Concentrations plasmatiques de buprénorphine (pg/ml)**  
**Moyenne (erreur-type ± 1,5), Application de BuTrans® 10 pendant 7 jours**  
**(n = 23 sujets en bonne santé)**

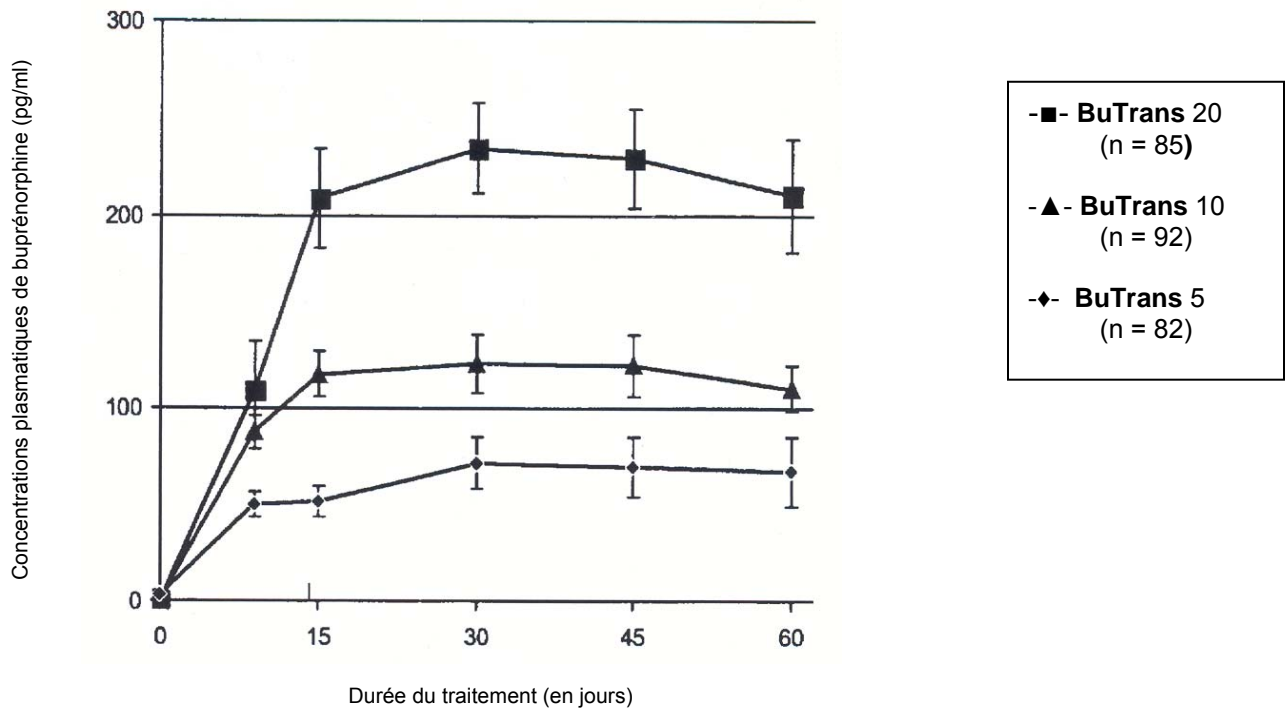


Les timbres **BuTrans 5, 10** et **20** provoquent des augmentations proportionnelles à la dose en termes d'exposition totale (SSC) sur une période d'application de sept jours (voir le **tableau n° 4**). Les augmentations proportionnelles à la dose des concentrations plasmatiques à l'état stationnaire se sont poursuivies avec l'application de **BuTrans** pendant une période pouvant atteindre soixante jours et il n'y a pas eu d'accumulation de buprénorphine dans le plasma (voir la **Figure n°2**). Après le retrait de **BuTrans**, les concentrations de buprénorphine diminuent d'environ 50 % toutes les 12 heures (fourchette de 10 à 24 h).

**TABLEAU N° 4**  
**Mesures pharmacocinétiques de BuTrans chez des sujets en bonne santé**  
**(Application unique de 7 jours) Moyenne ± Écart-type**

Dose	n	SSC (pg/h/ml)	Concentration moyenne (pg/ml)	C <sub>max</sub> (pg/ml)
<b>BuTrans 5</b>	12	12 647 ± 2 015	75,3 ± 12,0	176 ± 34
<b>BuTrans 10</b>	12	24 311 ± 2 355	145 ± 14,0	191 ± 19
<b>BuTrans 20</b>	9	51 106 ± 6 156	304 ± 36,6	471 ± 77

**FIGURE N° 2**  
**Concentrations plasmatiques de buprénorphine (pg/ml)**  
**Moyenne (erreur-type  $\pm$  1,5), port des timbres BuTrans 5, 10 ou 20 pendant**  
**60 jours avec renouvellement tous les 7 jours**



**Site d'application :**

D'après une étude conduite sur des patients en bonne santé, le profil pharmacocinétique de la buprénorphine libérée par **BuTrans** est similaire qu'il soit appliqué sur l'extérieur du bras, le haut de la poitrine, le haut du dos ou le côté de la poitrine (ligne axillaire, 5<sup>ème</sup> espace intercostal).

Une étude a montré une augmentation de l'absorption chez des sujets en bonne santé appliquant **BuTrans** plusieurs fois de suite sur le même site. C'est pour cela qu'il est conseillé de changer de site d'application.

Lors d'une étude conduite sur des sujets en bonne santé, l'application d'un coussin chauffant directement sur le timbre **BuTrans** a provoqué une augmentation passagère comprise entre 26 et 55 % des concentrations de buprénorphine dans le sang. Les concentrations sont revenues à la normale dans les cinq heures suivant l'élimination de la source de chaleur. C'est pour cela qu'il est déconseillé d'appliquer une source de chaleur externe, comme un coussin chauffant, directement sur le timbre **BuTrans**. L'application d'un coussin chauffant sur un site d'application de **BuTrans** immédiatement après le retrait du timbre n'a pas modifié l'absorption du dépôt sous-cutané.

**Absorption :**

Après l'application de **BuTrans**, le timbre libère la buprénorphine qui traverse la peau. Lors d'études pharmacologiques cliniques, le délai médian de libération par **BuTrans 10** de concentrations de buprénorphine détectables (25 pg/ml) était d'environ dix-sept heures. La biodisponibilité absolue de **BuTrans** par rapport à l'administration IV, après une application de sept jours est d'environ 15 % pour tous les dosages (**BuTrans 5, 10, 20**). Après administration de doses sublinguales de buprénorphine comprises entre 4 et 16 mg, on a relevé des concentrations plasmatiques comprises entre 2 000 et 4 420 pg/ml. L'administration de buprénorphine par voie orale sublinguale entraîne des concentrations plasmatiques bien plus élevées que celles obtenues lors de l'application du timbre **BuTrans 20** (471 pg/ml).

**Distribution :**

La buprénorphine est liée à environ 96 % aux protéines plasmatiques. Les études sur la buprénorphine administrée par voie IV ont montré un volume de distribution élevé, entraînant une distribution importante de buprénorphine. Lors d'une étude conduite sur des sujets en bonne santé recevant de la buprénorphine par voie IV, le volume de distribution à l'état stationnaire était de 430 l, ce qui indique le volume de distribution élevé et la lipophilie de la substance.

Après administration par voie IV, la buprénorphine et ses métabolites passent dans la bile et sont distribués en l'espace de quelques minutes dans le liquide céphalo-rachidien. Les concentrations de buprénorphine dans le liquide céphalo-rachidien semblent atteindre entre 15 % et 25 % des concentrations plasmatiques concomitantes.

**Métabolisme et élimination :**

Le métabolisme de la buprénorphine dans la peau après l'application de **BuTrans** est négligeable. Après application transdermique, la buprénorphine est éliminée par métabolisme hépatique, avec élimination biliaire et rénale ultérieure des métabolites solubles. Le métabolisme hépatique, qui fait intervenir les enzymes CYP3A4 et UGT1A1/1A3, produit deux métabolites principaux, respectivement, la norbuprénorphine et la buprénorphine-3-O-glycuroconjugué. La norbuprénorphine est également glycuroconjuguée avant son élimination. La buprénorphine est également éliminée dans les selles. Après administration par voie intramusculaire de 2 mcg/kg, environ 70 % de la dose a été éliminée dans les selles au bout de sept jours. La clairance totale de la buprénorphine est d'environ 55 l/h chez les patients en période postopératoire.

La norbuprénorphine est le seul métabolite actif connu de la buprénorphine. Chez le rat, on a constaté qu'elle entraînait une dépression respiratoire, mais uniquement à des concentrations au moins cinquante fois supérieures à celles observées après l'application de **BuTrans 20**.

Les diminutions de la circulation sanguine du foie provoquées par certains anesthésiques généraux (par exemple, l'halothane) et par d'autres médicaments peuvent entraîner une chute du taux d'élimination hépatique de la substance. Le métabolisme et l'élimination de la buprénorphine ne dépendent pas uniquement du système enzymatique du CYP450; par conséquent, l'inhibition de l'enzyme CYP3A4 ne diminuerait pas la clairance de la buprénorphine par les voies autres que le CYP450, telles que la glycuroconjugaison directe. On ne prévoit pas que le métabolisme du contenu de **BuTrans** soit affecté par des doses habituelles de médicaments inhibant les voies du CYP450. D'après des études réalisées « in vitro » sur des

microsomes et des hépatocytes humains, la buprénorphine ne semble pas présenter de risque d'inhibition du métabolisme faisant intervenir les isoenzymes CYP450, à des concentrations obtenues en utilisant **BuTrans**.

#### **Test de provocation par endotoxines :**

Lors d'une étude croisée conduite sur des sujets en bonne santé auxquels on a fait subir un test de provocation par endotoxines ou placebo pendant le port de **BuTrans**, la SSC et la  $C_{max}$  étaient similaires malgré une réaction physiologique aux endotoxines. Par conséquent, il est peu probable que les performances de **BuTrans** soient profondément affectées lors d'une maladie fébrile légère intercurrente.

#### **Populations et troubles spéciaux**

##### **Pédiatrie :**

Le **BuTrans** n'a pas été étudié chez les enfants, et son administration n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans.

##### **Gériatrie :**

Le profil pharmacocinétique de **BuTrans** est similaire chez les sujets jeunes en bonne santé et chez les sujets plus âgés en bonne santé, bien que les concentrations plasmatiques de buprénorphine tendent à être plus élevées chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, juste après le retrait de **BuTrans**. Les deux groupes ont éliminé la buprénorphine à des vitesses similaires après le retrait du timbre.

##### **Sexe :**

On n'a décelé aucune différence de concentrations plasmatiques de buprénorphine entre les hommes et les femmes traités par **BuTrans**.

##### **Race :**

Aucune donnée disponible.

##### **Insuffisance hépatique :**

Lors d'une étude pharmacocinétique au cours de laquelle la buprénorphine a été administrée par voie intraveineuse, on n'a décelé aucune différence de clairance de la buprénorphine entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et les sujets adultes non atteints. Ces données montrent qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie lorsque **BuTrans** est administré à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

##### **Insuffisance rénale :**

La pharmacocinétique de la buprénorphine était similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et chez les adultes non atteints (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales**).

##### **Polymorphisme génétique :**

Aucune donnée disponible.

### **Troubles cardiovasculaires :**

Lors d'une étude approfondie de l'espace QTc, les effets de **BuTrans** sur l'espace QT ont été évalués chez des volontaires en bonne santé. Aucune différence n'a été constatée entre **BuTrans** 10 mcg/h et le placebo. **BuTrans** 20 mcg/h n'a pas été étudié. **BuTrans** 40 mcg/h (dose non recommandée) a été associé à un allongement moyen de l'espace QT de 5,9 ms par rapport au placebo.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

À conserver entre 15° et 30°C.

Ne pas congeler.

## **CONSIGNES DE MANIPULATION SPÉCIALES**

**BuTrans**<sup>®</sup> (timbre transdermique de buprénorphine) doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants avant et après utilisation. N'en donnez à personne. Les timbres **BuTrans** ne doivent pas être fragmentés, coupés ou endommagés de quelque façon que ce soit.

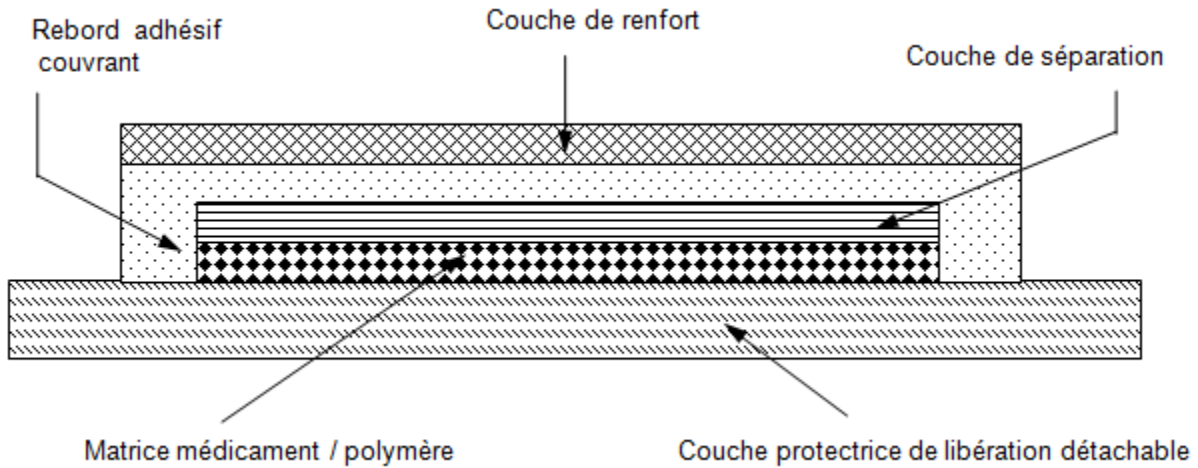
La buprénorphine contenue dans **BuTrans** est présentée sous forme de timbres transdermiques conditionnés sous emballage hermétique. Si la couche adhésive du médicament entre accidentellement en contact avec une zone de peau autre que le site d'application prévu, la zone en question doit être nettoyée à l'eau. N'utilisez pas de savon, d'alcool ou d'autres solvants pour retirer l'adhésif car ces produits peuvent accroître l'absorption du médicament. À chaque renouvellement, retirez le timbre **BuTrans** usagé, pliez-le sur lui-même et jetez-le (dans les toilettes et tirez la chasse d'eau) immédiatement après l'avoir retiré, ou consultez un pharmacien au sujet des autres moyens de jeter le produit.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Composition et structure du timbre**

**BuTrans**<sup>®</sup> (timbre transdermique de buprénorphine) est un timbre carré ou rectangulaire, de couleur beige, composé d'une couche protectrice et de plusieurs couches fonctionnelles. Agissant de la surface extérieure vers la surface adhérent à la peau, les couches se présentent ainsi : (1) une doublure textile beige en polyester; (2) une trame adhésive pour les bords sans buprénorphine; (3) une feuille de séparation sur la trame adhésive; (4) la matrice adhésive contenant la buprénorphine et les ingrédients inactifs dont l'acétylacétate d'aluminium, l'acide lévulinique, l'oléate de (Z)-octadéc-9-ényle, le polyacrylate (matière sèche) et la povidone; et (5) un revêtement anti-adhésif (voir la **Figure n°3**). Avant toute utilisation, le revêtement anti-adhésif recouvrant la couche adhésive doit être retiré et jeté.

**FIGURE N° 3**  
**Coupe transversale de BuTrans®**



**FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES**

Trois dosages différents de **BuTrans®** (timbre transdermique de buprénorphine) sont offerts : **BuTrans 5**, **BuTrans 10** et **BuTrans 20** (tableau n°5). La composition des trois dosages est identique, seule leur taille change. Le principe actif du timbre est la buprénorphine. Les autres composants sont inactives sur le plan pharmacologique. La quantité de base de buprénorphine mélangée dans la matrice adhésive est la même pour tous les dosages (10 % au poids). La quantité de buprénorphine libérée par chaque timbre en une heure est proportionnelle à la superficie de ce dernier.

**TABLEAU N° 5**

<b>Teneur totale en buprénorphine (mg)</b>	<b>Taux d'administration (en mcg/h)</b>	<b>Superficie active (en cm<sup>2</sup>)</b>
<b>BuTrans 5</b>	5	6,25
<b>BuTrans 10</b>	10	12,5
<b>BuTrans 20</b>	20	25,0

Les timbres transdermiques **BuTrans 5**, **10** et **20** sont offerts en boîtes de quatre (4) timbres.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

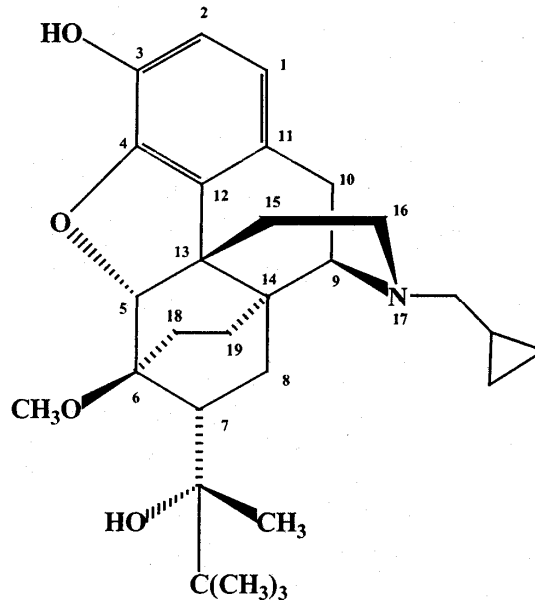
#### Substance pharmaceutique

**Nom commun :** buprénorphine

**Nom chimique :** (2S)-2-[-(-)-(5R, 6R, 7R, 14S)-9a-cyclopropylméthyl-4,5-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6,14-éthanomorphan-7-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol

**Formule et poids moléculaires :** C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>, 467,6

**Formule développée :**



#### **Propriétés physico-chimiques :**

La buprénorphine est un analgésique opioïde. Poudre cristalline de couleur blanche ou blanchâtre. Très légèrement soluble dans l'eau. Librement soluble dans l'acétone. Soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'oxyde de diéthyle. Légèrement soluble dans le cyclohexane.

## ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de **BuTrans**<sup>®</sup> (timbre transdermique de buprénorphine) ont été évaluées chez n=797 patients traités par **BuTrans** dans le cadre de cinq essais cliniques pivots portant sur la prise en charge de deux types de douleurs persistantes : l'ostéoarthrose et la lombalgie.

### Aspect démographique et méthodologie des essais pivots

**TABLEAU N° 6**  
**Résumé de la méthodologie et de l'aspect démographique des essais cliniques portant sur la douleur chronique**

N° de l'étude	Méthodologie (Tous les essais sont randomisés, en double insu, en double feinte)	Posologie, voie d'administration et durée de la période en double insu	Nombre de patients randomisés (par traitement)	Âge moyen (fourchette)	Variable d'efficacité principale
Étude n° 1 (BP96-0604)	Étude de détermination posologique à contrôle placebo, à 3 bras parallèles, chez des patients* souffrant de douleur dorsale chronique : les patients ont été randomisés pour recevoir le <b>BuTrans</b> ou les comprimés d'oxycodone/acétaminophène ou le placebo	Timbre transdermique de <b>BuTrans</b> 5, 10 ou 20 mcg/h ou comprimés d'oxycodone 5 mg/d'acétaminophène 325 mg (quatre fois par jour) ou le placebo  Durée : 12 semaines	N=134 au total <b>BuTrans</b> -46 Oxycodone/acétaminophène-43 Placebo-45	52 (19-85)	Douleur en moyenne (0-10)  Douleur en cours (0-10)  Évaluation par analyse à mesures répétées (points-temps multiples) pour la phase en double insu

N° de l'étude	Méthodologie (Tous les essais sont randomisés, en double insu, en double feinte)	Posologie, voie d'administration et durée de la période en double insu	Nombre de patients randomisés (par traitement)	Âge moyen (fourchette)	Variable d'efficacité principale
Étude n° 2 (020-007)	Étude de détermination posologique croisée, randomisée, avec inversion de traitement, à contrôle placebo : des patients souffrant de douleur dorsale chronique ont été randomisés pour recevoir le <b>BuTrans</b> ou le placebo	Timbre(s) transdermique(s) <b>BuTrans</b> 10, 20 ou 40 (2 x 20) mcg/h ou le placebo  Analgésiques supplémentaires : acétaminophène 325 mg à prendre au besoin max. 12 comprimés/jour  Durée : 8 semaines (4 semaines/phase)	N=78 au total <b>BuTrans</b> -73 Placebo-68	51 (27-77)	Intensité de la douleur (échelle EVA de 100 mm et échelle ordinale de 0 à 4) au cours de la dernière semaine de traitement de chaque phase
Étude n° 3 (020-006)	Étude de détermination posologique croisée, randomisée, avec inversion de traitement, à contrôle placebo : des patients souffrant de douleur dorsale chronique ont été randomisés pour recevoir le <b>BuTrans</b> ou le placebo	Timbre transdermique de <b>BuTrans</b> 5, 10 ou 20 mcg/h ou le placebo  Analgésiques supplémentaires : codéine 30 mg/acétaminophène 300 mg à prendre au besoin max. 12 comprimés/jour  Durée : 8 semaines (4 semaines/phase)	N=79 au total <b>BuTrans</b> -73 Placebo-68	54 (20-76)	Intensité de la douleur (échelle EVA de 100 mm et échelle ordinale de 0 à 4) au cours de la dernière semaine de traitement de chaque phase

N° de l'étude	Méthodologie (Tous les essais sont randomisés, en double insu, en double feinte)	Posologie, voie d'administration et durée de la période en double insu	Nombre de patients randomisés (par traitement)	Âge moyen (fourchette)	Variable d'efficacité principale
Étude n° 4 (BUP3015)	Étude à témoin actif, à 3 bras parallèles, chez des patients souffrant de douleur dorsale chronique : Après 3 semaines d'étude ouverte de l'exposition au <b>BuTrans</b> , les patients ont été randomisés pour recevoir le <b>BuTrans</b> 5 ou 20, ou de l'oxycodone à libération immédiate	Timbre transdermique <b>BuTrans</b> 5 mcg/h  ou timbre transdermique <b>BuTrans</b> 20 mcg/h  ou oxycodone orale à libération immédiate 40 mg/jour  Analgésiques supplémentaires : acétaminophène 500 mg à prendre au besoin max. 4 g/jour ou ibuprofène 200 mg à prendre au besoin max. 3 200 mg/jour  Durée : 12 semaines	N=660 au total <b>BuTrans</b> 5-221 <b>BuTrans</b> 20-219 Oxy•à libération immédiate-220	50 (21-89)	Douleur moyenne sur les 24 dernières heures (0-10)  Évaluation par analyse à mesures répétées (points-temps multiples) pour la phase en double insu
Étude n° 5 (BUP3012)	Étude sur le maintien de l'analgésie à 2 bras parallèles, à contrôle placebo chez des patients** atteints de coxarthrose ou de gonarthrose : Après 3 semaines de stabilisation du traitement au <b>BuTrans</b> , les patients ont été randomisés pour recevoir le <b>BuTrans</b> ou le placebo	Timbre transdermique de <b>BuTrans</b> 5, 10 ou 20 mcg/h  ou le placebo  Analgésiques supplémentaires : acétaminophène 500 mg à prendre au besoin max. 8 comprimés/jour  Durée : 4 semaines	N=327 au total <b>BuTrans</b> -165 Placebo-162	61 (36-79)	Délai d'apparition d'une analgésie insuffisante (Pour les critères, reportez-vous à la description de l'Étude n°5)

\* environ 80 % des patients n'avaient jamais reçu d'opioïdes.

\*\* environ 98 % des patients n'avaient jamais reçu d'opioïdes.

**Étude n° 1 (BP96-0604)** - une étude de détermination de la posologie en double insu, en double feinte, à 3 bras parallèles, à contrôle placebo a été conduite sur une période de 12 semaines sur 134 patients souffrant de douleur dorsale chronique. Environ 80 % des patients n'avaient jamais reçu d'opioïdes. Les patients ont été randomisés en 1:1:1 pour recevoir **BuTrans** (5, 10 ou 20 mcg/h), des comprimés d'oxycodone 5 mg/d'acétaminophène 325 mg (1 à 3 comprimés quatre fois par jour) ou le placebo. Pour commencer, les patients ont reçu la dose la plus faible et la posologie a été adaptée pendant les 3 premières semaines pour obtenir une analgésie tolérable. Les mesures principales de l'efficacité étaient « Douleur moyenne sur les 24 dernières heures » (échelle de 0 à 10) et « Douleur en cours » (échelle de 0 à 10). Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était un changement moyen par rapport aux valeurs de base pendant la période de maintien (du 21<sup>e</sup> jour au 84<sup>e</sup> jour; six points d'évaluation prévus), comme l'indiquait l'analyse de variance à mesures répétées. La comparaison principale était celle de **BuTrans** par rapport au placebo.

La différence entre le groupe recevant **BuTrans** et le groupe recevant le placebo était importante aussi bien pour la « douleur en moyenne » ( $-1,92 \pm 0,34$  contre  $-1,01 \pm 0,37$ , respectivement,  $p=0,035$ ) que pour la « douleur en cours » ( $-1,66 \pm 0,34$  contre  $-0,80 \pm 0,38$ , respectivement,  $p=0,045$ ).

**Études n° 2 et n° 3 (020-007, 020-006)** - ces deux études croisées, randomisées, avec inversion de traitement, en double insu, en double feinte, comparaient **BuTrans** au placebo sur une période de 4 semaines par phase chez des patients souffrant de lombalgie chronique (n = 78 et 79 patients, respectivement). Au cours des deux études, la mesure principale de l'efficacité était l'intensité de la douleur (échelle EVA de 100 mm et échelle ordinale de 0 à 4) mesurée sur la dernière semaine de traitement de chaque phase.

**Lors de l'étude n° 2**, la posologie a été adaptée en fonction des besoins de chaque patient lors de chaque phase, avec des doses de 10, 20 ou 40 mcg/h (**BuTrans** ou placebo). Des comprimés d'acétaminophène 325 mg ont été administrés au cours des deux phases à titre d'analgésie de secours (1 à 2 comprimés à prendre au besoin, 12 comprimés/jour maximum). **Au cours de l'étude n° 3**, la posologie a été adaptée en fonction des besoins de chaque patient lors de chaque phase, avec des doses de 5, 10 ou 20 mcg/h (**BuTrans** ou placebo). Des comprimés de codéine 30 mg/acétaminophène 300 mg ont été administrés au cours des deux phases à titre d'analgésie de secours (1 à 2 comprimés à prendre au besoin, 12 comprimés/jour maximum).

Comme le montrent les **tableaux n° 7 et n° 8**, les scores d'intensité de la douleur relevés au cours de la dernière semaine de traitement étaient nettement inférieurs avec **BuTrans** qu'avec le placebo pour les deux critères d'évaluation principaux, dans les deux études. Tandis qu'aucun effet rémanent n'a été détecté, la différence des scores d'intensité de la douleur liée au traitement entre le groupe recevant la substance active et le groupe recevant le placebo était nettement supérieure dans la seconde phase pour les deux études croisées.

**TABLEAU N° 7**  
**Étude n° 2 (020-007)**

<b>Principaux critères d'évaluation</b>	<b>Valeurs associées et signification statistique</b>
Intensité de la douleur (échelle EVA de 100 mm), dernière semaine de traitement	<p align="center">Valeur de départ 60,9 ± 15,4</p> <p align="center"><b>BuTrans</b>                      <b>Placebo</b> (plus acétaminophène à prendre au besoin)</p> <p align="center">45,3 ± 21,3                      53,1 ± 24,3</p> <p align="center">p=0,0219</p>
Intensité de la douleur (échelle ordinale de 0 à 4) – dernière semaine de traitement	<p align="center">Valeur de départ 2,6 ± 0,5</p> <p align="center"><b>BuTrans</b>                      <b>Placebo</b> (plus acétaminophène à prendre au besoin)</p> <p align="center">1,9 ± 0,7                      2,2 ± 0,8</p> <p align="center">p=0,0439</p>

**TABLEAU N° 8**  
**Étude n° 3 (020-006)**

<b>Principaux critères d'évaluation</b>	<b>Valeurs associées et signification statistique</b>
Intensité de la douleur (échelle EVA de 100 mm) – dernière semaine de traitement	<p align="center">Valeur de départ 62,1 ± 15,5</p> <p align="center"><b>BuTrans</b>                      <b>Placebo</b> (plus codéine 30 mg/acétaminophène à prendre au besoin)</p> <p align="center">37,6 ± 20,7                      43,6 ± 21,2</p> <p align="center">p=0,0487</p>
Intensité de la douleur (échelle ordinale de 0 à 4) – dernière semaine de traitement	<p align="center">Valeur de départ 2,5 ± 0,6</p> <p align="center"><b>BuTrans</b>                      <b>Placebo</b> (plus codéine 30 mg/acétaminophène à prendre au besoin)</p> <p align="center">1,7 ± 0,6                      2,0 ± 0,7</p> <p align="center">p=0,0358</p>

**Étude n° 4 (BUP3015)** – une étude à témoin actif, en double insu, en double feinte, à 3 bras parallèles, a été conduite sur une période de 12 semaines, sur 660 patients souffrant de douleur dorsale chronique, randomisés en 1:1:1 pour recevoir **BuTrans 5**, **BuTrans 20** ou de l'oxycodone à libération immédiate. Chaque patient entrant dans la phase en double insu de 12 semaines avait présenté une tolérabilité aux analgésiques et en avait retiré des bienfaits avec le traitement par **BuTrans 20** lors de la phase ouverte de préinclusion de 3 semaines. La mesure primaire d'efficacité était la « douleur moyenne sur les 24 dernières heures » (échelle de 0 à 10). Les scores de douleur moyens des 4<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> semaines, indiqués par l'analyse de variance à mesures répétées, constituaient le critère d'évaluation principal de l'efficacité. La comparaison principale était celle de **BuTrans 20** par rapport à **BuTrans 5**. La différence entre les scores de douleur pour ces deux dosages a été évaluée à l'aide des moyennes des moindres carrés estimées aux 4<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> semaines à partir du modèle linéaire des effets contrastés.

Statistiquement, les patients randomisés pour recevoir **BuTrans 20** ont enregistré des scores de douleur moyens nettement inférieurs à ceux des patients randomisés pour recevoir **BuTrans 5** (différence de 0,67;  $p < 0,001$ ).

**Étude n° 5 (BUP3012)** - une étude sur « le maintien de l'analgésie » en double feinte, à 2 bras parallèles, à contrôle placebo a été conduite sur une période de 4 semaines sur des patients souffrant de douleurs chroniques causées par une coxarthrose ou une gonarthrose. Les patients ont d'abord été sélectionnés pour une phase ouverte de préinclusion de 3 semaines maximum. Ensuite, ceux qui ont atteint un niveau d'analgésie convenable en gardant le même timbre (dose de 5, 10 ou 20 mcg/h) pendant 7 jours consécutifs ont été randomisés en 1:1 pour recevoir **BuTrans** ou le placebo (n = 529 patients sélectionnés; n = 327 patients randomisés). Pendant la phase en double insu, chaque patient a reçu la dose qu'il avait atteinte pendant la phase ouverte. Environ 98 % des n = 529 patients n'avaient jamais reçu d'opioïdes.

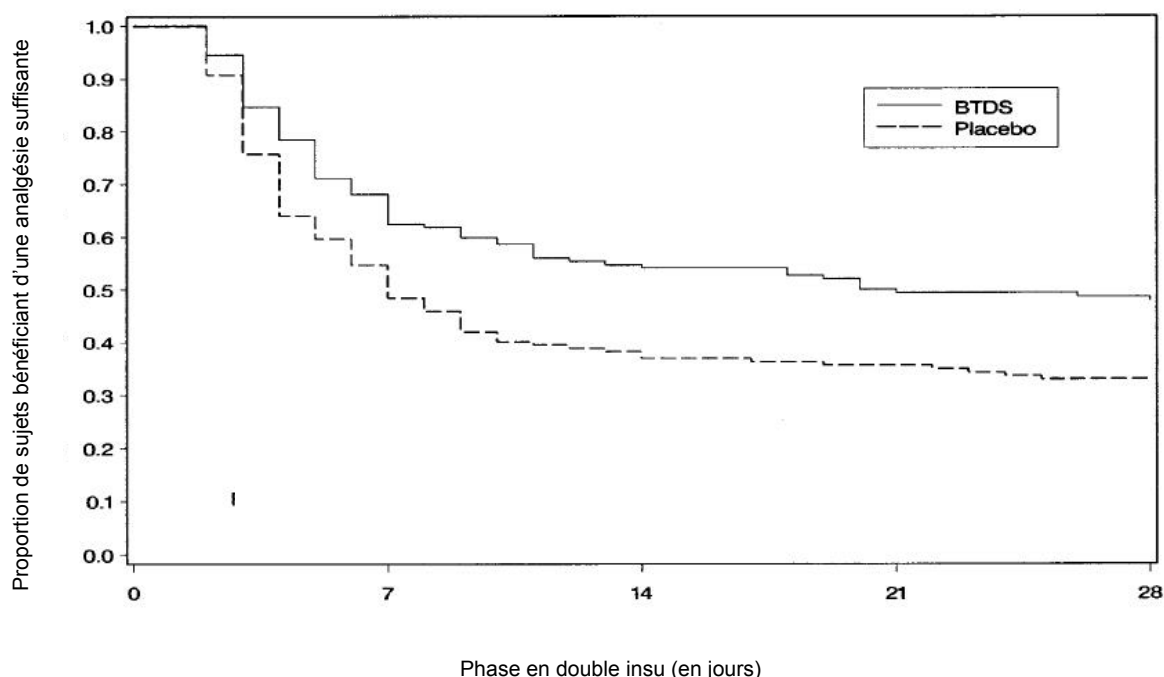
Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le délai (en jours) entre la dose initiale administrée en double insu et l'apparition d'une analgésie insuffisante, définie comme suit :

- 1) La douleur du patient au cours des 24 dernières heures au niveau du site principal de l'ostéoarthrose était  $\geq 5$  (sur une échelle de 11) sur 2 jours ou plus; ou
- 2) Le patient a eu besoin de plus de 1 000 mg d'acétaminophène par jour pour soulager une douleur au niveau du site principal de l'ostéoarthrose pendant 2 jours ou plus; ou
- 3) Le premier jour, le patient a eu besoin d'un autre opioïde pour soulager une douleur au niveau du site principal de l'ostéoarthrose.

Aucune différence majeure n'a été constatée dans la proportion de patients suivis jusqu'à la fin de la phase en double insu (c'est-à-dire ayant atteint un niveau insuffisant d'analgésie ou ayant effectué les quatre semaines) entre les bras de traitement (93 % pour **BuTrans** et 97 % pour le placebo). L'apparition d'un ou plusieurs symptômes de sevrage des opioïdes a été constatée chez trois patients, appartenant au groupe recevant le placebo, pendant la phase en double insu. D'après l'évaluation de l'expert, dans le cadre du critère indiqué dans le protocole comme « sevrage certain », il semble que le sevrage des opioïdes ne se soit manifesté chez aucun des patients étant passés du traitement actif au placebo. Parmi les patients suivis jusqu'à la fin, 54 % (83/153) ont développé une analgésie insuffisante dans le groupe recevant **BuTrans** contre 68 %

(107/157) dans le groupe recevant le placebo. Le délai médian d'apparition d'une analgésie insuffisante était nettement plus long chez les sujets recevant **BuTrans** que chez les sujets recevant le placebo. (**BuTrans**=21 jours contre placebo=7 jours;  $p=0,0026$  selon la statistique du log-rank). La différence liée au traitement entre le groupe recevant le placebo et le groupe recevant **BuTrans** s'est maintenue pendant les quatre semaines de l'étude.

**FIGURE N° 4**  
**Courbe de survie de Kaplan-Meyer représentant le délai (en jours) d'apparition d'une analgésie insuffisante au niveau du site principal de douleur de l'ostéoarthrose**



## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La buprénorphine est un opioïde narcotique lipophile, agoniste partiel et semi-synthétique, dérivé de l'oripavine. La buprénorphine agit en qualité d'agoniste partiel sur les récepteurs  $\mu$  et d'antagoniste sur les récepteurs kappa ( $\kappa$ ). La buprénorphine se lie également au récepteur de l'orphanine (nociceptine), où elle agit en qualité d'agoniste complet. La buprénorphine se lie aux récepteurs opioïdes avec une puissance supérieure à celle de la morphine. Lors d'une étude de liaison utilisant des récepteurs recombinants humains, la buprénorphine présentait un  $K_1$  de 1,33 nmol au récepteur  $\mu$  alors que, selon une publication, la morphine présente un  $K_1$  de 230 nmol, ce qui montre une puissance relative plus de 100 fois supérieure. La buprénorphine se lie également au récepteur  $\kappa$  avec un  $K_1$  de 0,157 nmol, au récepteur  $\delta$  avec un  $K_1$  de 1,9 nmol et au récepteur de l'orphanine (nociceptine) avec un  $K_1$  de 128 nmol. La buprénorphine agit en qualité d'agoniste partiel, ce qui concorde avec les analyses moléculaires qui montrent que seulement 66 % de l'activité de l'agoniste complet augmente la liaison avec  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}_\gamma\text{S}$ . On suppose que la buprénorphine se dissocie lentement de son récepteur une fois qu'elle y est liée

(un prétraitement avec un antagoniste narcotique peut éviter les effets pharmacologiques, mais une fois qu'ils se sont produits, il n'est pas facile de les inverser par l'administration d'un antagoniste narcotique). Dans la plupart des études « in vivo », la buprénorphine est 10 à 100 fois plus puissante que la morphine, ce qui concorde avec la puissance de liaison relative de la buprénorphine au récepteur  $\mu$ . Les effets pharmacologiques observés après l'administration de buprénorphine sont cohérents avec la pharmacologie connue des opioïdes.

Les études expérimentales sur les animaux ont montré un fléchissement de la courbe de relation dose-effet représentant les effets de la buprénorphine sur la respiration. On ignore la pertinence de cet effet à des doses analgésiques chez l'homme.

### **Système endocrinien**

Les opioïdes peuvent également influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique, y compris une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone, ce qui peut se manifester par des symptômes cliniques.

### **Autres effets pharmacologiques**

Les études « in vitro » et les études expérimentales sur les animaux indiquent divers effets des opioïdes naturels, comme la morphine, sur les composants du système immunitaire; la signification clinique de ces résultats est inconnue. On ignore si la buprénorphine, un opioïde semi-synthétique, a des effets semblables à ceux de la morphine sur le système immunitaire.

Les données « in vitro » laissent supposer que la buprénorphine est un inhibiteur du canal potassique cardiaque humain encodé par le gène hERG, bien que les concentrations soient plus élevées que celles utilisées dans un cadre clinique. On ignore la pertinence clinique de cette découverte.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Le degré de toxicité de la buprénorphine dépend de la voie d'administration. Les signes de toxicité aiguë associés à l'administration de la buprénorphine sont similaires à ceux des autres opioïdes et se traduisent par des convulsions et des modifications de l'activité motrice notamment l'ataxie. Les décès sont attribués à une insuffisance cardio-respiratoire. Chez la souris et le rat, la  $DL_{50}$  est comprise entre 24 et 72 mg/kg et 31 et 62 mg/kg, respectivement, après administration par voie intraveineuse, et est supérieure à 1 000 mg/kg chez les deux espèces après administration par voie sous-cutanée. Après administration par voie sous-cutanée (approximation la plus proche de l'application dermique d'un timbre), les valeurs ont montré que, chez la souris et le rat, la  $DL_{50}$  équivalait à environ 3 400 fois la dose prévue chez l'homme sur une base mg/kg (dans l'hypothèse la plus pessimiste d'une libération complète et immédiate de toute la substance contenue dans le timbre).

## **Toxicité et cancérogénicité à long terme**

Aucun décès ni aucun effet toxique sur les organes n'a été observé lors des études de toxicité conduites pendant 90 jours sur des rats et des chiens à des doses pouvant atteindre 5 et 25 mg/kg, respectivement (environ 50 et 25 fois la dose humaine, respectivement).

Des études ont été conduites sur des lapins, des chiens et des pourceaux miniatures auxquels on a appliqué le timbre transdermique de buprénorphine pendant 6 mois maximum. Aucun décès ni aucun effet toxique sur les organes lié au médicament n'a été observé.

De la buprénorphine a été badigeonnée sur la peau de rats Sprague-Dawley pendant 100 semaines à des dosages (0, 20, 60 et 200 mg/kg/jour) produisant des expositions systémiques (en se basant sur la SSC) comprises entre 88 et 342 fois celles des sujets humains ayant reçu **BuTrans**<sup>®</sup> (timbre transdermique de buprénorphine) 20 mcg/h. Les augmentations statistiquement importantes de l'incidence de trois types de tumeurs (tumeurs bénignes du testicule à cellules de Leydig chez les rats mâles recevant des doses moyennes à élevées, phéochromocytomes médullosurrénaux chez les rats femelles recevant tous les niveaux de dose et polypes bénins/sarcomes malins du stroma endométriaux chez les rats femelles recevant des doses faibles et élevées) ont été imputées à la buprénorphine. L'augmentation de l'incidence de ces tumeurs était égale ou légèrement supérieure aux incidences les plus élevées figurant dans la base de données de contrôle historique de l'établissement chargé d'effectuer les essais, à l'exception des polypes/sarcomes endométriaux apparaissant lors de l'administration de doses faibles, qui se situaient dans la fourchette de contrôle historique. L'apparition de ces tumeurs à des doses élevées chez le rat est considérée comme peu pertinente pour l'homme, étant donné la sensibilité relativement élevée du rat par rapport à ces types de tumeur et les marges d'exposition élevées atteintes par rapport à l'homme utilisant **BuTrans** 20 mcg/h. En outre, l'augmentation de l'incidence des tumeurs médullosurrénales et endométriales (dont un sarcome du stroma) n'était pas liée à la dose administrée. On ignore le(s) mécanisme(s) entraînant le développement des tumeurs.

De la buprénorphine a été badigeonnée sur la peau de souris transgéniques hémizygotés rasH2 sur une période d'étude de 6 mois. Aux posologies administrées (0; 18,75; 37,5; 150 et 600 mg/kg/jour), l'exposition systémique (SSC) à la buprénorphine était comprise entre 50 et 440 fois celle des sujets humains ayant reçu **BuTrans** 20 mcg/h. Dans cette étude, la buprénorphine ne s'est pas révélée tumorigène.

## **Mutagénicité**

La buprénorphine ne s'est révélée génotoxique dans aucune des 4 études de toxicologie génétique (test d'Ames, analyse du lymphome de la souris, analyse d'aberration chromosomique des lymphocytes circulants humains, test du micronoyau de la souris « in vivo »).

## **Études de reproduction et de tératologie**

Baisse de fertilité : **BuTrans** ou l'administration par voie sous-cutanée de buprénorphine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou sur les performances générales de reproduction des rats à des

niveaux d'exposition (SSC) 100 à 152 fois supérieurs à celui des sujets humains ayant reçu **BuTrans** 20 mcg/h.

Les études de toxicité pour la reproduction ont montré que la buprénorphine n'était pas tératogène et n'avait aucun effet sur le potentiel reproductif, la durée de gestation ou la parturition. On a constaté une augmentation de la mortalité fœtale et néonatale ce qui indique que la buprénorphine pourrait présenter des propriétés embryocides légères chez les rongeurs. Certains éléments indiquent que la buprénorphine pourrait nuire à la production de lait ce qui pourrait expliquer la mortalité néonatale. La pertinence pour la grossesse humaine n'est pas claire.

### **Études sur l'irritation des tissus et l'administration**

La buprénorphine n'a causé aucune sensibilisation de la peau chez les cobayes. Les autres études d'innocuité/toxicité spéciale ont montré qu'aucune toxicité importante n'avait été observée chez les chiens après administration par voie buccale ou orale du timbre transdermique de buprénorphine (pour imiter l'ingestion d'un timbre transdermique de buprénorphine). Après administration par voie buccale, une  $C_{\max}$  moyenne équivalant à environ 370 fois la  $C_{\max}$  relevée chez l'homme (après application d'un timbre transdermique de buprénorphine de 20 mcg/h pendant sept jours) a été observée. Aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques des pourceaux miniatures n'a été constaté après immersion dans un bain thermostaté.

## RÉFÉRENCES

1. Cone EJ, Gorodetzky CW, Yousefnejad D, Buchwaid WF, Johnson RE. The metabolism and excretion of buprenorphine in humans. *Drug Metab Dispos* 1984;12:577-81.
2. Gutstein HB and Akil H. Opioid Analgesics. Opioid agonist/antagonist and partial agonists. Dans : Brunton LB, Lazo JS, Parker KL, rédacteurs. Goodman & Gilman's - the pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>th</sup> Ed. Toronto: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2006. p. 574-6.
3. Hand CW, Sear JW, Uppington J, Ball MJ, McQuay HJ, Moore RA. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth* 1990;64:276-82.
4. Heel RC, Brogden RN, Speight MC, Avery GS. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979;17:81-110.
5. Husbands SM, Breeden SW, Grivas K, Lewis JW. Ring constrained analogues of the orvinols: the furanomorphides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 1999;9:831-4.
6. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, Ebert SN. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:688-94.
7. Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, Sessler NE, Munera C, Ripa SR. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent non-cancer related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter 5-week run-in and randomized double-blind maintenance-of-analgesia study. *Clin Ther*;29:2179-93, 2007.
8. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain: Safety aspects. *Ther Clin Risk Manage* 2006; 2(1):115-25.
9. Tzschentke T. Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction. *Psycho-pharmacology* 2002;161:1-16.
10. Villiger JW. Binding of buprenorphine to opiate receptors. Regulation by guanyl nucleotides and metal ions. *Neuropharmacology* 1984;23:373-5.
11. Wallenstein SL, Kaiko RF, Rogers AG, Houde RW. Crossover trials in clinical analgesic assays: studies of buprenorphine and morphine. *Pharmacotherapy* 1986;6:228-35.
12. Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70(Suppl 2):S13-27.
13. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. The acute effects of high dose buprenorphine in non-dependent humans. *NIDA Res Monogr* 1992;119:245.

14. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(5): 569-80.
15. Walter DS, Inturrisi CE. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of buprenorphine in animals and humans. Dans : Cowan A, Lewis JW, rédacteurs. *Buprenorphine: combatting drug abuse with a unique opioid*. New York: Wiley-Liss; 1995. p. 113-35.
16. Zancy JP, Conley K, Galinkin J. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous buprenorphine and morphine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:1187-97.
17. Zola EM, McLeod DC. Comparative effects and analgesic efficacy of the agonist-antagonist opioids. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:411-7.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>N</sup>BuTrans<sup>®</sup>

#### Timbre transdermique de buprénorphine

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de BuTrans pour la vente au Canada et qui s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé, et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de BuTrans. Pour toute question au sujet de ce médicament, prenez contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez BuTrans dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie. La consommation accidentelle de ce médicament par un enfant est une urgence médicale qui peut être fatale. Ne prenez jamais vos médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. En cas de contact accidentel d'un enfant avec BuTrans, obtenez immédiatement une aide d'urgence.

Veillez lire ce document avant de commencer à utiliser les timbres BuTrans. N'oubliez pas que ces renseignements ne remplacent pas les consignes de votre médecin.

#### QUELS SONT LES RENSEIGNEMENTS LES PLUS IMPORTANTS À CONNAÎTRE AU SUJET DU BUTRANS?

- **BuTrans** est un timbre transdermique qui contient de la buprénorphine. De graves troubles respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir en cas de surdose, si la dose que vous utilisez est trop forte pour vous, ou si vous oubliez de retirer l'ancien timbre avant d'en appliquer un nouveau. Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence si :
  - Vous avez de la peine à respirer, ou si votre respiration est lente ou superficielle
  - Votre rythme cardiaque est lent
  - Vous êtes atteint de somnolence grave
  - Votre peau est froide et moite
  - Vous vous sentez mal, étourdi, désorienté, ou si vous ne parvenez pas à réfléchir, à marcher ou à parler normalement
  - Vous avez une attaque
  - Vous avez des hallucinations
- N'utilisez pas le timbre **BuTrans** si l'emballage hermétique est déchiré ou si le timbre a été coupé, endommagé ou modifié de quelque façon que ce soit.
- **BuTrans** ne doit pas être utilisé pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps à autre (« au besoin »).
- Prenez **BuTrans** exactement tel que vous l'a prescrit votre dispensateur de soins médicaux.
- Ne donnez jamais **BuTrans** à quelqu'un d'autre, même si cette personne présente les mêmes symptômes que les

vôtres. Cela peut leur faire du tort, ou même leur être fatal.

- Si vous (ou l'un des membres de votre famille) avez déjà consommé trop d'alcool, de médicaments ou de drogues illicites, ou si vous présentez une dépendance à ces substances, veuillez l'indiquer à votre médecin.
- Prévenez le vol, l'utilisation abusive ou la surconsommation. Conservez **BuTrans** dans un endroit sûr pour le protéger contre le vol.
- Lorsque vous interrompez la prise de **BuTrans**, vous devez l'éliminer selon les directives prévues (voir Élimination de BuTrans) ou le rapporter à votre pharmacien, qui l'éliminera.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

**BuTrans** est un timbre transdermique qui libère lentement de la buprénorphine (un analgésique opioïde) sur une période de sept jours pour contribuer à soulager les douleurs modérées persistantes dont vous souffrez.

##### Ce qu'il fait :

##### Qu'est-ce que BuTrans?

**BuTrans** est un mince timbre adhésif de forme rectangulaire ou carrée que l'on applique sur sa peau. **BuTrans** administre un médicament opioïde appelé buprénorphine de manière continue à travers la peau et dans le courant sanguin, afin de contrôler votre douleur en tout temps.

##### Ce que l'on peut attendre de BuTrans

Comme le médicament contenu dans **BuTrans** est progressivement libéré du timbre et lentement absorbé par la peau, ne vous attendez pas à un soulagement immédiat de la douleur lorsque vous appliquez le premier timbre. Au cours de cette période initiale, votre médecin peut vous demander de prendre des analgésiques supplémentaires, jusqu'à ce que vous ressentiez tous les bienfaits de **BuTrans**.

La plupart des patients obtiennent un soulagement adéquat de la douleur avec **BuTrans**; cependant, il est possible que votre douleur varie et que vous ayez parfois des poussées de douleur. Ce n'est pas inhabituel. Si cela vous arrive, il est possible que votre médecin vous prescrive des analgésiques supplémentaires.

Il est important de faire savoir à votre médecin si votre douleur est maîtrisée ou non. Si vous avez fréquemment besoin de médicaments contre la douleur à courte durée d'action, ou si la douleur vous réveille la nuit, il est possible que vous ayez besoin de changer la dose de **BuTrans**.

##### **Si vous continuez d'avoir des douleurs, appelez votre médecin.**

Suivez toujours soigneusement les consignes de votre médecin, et ne modifiez ou n'interrompez pas la prise de **BuTrans** sans en parler premièrement à votre médecin.

**Quand il ne doit pas être utilisé :**

**BuTrans** ne doit pas être utilisé :

- Si votre médecin ne vous l'a pas prescrit
- Si vous êtes allergique à la buprénorphine, aux opioïdes ou à tout ingrédient contenu dans le timbre (voir **Ingrédients non médicamenteux**)
- Si votre douleur peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle d'autres médicaments
- Si vous nécessitez un soulagement de la douleur à la suite d'une opération chirurgicale
- Si vous êtes atteint d'une maladie hépatique grave
- Si vous présentez de graves troubles respiratoires
- Si vous souffrez d'asthme aigu ou grave
- Si l'on a diagnostiqué chez vous un rétrécissement grave de l'intestin ou une occlusion intestinale, comme un « iléus paralytique »
- Si vous êtes alcoolique, dépendant aux narcotiques, si vous présentez des symptômes de sevrage ou si vous êtes atteint de convulsions
- Si vous souffrez d'un traumatisme crânien
- Si vous prenez, ou si vous avez pris au cours des deux dernières semaines, un médicament inhibiteur de la monoamine oxydase (par exemple, le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine, le moclobémide ou la sélégiline)
- Si vous êtes enceinte, prévoyez de devenir enceinte, si vous êtes en travail ou si vous allaitez

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre du **BuTrans**.

**Ingrédient médicamenteux :**

Buprénorphine

**Ingrédients non médicamenteux :**

Couche protectrice : poly(téréphtalate d'éthylène)

Couche supérieure : poly(téréphtalate d'éthylène)

Médicament contenu dans la couche adhésive : acétylacétonate d'aluminium, acide lévulinique, oléate de (Z)-octadéc-9-ényle, polyacrylate (matières sèches) et povidone.

**Formes pharmaceutiques :**

Le timbre transdermique **BuTrans** est fourni en boîtes de quatre timbres emballés individuellement. **BuTrans** est disponible en trois dosages : 5 mg, 10 mg et 20 mg de buprénorphine par timbre, administrant respectivement 5, 10 et 20 mcg de buprénorphine par heure pendant sept jours.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

AVANT d'utiliser **BuTrans**, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien :

- Si vous souffrez d'autres troubles médicaux (comme l'hypotension artérielle ou les maladies du cœur, des poumons, du cerveau, du foie et des reins)

- Si vous souffrez de troubles intestinaux, dont la pancréatite et d'autres maladies des voies biliaires
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez de tomber enceinte, ou si vous allaitez
- Si vous prenez d'autres médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)
- Si vous avez déjà fait une réaction allergique à tout autre médicament
- Si vous souffrez d'un traumatisme crânien ou d'une tumeur cérébrale
- Si vous présentez des antécédents de surconsommation de médicaments
- Si vous souffrez d'une constipation grave et chronique
- Si vous êtes alcoolique

Cela aidera votre médecin à déterminer si vous pouvez prendre **BuTrans** et s'il faut prendre des précautions supplémentaires au cours de son administration.

Si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale, ou si vous êtes sur le point d'en subir une, indiquez à votre médecin que vous prenez **BuTrans**.

Ne conduisez aucun véhicule, et ne faites fonctionner aucune machine, tant que vous n'êtes pas certain que l'utilisation du timbre ne vous rend pas somnolent.

Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez **BuTrans**, car cela pourrait augmenter les risques d'apparition d'effets secondaires dangereux.

**Fièvre / exposition à des sources de chaleur :**

Aussi longtemps que vous portez **BuTrans**, vous ne devez pas exposer le site d'application du timbre à des sources de chaleur comme les coussins chauffants, les couvertures électriques, les matelas à eau chauffants, les lampes à rayons infrarouges, les saunas et les cuves thermales, les bains de soleil, car cela peut augmenter la capacité du médicament à traverser la peau et causer de graves problèmes médicaux. Cela peut également se produire si vous avez de la fièvre.

**Surconsommation, toxicomanie et dépendance physique :**

Tous les opioïdes présentent un risque de surconsommation ou de toxicomanie. Certains patients, en particulier ceux qui ont consommé trop de médicaments par le passé, courent un risque de surconsommation ou de toxicomanie plus élevé lorsqu'ils prennent des opioïdes, comme **BuTrans**.

Les patients qui ont pris **BuTrans** pendant un certain temps peuvent développer une dépendance physique, et ne doivent pas en interrompre la prise soudainement (voir **Interruption de la prise de BuTrans**).

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Les sédatifs, les tranquillisants, les antidépresseurs et certains médicaments contre l'hypertension artérielle peuvent augmenter les effets de la buprénorphine sur le système

nerveux central, et l'utilisation de ces médicaments doit être surveillée de près.

La prise de ce médicament en association avec des benzodiazépines (médicaments utilisés pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil) peut entraîner la mort par insuffisance respiratoire (incapacité à respirer). Ne prenez pas de benzodiazépines pendant votre traitement par **BuTrans**, à moins qu'ils ne vous aient été prescrits par votre médecin.

Pour éviter le risque d'interaction médicamenteuse (un médicament en affectant un autre), assurez-vous d'informer votre médecin ou votre pharmacien de tout autre médicament que vous prenez, y compris :

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (par exemple, le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylecypromine, la moclobémide ou la sélégiline)
- des médicaments en vente libre qui peuvent causer de la somnolence (par exemple, les antihistaminiques)
- des myorelaxants
- des anesthésiants
- des sédatifs ou des aides au sommeil
- des phénothiazines
- d'autres analgésiques opioïdes

Si vous prenez d'autres médicaments en vente libre ou sur ordonnance, vous devez en informer votre médecin ou votre pharmacien, qui vous diront quoi faire.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

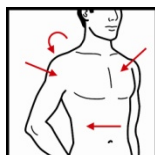
Votre médecin déterminera le dosage de **BuTrans** qui convient à vos besoins particuliers.

#### Site d'application de BuTrans :

**Portez seulement un timbre à la fois à moins qu'une dose de 15 mcg/h soit prescrite, nécessitant l'utilisation de 2 timbres.**

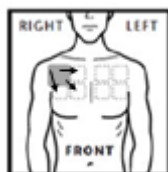
Choisissez une zone sèche, sans poils ou de faible pilosité, en haut de la poitrine (gauche ou droite), en haut du dos (gauche ou droit), sur le côté de la poitrine (gauche ou droite) ou à l'extérieur du bras (gauche ou droit).

Sites d'application



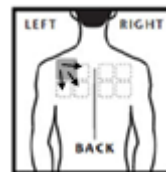
Dans chacune des zones d'application se trouve plus d'un site possible où appliquer le timbre. Voir étape 5.

Sites d'application possibles en haut de la poitrine (gauche ou droite)



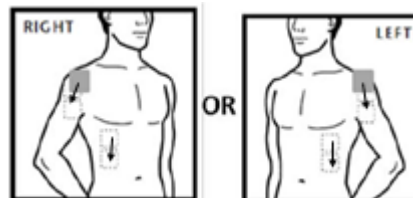
OU

Sites d'application possibles en haut du dos (gauche ou droit)



OU

Sites d'application possibles sur le côté droit et gauche de la poitrine ou à l'extérieur du bras



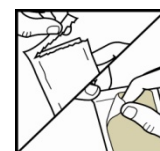
Si la zone que vous choisissez est poilue, coupez les poils (ne les rasez pas) près de la peau avec des ciseaux.



N'appliquez pas le timbre sur une peau très grasse, brûlée, boutonneuse, coupée, irritée ou fragilisée d'une manière quelconque. Si vous devez nettoyer le site d'application du timbre, n'utilisez que de l'eau claire. Les savons, les huiles, les lotions, l'alcool ou les autres produits peuvent irriter la peau sous le timbre.

#### Application de BuTrans :

**Première étape** - chaque timbre est contenu dans son propre emballage individuel de protection. Ne sortez pas le timbre de son emballage avant que vous ne soyez prêt à l'utiliser. Lorsque vous êtes prêt, sortez le timbre de son emballage.



**Deuxième étape** - une couche protectrice recouvre le côté adhésif du timbre, celui que vous appliquerez sur la peau. Retirez la partie mince de cette couche protectrice, située d'un côté du timbre, et appliquez la mince partie adhésive du timbre sur une zone sèche en haut de la poitrine, en haut du dos, sur le côté de la poitrine ou à l'extérieur du bras.

**Troisième étape** - ôtez le reste de la couche protectrice et pressez immédiatement le timbre sur la peau, le maintenant fermement en place de la paume de la main pendant environ trente secondes. Essayez de ne pas toucher le côté adhésif du timbre. Jetez la couche protectrice à la poubelle.



Tous les produits adhésifs ne collent pas sur la peau de tous les patients. Si un bord du timbre ne colle pas bien à la peau, ou s'il commence à se soulever après l'application, collez les bords sur la peau avec du ruban adhésif adapté pour la peau.

Si le timbre se décolle entièrement, jetez-le et appliquez-en un autre sur une zone de peau différente (voir **Élimination de BuTrans**).

**Quatrième étape** - lavez-vous les mains avec de l'eau après avoir appliqué le timbre.

**Cinquième étape** - après avoir porté le timbre pendant sept jours, ou selon les consignes de votre médecin, retirez-le (voir **Élimination de BuTrans**). Ensuite, choisissez un site différent (répétez les étapes une à quatre, dans l'ordre). Il ne faut pas utiliser le même site d'application à moins de trois semaines d'intervalle. Si, après 3 semaines, vous réutilisez un site d'application, variez dans la mesure du possible la zone de peau (voir **Site d'application de BuTrans** et **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**).

**Portez seulement un timbre à la fois à moins qu'une dose de 15 mcg/h soit prescrite, nécessitant l'utilisation simultanée de deux timbres.**

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur l'application de **BuTrans**.

**BuTrans et l'eau :**

Vous pouvez vous baigner, nager ou prendre une douche tout en portant **BuTrans**. Si le timbre se décolle, appliquez-en un autre, en vous assurant que la nouvelle zone de peau est bien sèche.

**Élimination de BuTrans :**

Avant d'appliquer un nouveau timbre **BuTrans**, retirez celui que vous portiez. Pliez le timbre usagé en deux de façon que le côté adhésif colle à lui-même, jetez-le dans les toilettes et tirez immédiatement la chasse d'eau, ou consultez un pharmacien au sujet des autres options d'élimination. Après avoir retiré le timbre, lavez-vous les mains, avec de l'eau seulement.

Éliminez tous les timbres restants qui vous ont été prescrits dès que vous n'en avez plus besoin. Sortez les timbres de leur emballage de protection et retirez la couche protectrice. Pliez les timbres en deux, jetez-les dans les toilettes et tirez immédiatement la chasse d'eau, ou consultez un pharmacien au sujet des autres options d'élimination. Ne jetez ni l'emballage, ni la couche protectrice dans les toilettes.

**BuTrans** contient de la buprénorphine, un médicament qui peut entraîner une surconsommation et être fatal pour les enfants. Le fait de jeter les timbres à éliminer dans les toilettes est une façon efficace d'éviter le vol ou l'utilisation abusive.

**Sécurité et manipulation :**

**BuTrans** est sous emballage hermétique afin d'empêcher la couche adhésive médicamenteuse d'entrer en contact avec les mains ou le corps. Si la couche adhésive médicamenteuse entre accidentellement en contact avec la peau, lavez la zone à grande eau. N'utilisez pas de savon, d'alcool ou d'autres solvants, car ils peuvent augmenter la capacité du médicament à traverser la peau.

Ne coupez pas les timbres **BuTrans**, ne les endommagez pas et ne les mâchez pas.

Ne laissez personne d'autre utiliser **BuTrans**. **BuTrans** contient de la buprénorphine, une substance pouvant entraîner une surconsommation. Vous devez protéger vos timbres du vol ou de l'utilisation abusive.

De graves conséquences médicales, y compris la mort, peuvent survenir en cas de transfert accidentel d'un timbre d'une personne à l'autre lorsqu'il y a contact entre la peau des deux personnes, par exemple au cours d'une étreinte, du partage d'un lit ou du déplacement d'un patient. Si votre timbre se détache et se colle accidentellement sur la peau d'une autre personne, retirez immédiatement le timbre et appelez un médecin. Cela est valable pour les nouveaux timbres et pour les timbres usagés, car les timbres contiennent encore une certaine teneur en médicament après usage.

Ne dépassez pas la dose que votre médecin vous a recommandée.

**Surdose :**

Le signe de surdose le plus important est la dépression respiratoire ou la somnolence. Si une personne respire de façon anormalement lente ou faible, retirez le timbre (voir **Élimination de BuTrans**) et obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence. Entre-temps, maintenez la personne éveillée en lui parlant ou en la secouant de temps à autre.

Les autres signes de surdose de buprénorphine comprennent la fatigue, les nausées, les vomissements et une contraction des pupilles.

Si vous prenez trop de **BuTrans** par accident, appelez immédiatement votre médecin, ou composez le numéro d'urgence local ou du centre antipoison régional, même si vous ne vous sentez pas malade.

**Renouvellement de la commande de BuTrans :**

Vous devez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite de **BuTrans** chaque fois que vous devez en commander à nouveau. Par conséquent, il est important que vous preniez contact avec votre médecin avant que vous n'arriviez à la fin de votre réserve actuelle.

**Dose oubliée :**

Si vous laissez un timbre en place pendant plus de sept jours, retirez-le et appliquez-en un nouveau en suivant les consignes données (voir **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**).

Si vos douleurs augmentent ou si vous éprouvez d'autres problèmes à la suite de la prise de **BuTrans**, prenez immédiatement contact avec votre médecin.

**Interruption de la prise de BuTrans :**

Veillez ne pas interrompre la prise de **BuTrans**, car cela pourrait entraîner des effets secondaires indésirables. Votre médecin peut vous indiquer la meilleure façon d'interrompre la prise de **BuTrans**.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents sont les maux de tête, les nausées et les réactions au site d'application. Ces effets peuvent être plus prononcés si vous avez de la fièvre. Si votre température augmente pendant que vous portez un timbre, prenez immédiatement contact avec votre médecin.

Soyez conscient que le fait de décoller le timbre n'élimine pas complètement la source de médicament, car ce dernier a été déposé sous la peau et continuera d'être libéré dans le courant sanguin pendant une brève période suivant le retrait du timbre.

Des symptômes de sevrage aux opioïdes, comme les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'anxiété et le tremblement, peuvent apparaître lorsque vous passez de l'analgésique opioïde que vous preniez précédemment à **BuTrans**. Prenez contact avec votre médecin si vous ressentez ces symptômes lors du passage d'un autre médicament à **BuTrans** ou vice-versa.

Comme c'est le cas avec tout produit qui recouvre la peau pendant une certaine période de temps, **BuTrans** peut entraîner une irritation cutanée. Si vous présentez une éruption cutanée, il se peut que vous n'ayez pas besoin d'interrompre l'utilisation du produit. Cependant, si la rougeur et/ou les démangeaisons persistent, entraînent un inconfort ou suscitent des inquiétudes, consultez votre médecin. Afin de réduire le risque d'éruption cutanée, n'utilisez pas le même site d'application pendant au moins 3 semaines et variez dans la mesure du possible la zone de peau utilisée dans chaque site (voir **Site d'application de BuTrans**).

On a constaté des cas de réaction d'hypersensibilité à la buprénorphine. Les signes et les symptômes les plus courants comprennent les éruptions cutanées, l'urticaire et le prurit. On a signalé des cas de difficulté respiratoire, d'enflure et de graves réactions allergiques. Si ces symptômes apparaissent, prenez immédiatement contact avec votre médecin.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour prendre connaissance de tous les effets indésirables potentiels pendant la prise de BuTrans, veuillez parler à votre médecin ou à votre pharmacien.*

## CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Conservez **BuTrans** dans son emballage de protection jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser. Conservez **BuTrans** entre 15° et 30°C. Ne le congélez pas.

Conservez **BuTrans** dans un endroit sûr afin d'éviter le vol et l'utilisation abusive. N'en donnez pas à toute personne pour laquelle il n'a pas été prescrit, car cela pourrait lui nuire gravement.

**Conservez BuTrans sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants.** L'exposition accidentelle (contact/ingestion/utilisation) du produit chez un enfant pourrait être dangereuse et une surdose pourrait entraîner la mort.

## SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir:**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
  - **par la poste au :**  
**Programme Canada Vigilance**  
**Santé Canada**  
**Indice postal 0701C**  
**Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

**Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web canadien de MedEffet™ Canada, à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

## AUTRES RENSEIGNEMENTS

*Le présent dépliant résume les renseignements les plus importants concernant **BuTrans**. Si vous désirez de plus amples renseignements, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.*

Ce document, ainsi que la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels des soins de santé, se trouvent à l'adresse : <http://www.purdue.ca>

ou peuvent être obtenus en prenant contact avec le fabricant, Purdue Pharma, au numéro : 1-800-387-5349

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

®Purdue Pharma, propriétaire de la marque déposée BuTrans.

Dernière révision : le 9 mars 2012