

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg, comprimé sublingual  
Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg, comprimé sublingual  
Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg, comprimé sublingual  
Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg, comprimé sublingual  
Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg, comprimé sublingual  
Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg, comprimé sublingual

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg, comprimé sublingual

Chaque comprimé sublingual de 0,7 mg / 0,18 mg contient 0,7 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,18 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

### Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg, comprimé sublingual

Chaque comprimé sublingual de 1,4 mg / 0,36 mg contient 1,4 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,36 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

### Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg, comprimé sublingual

Chaque comprimé sublingual de 2,9 mg / 0,71 mg contient 2,9 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,71 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

### Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg, comprimé sublingual

Chaque comprimé sublingual de 5,7 mg / 1,4 mg contient 5,7 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 1,4 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

### Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg, comprimé sublingual

Chaque comprimé sublingual de 8,6 mg / 2,1 mg contient 8,6 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 2,1 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

### Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg, comprimé sublingual

Chaque comprimé sublingual de 11,4 mg / 2,9 mg contient 11,4 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 2,9 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé sublingual

### Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg, comprimé sublingual

Comprimé blanc, ovale, d'une longueur de 6,8 mm et une largeur de 4,0 mm, portant

l'inscription « .7 » sur un côté.

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg, comprimé sublingual

Comprimé blanc, triangulaire d'une longueur 7,2 mm et une hauteur de 6,9 mm, portant l'inscription « 1.4 » sur un côté.

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg, comprimé sublingual

Comprimé blanc, en forme de D, d'une hauteur de 7,3 mm et une largeur de 5,65 mm, portant l'inscription « 2.9 » sur un côté.

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg, comprimé sublingual

Comprimé blanc, rond, de 7 mm de diamètre, portant l'inscription « 5.7 » sur un côté.

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg, comprimé sublingual

Comprimé blanc, en forme de losange, d'une longueur de 9,5 mm et une largeur de 8,2 mm, portant l'inscription « 8.6 » sur un côté.

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg, comprimé sublingual

Comprimé blanc, oblong, d'une longueur de 10,3 mm et une largeur 8,2 mm, portant l'inscription « 11.4 » sur un côté.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à dissuader le mauvais usage par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans, qui ont accepté d'être traités pour une addiction.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la dépendance/l'addiction aux opioïdes.

Zubsolv n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de la buprénorphine, car différents produits contenant de la buprénorphine ne sont pas nécessairement bioéquivalents. Par conséquent, la dose en mg peut varier selon les produits. Une fois que la dose appropriée a été établie pour un patient disposant d'un produit spécifique contenant de la buprénorphine, il n'est pas recommandé de remplacer ce produit par un autre produit.

Si le traitement d'un patient est modifié entre des produits contenant de la buprénorphine ou de la buprénorphine et de la naloxone, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en raison de différences potentielles de biodisponibilité (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'utilisation de multiples de l'un des trois dosages les plus élevés pour substituer l'un des dosages les plus faibles (par exemple dans le cas d'une indisponibilité temporaire des présentations ayant des dosages élevés) n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

### *Précautions à prendre avant l'induction*

Avant l'instauration du traitement, il convient de prendre en compte le type de dépendance aux opioïdes (c.-à-d. opioïdes à durée d'action longue ou courte), l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes et le degré de dépendance aux opioïdes. Pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'initiation du traitement par buprénorphine/naloxone doit être effectuée uniquement lorsque des signes objectifs et clairs de sevrage sont évidents (démontrés par ex. par un score indiquant un sevrage léger à modéré sur l'échelle clinique validée de sevrage des opioïdes, COWS).

- Pour les patients dépendants à l'héroïne ou aux opioïdes à courte durée d'action, la première dose de buprénorphine/naloxone doit être prise lors de l'apparition des signes de sevrage, mais au minimum 6 heures après la dernière prise d'opioïdes par le patient.
- Pour les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être réduite à un maximum de 30 mg/jour avant de commencer le traitement par buprénorphine/naloxone. Il convient de prendre en considération la longue demi-vie de la méthadone lors de l'instauration de la buprénorphine/naloxone. La première dose de buprénorphine/naloxone doit être prise uniquement lors de l'apparition des signes de sevrage, mais au minimum 24 heures après la dernière prise de méthadone par le patient. La buprénorphine peut précipiter l'apparition des symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.

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

### Posologie

#### *Instauration du traitement (induction)*

Pendant l'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement son administration afin de s'assurer que le comprimé soit placé correctement sous la langue et observer la réponse du patient au traitement ce qui permettra de titrer efficacement la dose en fonction de l'effet clinique.

#### *Induction*

La dose initiale recommandée de Zubsolv chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans est de 1,4 mg / 0,36 mg ou 2,9 mg / 0,71 mg par jour. Un comprimé supplémentaire de Zubsolv

1,4 mg / 0,36 mg ou 2,9 mg / 0,71 mg peut être administré le premier jour, en fonction des besoins du patient.

#### *Adaptation posologique et dose d'entretien*

Suite à l'instauration au jour 1 du traitement, le patient doit être stabilisé à une dose d'entretien au cours des jours suivants par l'ajustement individuel progressif de la dose selon l'effet clinique chez le patient. Il convient de surveiller les patients au cours de l'adaptation posologique. Pour les paliers de 1,4 à 5,7 mg de buprénorphine, cette titration dépend de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 17,2 mg de buprénorphine par jour en une prise (par exemple : 11,4 + 5,7 mg ou 2 x 8,6 mg ou 3 x 5,7 mg).

L'utilisation du dosage 0,7 mg / 0,18 mg a pour but d'affiner la dose chez les patients, en particulier pendant la diminution progressive du traitement ou en cas de problèmes de tolérance au cours de la titration.

Les médecins sont encouragés à prescrire un schéma thérapeutique en un seul comprimé une fois par jour si possible afin de réduire au minimum le risque de détournement.

#### *Administration non quotidienne*

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne titrée pour le patient. Chez certains patients, après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à trois administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi. La dose du lundi et du mercredi doit être le double de la dose quotidienne titrée, et la dose du vendredi doit être de le triple de la dose quotidienne titrée pour le patient, sans traitement les jours intermédiaires). Toutefois, la dose administrée en une seule journée ne doit pas dépasser 17,2 mg de buprénorphine. Les patients nécessitant une dose quotidienne titrée > 5,7 mg de buprénorphine par jour peuvent ne pas trouver ce schéma adéquat.

#### *Arrêt du traitement*

Après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, si le patient l'accepte, la posologie peut être réduite progressivement à une dose d'entretien plus faible ; dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté. La disponibilité de 6 dosages différents favorise une titration individuelle et une diminution progressive de la posologie. Les patients doivent être suivi après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

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

##### *Insuffisance hépatique*

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

Les deux substances actives de Zubsolv, la buprénorphine et la naloxone, sont largement métabolisées dans le foie, et on retrouve des concentrations plasmatiques plus élevées de buprénorphine et de naloxone chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Les signes et symptômes de sevrage d'opioïdes, de toxicité ou de surdosage dus à une augmentation des taux de naloxone et/ou de buprénorphine doivent être surveillés chez les patients.

Comme les propriétés pharmacocinétiques de la buprénorphine/naloxone peuvent être modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé d'instaurer et de titrer prudemment les doses chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). La buprénorphine/naloxone est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

La modification de la dose de buprénorphine/naloxone n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. La prudence est recommandée quant à la posologie des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de buprénorphine/naloxone chez les enfants âgés de moins de 15 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Les médecins doivent avertir les patients que la voie sublinguale est la seule voie d'administration efficace et sûre pour ce médicament (voir rubrique 4.4). Le comprimé doit être placé sous la langue jusqu'à dissolution complète. Les patients ne doivent pas avaler, consommer des aliments ou des boissons jusqu'à ce que le comprimé soit complètement dissous.

Zubsolv se désagrège généralement dans les 40 secondes ; cependant, 5 à 10 minutes peuvent être nécessaires pour que le patient ressente la disparition totale du comprimé dans la bouche.

Si plus d'un comprimé est nécessaire, ils peuvent être pris en même temps ou successivement : la seconde prise doit être effectuée directement après désagrégation du premier comprimé.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
Insuffisance respiratoire sévère.  
Insuffisance hépatique sévère.  
Cas de delirium tremens ou d'alcoolisme aigu.  
Administration concomitante d'antagonistes opioïdes (naltrexone, nalméfène) pour le traitement de la dépendance à l'alcool ou aux opiacés.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Mésusage, abus et usage détourné

La buprénorphine peut être mal utilisée ou prise de façon abusive de manière similaire aux autres opioïdes, licites ou illicites. Les risques liés au mésusage ou à l'abus d'opioïdes incluent le surdosage, la transmission d'agents viraux dans le sang, des infections localisées ou systémiques, la dépression respiratoire et les lésions hépatiques. Le mésusage de la buprénorphine par une personne autre que le patient à qui le produit est destiné risque également de créer une nouvelle catégorie d'individus nouvellement dépendants utilisant la buprénorphine comme substance principale d'abus. Et ceci peut survenir si le médicament est distribué pour un usage illicite directement par le patient ou si le médicament n'est pas protégé contre le vol.

Un traitement sous-optimal par buprénorphine/naloxone peut inciter à un mauvais usage du médicament par le patient, conduisant à un surdosage ou à l'abandon du traitement. Un patient qui est sous-dosé en buprénorphine/naloxone peut continuer à gérer ses symptômes de sevrage incontrôlés en s'auto-administrant des opioïdes, de l'alcool ou d'autres sédatifs-hypnotiques tels que les benzodiazépines.

Afin de minimiser le risque de mésusage, d'abus et de détournement, les médecins doivent prendre des précautions appropriées lors de la prescription et de la délivrance de buprénorphine ; comme éviter de prescrire plusieurs renouvellements au début du traitement et mener des visites de suivi du patient avec une surveillance clinique appropriée selon les besoins du patient.

L'association de la buprénorphine avec la naloxone de Zubsolv vise à dissuader le mésusage et l'abus de la buprénorphine. Il est attendu que le mésusage de Zubsolv par voie intraveineuse ou par voie intranasale soit moins probable qu'avec la buprénorphine seule car la naloxone de Zubsolv peut précipiter l'apparition du sevrage chez les personnes dépendantes à l'héroïne, à la méthadone ou à d'autres agonistes opioïdes.

### Dépression respiratoire

Un certain nombre de cas de décès dus à une dépression respiratoire ont été signalés, en particulier lorsque la buprénorphine a été utilisée en association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4.5) ou lorsque la buprénorphine n'était pas utilisée conformément à la prescription. Des décès ont également été rapportés après la prise concomitante de buprénorphine avec d'autres dépresseurs du système nerveux central comme l'alcool ou d'autres opioïdes.

L'administration de buprénorphine à des personnes non dépendantes aux opioïdes, et non tolérantes aux effets des opioïdes, peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle.

Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'asthme ou d'insuffisance respiratoire comme une bronchopneumopathie chronique obstructive, un cœur pulmonaire, une diminution de la capacité respiratoire, une hypoxie, une hypercapnie, une dépression respiratoire préexistante ou une cyphoscoliose (courbure du rachis menant à une potentielle dyspnée).

La buprénorphine/naloxone peut provoquer une dépression respiratoire grave, voire mortelle, chez les enfants et les personnes non-dépendantes en cas d'ingestion accidentelle ou délibérée. Les patients doivent être informés de conserver la plaquette thermoformée en sécurité, de ne jamais sortir à l'avance les comprimés de la plaquette thermoformée, de conserver celle-ci hors de la vue et de la portée des enfants et autres membres du foyer, et de ne pas prendre ce médicament devant les enfants. Les urgences doivent être contactées immédiatement en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion.

### Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Zubsolv et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut engendrer un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

### Dépression du SNC

La buprénorphine/naloxone peut provoquer une somnolence, particulièrement lorsqu'elle est prise avec de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central (tels que des tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques) (voir rubrique 4.5).

### Dépendance

La buprénorphine est un agoniste partiel au récepteur opioïdes  $\mu$  (mu) et l'administration chronique produit une dépendance aux opioïdes. Les études chez l'animal, ainsi que les données cliniques, ont démontré que la buprénorphine pouvait produire une dépendance,

mais à un niveau inférieur à celle produite par un agoniste complet, comme la morphine.

L'arrêt brutal du traitement n'est pas recommandé car il peut entraîner un syndrome de sevrage dont les premiers signes peuvent apparaître de manière retardée.

### Hépatite et atteintes hépatiques

Des cas d'atteintes hépatiques aiguës ont été signalés chez les personnes dépendantes aux opioïdes à la fois dans des études cliniques et dans les effets indésirables signalés post-commercialisation. Les anomalies observées vont d'une élévation asymptomatique transitoire des transaminases hépatiques à l'insuffisance hépatique, la nécrose hépatique, le syndrome hépatorénal, l'encéphalopathie hépatique et la mort. Dans de nombreux cas, la présence d'une déficience mitochondriale préexistante (maladie génétique, anomalies des enzymes hépatiques, infection par le virus de l'hépatite B ou l'hépatite C, abus d'alcool, anorexie, utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxique) et la persistance d'injection de drogue pourraient avoir un rôle causal ou contributeur. Ces facteurs sous-jacents doivent être pris en compte avant de prescrire la buprénorphine/naloxone et pendant le traitement. Quand un événement hépatique est soupçonné, d'autres évaluations biologique et étiologique sont nécessaires. Selon les résultats, le médicament peut être interrompu avec prudence afin de prévenir l'apparition des symptômes de sevrage et d'éviter un retour à des drogues illicites. Si le traitement est poursuivi, la fonction hépatique doit être surveillée étroitement.

### Précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes

Lors de l'instauration du traitement par buprénorphine/naloxone, le médecin doit être conscient du profil agoniste partiel de la buprénorphine et du fait qu'elle peut précipiter le sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes, particulièrement si elle est administrée moins de 6 heures après la dernière prise d'héroïne ou d'autres opioïdes à courte durée d'action, ou si elle est administrée moins de 24 heures après la dernière prise de méthadone. Pour éviter de précipiter le sevrage, l'induction avec la buprénorphine/naloxone doit être effectuée lorsque des signes objectifs de sevrage sont évidents (voir rubrique 4.2). Les patients doivent être étroitement surveillés pendant la période de transition de la buprénorphine ou de la méthadone à la buprénorphine/naloxone car des symptômes de sevrage ont été rapportés.

Les symptômes de sevrage peuvent également être associés à un dosage sous-optimal.

#### Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine et de la naloxone a été évalué dans une étude post-commercialisation. Étant donné que la buprénorphine et la naloxone sont largement métabolisées dans le foie, on retrouve des concentrations plasmatiques plus élevées de buprénorphine et de naloxone chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère, après administration d'une dose unique. Les signes et symptômes de sevrage d'opioïdes, de toxicité ou de surdosage dus à une augmentation des taux de naloxone et/ou de buprénorphine doivent être surveillés chez les patients. Les comprimés sublinguaux de Zubsolv doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de buprénorphine/naloxone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Insuffisance rénale

L'élimination rénale peut être prolongée car 30 % de la dose administrée est éliminé par voie rénale. Les métabolites de la buprénorphine s'accumulent chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée quant à la posologie des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Utilisation chez les adolescents (âge de 15 à moins de 18 ans)



En raison du manque de données chez les adolescents (âgés de 15 à <18 ans), les patients de ce groupe d'âge doivent être étroitement surveillés durant le traitement.

#### Changement entre des produits contenant de la buprénorphine

La dose en mg peut varier entre différents produits contenant de la buprénorphine. Les spécialités ne sont pas directement interchangeables. Il convient donc de surveiller les patients en cas de changement entre différents produits contenant de la buprénorphine, car des différences dans la biodisponibilité (voir rubrique 5.2) peuvent être observées dans certains cas. Par conséquent, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires.

#### Inhibiteurs du CYP3A

Les médicaments qui inhibent l'enzyme CYP3A4 peuvent donner lieu à une augmentation des concentrations de la buprénorphine. Une réduction de la dose de buprénorphine/naloxone peut être nécessaire. Chez les patients déjà traités avec des inhibiteurs du CYP3A4, la posologie de buprénorphine/naloxone doit être titrée avec prudence car une dose moindre peut s'avérer suffisante chez ces patients (voir rubrique 4.5).

#### Avertissements généraux relatifs à l'administration d'opioïdes

Les opioïdes peuvent produire une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires.

Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalorachidien, ce qui peut provoquer des convulsions, les opioïdes doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients atteints de traumatisme crânien, de lésions intracrâniennes, d'autres circonstances où la pression du liquide céphalorachidien peut être augmentée, ou ayant des antécédents de convulsions.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients souffrant d'hypotension, d'hypertrophie de la prostate ou de sténose urétrale.

Un myosis induit par des opioïdes, des altérations du niveau de conscience, ou de la perception de la douleur en tant que symptôme d'une maladie, peuvent interférer avec l'évaluation des patients ou compliquer le diagnostic ou l'évolution clinique d'une maladie concomitante.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myxoedème, d'hypothyroïdie, ou d'une insuffisance cortico-surrénalienne (par exemple, la maladie d'Addison).

Il a été démontré que les opioïdes augmentent la pression du canal cholédoque, et doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement des voies biliaires. Les opioïdes doivent être administrés avec précautions chez les patients âgés ou affaiblis.

L'administration concomitante des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) pourrait produire une majoration des effets des opioïdes, par analogie à la morphine (voir rubrique 4.5).

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

Association contre-indiquée avec :

- la naltrexone et le nalméfène sont des antagonistes opioïdes qui peuvent bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine. La co-administration au cours du traitement par buprénorphine/naloxone est contre-indiquée en raison d'interaction potentiellement dangereuse qui peut précipiter l'apparition brutale des symptômes prolongés et intenses de sevrage aux opioïdes (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées avec :

- des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool, car l'alcool augmente l'effet sédatif de la buprénorphine (voir rubrique 4.7).

Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi :

- Benzodiazépines : Cette association peut provoquer un décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Par conséquent, les posologies doivent être limitées et cette association doit être évitée dans les cas où il y a un risque de mésusage. Les patients doivent être avertis qu'il est extrêmement dangereux de s'auto-administrer des benzodiazépines non prescrites tout en prenant ce produit, et doivent également être avertis que l'utilisation de benzodiazépines avec ce produit doit se faire uniquement selon les indications de leur médecin (voir rubrique 4.4).
- Des médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).
- d'autres déprimeurs du système nerveux central, d'autres dérivés opioïdes (par exemple la méthadone, les antalgiques et antitussifs), certains antidépresseurs, les antihistaminiques H1 sédatifs, les barbituriques, les anxiolytiques autres que les benzodiazépines, les neuroleptiques, la clonidine et les substances apparentées : ces associations augmentent la dépression du système nerveux central. La baisse du niveau de vigilance peut rendre dangereuses la conduite et l'utilisation de machines.
- Agoniste opioïde complet : une analgésie adéquate peut être difficile à atteindre quand on administre un agoniste opioïde complet à des patients recevant de la buprénorphine/naloxone. Par conséquent, le risque de surdosage avec un agoniste complet existe, en particulier lorsque l'on essaye de surmonter les effets agonistes partiels de la buprénorphine, ou lorsque les concentrations plasmatiques de la buprénorphine diminuent.
- Inhibiteurs du CYP3A4 : une étude d'interaction de la buprénorphine avec le kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) a entraîné une augmentation de la  $C_{max}$  et de l'aire sous la courbe de la buprénorphine (environ 50 % et 70 %, respectivement) et, dans une moindre mesure, de norbuprénorphine. Les patients traités par Zubsolv doivent être étroitement surveillés, et une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire en cas d'association avec des inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple des inhibiteurs de la protéase tels que le ritonavir, le nelfinavir ou l'indinavir, des antifongiques azolés tels que le kétoconazole, l'itraconazole ou les antibiotiques type macrolide).
- Inducteurs du CYP3A4 : L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et de la buprénorphine peut réduire les concentrations plasmatiques de buprénorphine, et rendre potentiellement sous-optimal le traitement de la dépendance aux opioïdes par buprénorphine. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients traités par buprénorphine/naloxone si des inducteurs (par exemple, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) sont co-administrés. La posologie de buprénorphine ou des inducteurs du CYP3A4 pourrait devoir être ajustée en conséquence.
- Selon les données disponibles concernant la morphine, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) pourrait produire une majoration des effets des opioïdes.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe aucune donnée appropriée relative à l'utilisation de la buprénorphine/naloxone chez

les femmes enceintes. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu.

En fin de grossesse, la buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né même après une courte période d'administration. L'administration à long terme de buprénorphine au cours des trois derniers mois de la grossesse peut provoquer l'apparition d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (par exemple hypertonie, tremblements du nouveau-né, agitation néonatale, myoclonie ou convulsions). Le syndrome est généralement retardé de plusieurs heures, voire de plusieurs jours, après la naissance.

En raison de la longue demi-vie de la buprénorphine, une surveillance néonatale pendant plusieurs jours doit être envisagée à la fin de la grossesse, pour prévenir le risque de dépression respiratoire ou le syndrome de sevrage chez les nouveau-nés.

En outre, l'utilisation de la buprénorphine/naloxone pendant la grossesse doit être évaluée par le médecin. La buprénorphine/naloxone ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

Chez les rats, il a été observé que la buprénorphine inhibe la lactation. La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. On ne sait pas si la naloxone / ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu durant un traitement par Zubsolv.

### Fertilité

Des études sur les animaux ont mis en évidence une baisse de la fertilité chez les femelles lors de la prise de doses élevées (exposition systémique > 2,4 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée de 17,2 mg de buprénorphine, basée sur l'ASC) (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La buprénorphine/naloxone a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lorsqu'elle est administrée à des patients dépendants aux opioïdes. Ce produit peut provoquer une somnolence, des vertiges, ou des pensées anormales, en particulier pendant l'induction du traitement et l'adaptation posologique. En cas de prise avec de l'alcool ou des déprimeurs du système nerveux central, l'effet sera probablement majoré (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Les patients doivent être avertis que la prise de buprénorphine/naloxone peut affecter leur capacité à conduire ou utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés durant les études cliniques pivots ont été la constipation et des symptômes fréquemment associés au sevrage (c.-à-d. insomnie, céphalée, nausée, hyperhidrose et douleur). Certains cas de convulsions, de vomissements, de diarrhées, de valeurs augmentées de la fonction hépatique ont été considérés comme graves.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 résume les effets indésirables signalés au cours de la surveillance post-

commercialisation et les effets indésirables rapportés dans les études cliniques pivots dans lesquelles 342 patients sur 472 (72,5 %) ont rapporté des effets indésirables.

La fréquence des effets indésirables possibles énumérés ci-dessous est définie en utilisant la convention suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à

$<1/1\ 000$ ), très rare ( $<1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée avec les données disponibles).

**Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement rapportés dans les essais cliniques et la surveillance post-commercialisation de la buprénorphine/naloxone**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<i>Infections et infestations</i>		Grippe Infection Pharyngite Rhinite	Infection des voies urinaires Infection vaginale	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			Anémie Leucocytose Leucopénie Lymphadénopathie Thrombocytopénie	
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité	Choc anaphylactique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			Diminution de l'appétit Hyperglycémie Hyperlipidémie Hypoglycémie	
<i>Affections psychiatriques</i>	Insomnie	Anxiété Dépression Diminution de la libido Nervosité Pensées anormales	Rêves anormaux Agitation Apathie Dépersonnalisation Pharmacodépendance Humeur euphorique Hostilité	Hallucination
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées	Migraine Sensation vertigineuse Hypertonie Paresthésie Somnolence	Amnésie Hyperkinésie Convulsion Trouble de la parole Tremblement	Encéphalopathie hépatique Syncope
<i>Affections oculaires</i>		Amblyopie Trouble lacrymal	Conjonctivite Myosis	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				Vertige
<i>Affections cardiaques</i>			Angine de poitrine Bradycardie Infarctus du myocarde Palpitations Tachycardie	

<i>Affections vasculaires</i>		Hypertension Vasodilatation	Hypotension	Hypotension orthostatique
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Toux	Asthme Dyspnée Bâillement	Bronchospasme Dépression respiratoire
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation Nausée	Douleur abdominale Diarrhée Dyspepsie Flatulence Vomissement	Ulcération buccale Altération de la couleur de la langue	
<i>Affections hépatobiliaires</i>				Hépatite Hépatite aiguë Jaunisse Nécrose hépatique Syndrome hépatorénal
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Hyperhidrose	Prurit Éruption cutanée Urticaire	Acné Alopécie Dermatite exfoliatrice Sécheresse cutanée Nodule cutané	Angioœdème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Dorsalgie Arthralgie Contractures musculaires Myalgie	Arthrite	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Anormalité de l'urine	Albuminurie Dysurie Hématurie Néphrolithiase Rétention urinaire	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>		Troubles érectiles	Aménorrhée Trouble de l'éjaculation Ménorragie Métrorragie	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Syndrome de sevrage	Asthénie Douleur thoracique Frissons Fièvre Malaise Douleur Œdème périphérique	Hypothermie	Syndrome de sevrage néonatal
<i>Investigations</i>		Test hépatique anormal Perte de poids	Élévation de la créatinine sérique	Augmentation des transaminases
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		Lésion	Coup de chaleur	

### Description de certains effets indésirables

En cas de mauvais usage du médicament par voie intraveineuse, certains effets indésirables sont attribués à la mauvaise utilisation plutôt qu'au médicament. Ceux-ci incluent des réactions locales, parfois septiques (abcès, cellulite), une hépatite aiguë potentiellement grave et d'autres infections aiguës comme la pneumonie ou l'endocardite (voir rubrique 4.4).

Chez les patients ayant une pharmacodépendance marquée, la première administration de buprénorphine peut produire un syndrome de sevrage du médicament similaire à celui induit par la naloxone (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Le principal symptôme nécessitant une intervention médicale en cas de surdosage est la dépression respiratoire consécutive à une dépression du système nerveux central, car elle peut conduire à un arrêt respiratoire et au décès. Les signes de surdosage peuvent aussi comprendre somnolence, amblyopie, myosis, hypotension, nausées, vomissements et/ou troubles de la parole.

### Prise en charge

Une prise en charge globale, comprenant notamment une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient, doit être instituée. Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et des mesures standards de soins intensifs doivent être mis en place. Une ventilation assistée ou contrôlée doit être assurée. Le patient doit être transféré dans une unité disposant de tous les moyens de réanimation nécessaires.

Si le patient vomit, des précautions doivent être prises pour éviter qu'il inhale son vomi.

L'utilisation d'un antagoniste opioïde (c.-à-d., la naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'il peut avoir pour inverser les symptômes respiratoires de la buprénorphine comparé à ses effets sur les agents opioïde agonistes complets.

Si la naloxone est utilisée, la longue durée d'action de la buprénorphine doit être prise en considération lors de la détermination de la durée du traitement et la surveillance médicale nécessaire pour inverser les effets du surdosage. La naloxone peut être éliminée plus rapidement que la buprénorphine, par conséquent les symptômes du surdosage à la buprénorphine préalablement contrôlés par la naloxone peuvent réapparaître. Ainsi une perfusion continue peut être nécessaire. Si la perfusion n'est pas possible, l'administration répétée de naloxone peut être nécessaire. Les doses initiales de naloxone peuvent aller jusqu'à 2 mg et être répétées toutes les 2 - 3 minutes. Le débit de perfusion continue intraveineuse doit être ajusté à la réaction du patient. Le diagnostic de toxicité liée aux opioïdes doit être reconsidéré s'il y a encore une absence de réponse au traitement après un total de 10 mg de naloxone administrée.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux central, médicaments utilisés pour les troubles addictifs, Code ATC : N07BC51.

#### Mécanisme d'action

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

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

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Lorsqu'elle est administrée par voie orale ou sublinguale aux posologies habituelles chez des patients présentant un sevrage aux opioïdes, la naloxone a peu ou pas d'effet pharmacologique en raison de sa métabolisation presque complète lors du premier passage. Lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse chez des patients dépendants aux opioïdes, la présence de naloxone dans Zubsolv provoque des effets antagonistes opioïdes marqués, ce qui décourage l'abus par voie intraveineuse.

#### Efficacité clinique

Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi de buprénorphine/naloxone sont principalement issues d'une étude clinique menée pendant un an, comprenant une comparaison randomisée, en double aveugle de buprénorphine/naloxone, buprénorphine et placebo sur une période de quatre semaines, suivie d'une étude de tolérance de buprénorphine/naloxone sur une période de 48 semaines. Dans cet étude, 326 sujets héroïnomanes ont été randomisés pour recevoir soit 16 mg par jour de buprénorphine/naloxone, soit 16 mg par jour de buprénorphine soit un placebo. Pour les sujets randomisés pour recevoir un des traitements actifs, la posologie était de 8 mg de buprénorphine au Jour 1, suivie de 16 mg (deux comprimés à 8 mg) de buprénorphine au Jour 2. Les sujets randomisés pour recevoir la buprénorphine/naloxone sont passés à cette association au Jour 3. Les sujets ont été vus quotidiennement à la clinique (du lundi au vendredi) pour évaluer la posologie et l'efficacité. Des doses ont été délivrées aux patients pour qu'ils les prennent chez eux pendant les week-ends.

L'objectif principal de l'étude était la comparaison de l'efficacité de la buprénorphine et de la buprénorphine/naloxone individuellement par rapport au placebo. Le pourcentage de prélèvements d'urine, effectués trois fois par semaine, qui se sont révélés négatifs aux opioïdes non inclus dans l'étude était statistiquement plus élevé dans le groupe buprénorphine/naloxone que dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ) et dans le groupe buprénorphine que dans le placebo ( $p < 0,0001$ ).

Dans une étude en double aveugle, double placebo, en groupes parallèles comparant la buprénorphine en solution éthanolique à un contrôle actif d'agoniste complet, 162 sujets ont été randomisés pour recevoir la solution sublinguale éthanolique de la buprénorphine à 8 mg/jour (une dose qui est à peu près comparable à une dose de 12 mg/jour de buprénorphine/naloxone), ou deux doses relativement faibles du contrôle actif, dont l'une d'elles était suffisamment faible pour servir d'alternative au placebo, pendant une phase d'induction de 3 à 10 jours, une phase d'entretien de 16 semaines et une phase de désintoxication de 7 semaines. La dose d'entretien de buprénorphine a été titrée jusqu'au Jour 3 ; les doses du contrôle actif ont été titrées plus progressivement. En se base sur le maintien sous traitement et sur le pourcentage de prélèvements d'urine, négatifs aux

opioïdes non inclus dans l'étude effectués trois fois par semaine, la buprénorphine s'est révélée plus efficace que la dose faible du groupe contrôle, en permettant de maintenir les héroïnomanes sous traitement et en réduisant leur consommation d'opioïdes pendant le traitement. L'efficacité de la buprénorphine, 8 mg par jour était similaire à celle de la dose modérée du contrôle actif, mais l'équivalence n'a pas été démontrée.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Zubsolv se dissout généralement dans les 40 secondes, cependant, 5 à 10 minutes peuvent être nécessaires pour que le patient ressente la disparition totale du comprimé dans la bouche.

Zubsolv, comprimé sublingual a une biodisponibilité supérieure aux comprimés sublinguaux conventionnels. Par conséquent, la dose en mg peut varier selon les produits. Zubsolv n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de la buprénorphine.

Dans des études comparatives de biodisponibilité, Zubsolv 11,4/2,9 mg a montré une exposition en buprénorphine équivalente à celle de la buprénorphine/naloxone 16/4 mg (2 x 8/2 mg) administré en comprimés sublinguaux conventionnels. Cependant, Zubsolv 2 x 1,4/0,36 mg a montré une exposition de buprénorphine 20 % inférieure à celle de buprénorphine/naloxone 2 x 2/0,5 mg administré en comprimés sublinguaux conventionnels. L'exposition de la naloxone n'était pas plus élevée avec Zubsolv pour toutes les doses testées.

### Buprénorphine

#### *Absorption*

La buprénorphine, lorsqu'elle est prise par voie orale, subit une métabolisation de premier passage avec une N désalkylation et une glucuroconjugaison dans l'intestin grêle et le foie. L'utilisation de ce médicament par voie orale est donc inappropriée.

Des écarts mineurs ont été observés dans les paramètres d'exposition proportionnelle aux doses de buprénorphine, ainsi que des écarts dans la proportionnalité stricte de la composition pour les trois dosages les plus faibles (2,9/0,71, 1,4/0,36, et 0,7/0,18 mg) par rapport aux trois présentations ayant les doses les plus élevées. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser les multiples des trois présentations de Zubsolv ayant des doses plus faibles pour substituer une des trois présentations de Zubsolv ayant des doses plus élevées.

Les concentrations plasmatiques maximales sont approximativement atteintes 90 minutes après l'administration sublinguale. Les concentrations plasmatiques de la buprénorphine augmentent avec la dose administrée de buprénorphine/naloxone en sublingual. La C<sub>max</sub> et l'ASC de la buprénorphine augmentent lorsque la dose augmente, bien que cette hausse soit proportionnellement inférieure à l'augmentation de la dose.

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation et élimination*

La buprénorphine est métabolisée par 14-N-désalkylation et glucuroconjugaison de la molécule mère et du métabolite désalkylé. Les données cliniques confirment que le CYP3A4 est responsable de la N- désalkylation de la buprénorphine. La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste opioïde  $\mu$  ayant une faible activité intrinsèque.

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

La buprénorphine est éliminée dans les selles par excrétion biliaire des métabolites



glycuroconjugués (70 %), le reste étant éliminé dans l'urine.

## Naloxone

### Absorption et distribution

Après administration intraveineuse, la naloxone est distribuée rapidement (demi-vie de distribution environ 4 minutes). Après administration orale, la naloxone est à peine détectable dans le plasma ; après administration sublinguale de la buprénorphine/naloxone, les concentrations plasmatiques de naloxone sont faibles et diminuent rapidement.

### Biotransformation

La naloxone est métabolisée dans le foie, principalement par glucuroconjugaison, et excrétée dans l'urine. La naloxone a une demi-vie plasmatique moyenne de 1,2 heure

### Populations spéciales

#### *Personnes âgées*

Aucune donnée pharmacocinétique chez les patients âgés n'est disponible.

#### *Insuffisance rénale*

L'élimination rénale joue un rôle relativement faible (environ 30 %) dans l'ensemble de la clairance de la buprénorphine/naloxone. Aucune modification de la posologie basée sur la fonction rénale n'est requise, mais la prudence est recommandée lors de l'administration du produit à patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine et de la naloxone a été évalué dans une étude post-commercialisation.

Le tableau 2 résume les résultats issus d'une étude clinique dans laquelle l'exposition après l'administration d'une dose unique de buprénorphine/naloxone en comprimé sublingual a été déterminée chez des sujets sains, et chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique.

**Tableau 2 : Effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de la buprénorphine et de la naloxone après l'administration (variation par rapport à des sujets sains)**

Paramètres pharmacocinétiques	Insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de Classe A) (n=9)	Insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de Classe B) (n=8)	Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C) (n=8)
<b>Buprénorphine</b>			
C <sub>max</sub>	Augmentation de 1,2 fois	Augmentation de 1,1 fois	Augmentation de 1,7 fois
ASC défini	Semblable à la valeur de contrôle	Augmentation de 1,6 fois	Augmentation de 2,8 fois
<b>Naloxone</b>			
C <sub>max</sub>	Semblable à la valeur de contrôle	Augmentation de 2,7 fois	Augmentation de 11,3 fois

ASC défini	Augmentation de 0,2 fois	Augmentation de 3,2 fois	Augmentation de 14,0 fois
------------	--------------------------	--------------------------	---------------------------

Globalement, l'exposition plasmatique de la buprénorphine était environ 3 fois plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave, tandis que l'exposition plasmatique de la naloxone était 14 fois plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

L'association de buprénorphine et de naloxone a été étudiée dans des études de toxicité à des doses élevées et répétées (jusqu'à 90 jours pour le rat) chez l'animal. Aucune amélioration synergique de la toxicité n'a été observée. Les effets indésirables étaient basés sur l'activité pharmacologique connue des substances agonistes et/ou antagonistes opioïdes.

L'association du chlorhydrate de buprénorphine et du chlorhydrate de naloxone (ratio 4 : 1) ne s'est pas révélée mutagène dans le test de mutation bactérienne (test d'Ames), ni clastogénique dans le test cytogénétique in vitro sur des lymphocytes humains ou lors du test du micronucleus intraveineux chez le rat.

Des études sur la reproduction, au cours desquelles la buprénorphine et la naloxone (ratio 1 : 1) étaient administrées par voie orale, ont révélé l'apparition d'une embryolétalité chez le rat en présence de toxicité maternelle à toutes les doses. La plus faible dose étudiée correspondait à une exposition multipliée par 1 pour la buprénorphine et par 5 pour la naloxone par rapport à la dose thérapeutique humaine maximale calculée en mg/m<sup>2</sup>. Chez le lapin, aucune toxicité sur le développement n'a été observée à des doses maternelles toxiques. De plus, aucune tératogénicité n'a été observée ni chez les rats ni chez les lapins. Aucune étude de péri post-natalité n'a été conduite avec la buprénorphine/naloxone ; cependant, l'administration orale maternelle de la buprénorphine à doses élevées pendant la gestation et la lactation a entraîné une parturition difficile (conséquence possiblement de l'effet sédatif de la buprénorphine), une mortalité néo-natale élevée et un léger retard dans le développement de certaines fonctions neurologiques (réflexe de redressement au contact d'une surface et réaction de sursaut) chez les rats nouveau-nés.

Chez le rat, l'administration de buprénorphine dans la nourriture à une dose supérieure ou égale à 500 ppm a provoqué une baisse de la fertilité, démontrée des taux de conception plus bas chez les femelles. L'ajout d'une dose de 100 ppm à la nourriture (exposition estimée pour la buprénorphine environ 2,4 fois supérieure comparée à une dose de 17,2 mg de buprénorphine/naloxone chez l'homme en se basant sur l'ASC, les concentrations plasmatiques de naloxone étaient en dessous de la limite de détection chez les rats) n'a engendré aucun effet indésirable sur la fertilité chez les femelles.

Une étude de carcinogénicité de la buprénorphine/naloxone a été menée chez les rats à des doses de 7,30 et 120 mg/kg/jour, avec une exposition estimée de 3 à 75 fois supérieure, par rapport à une dose sublinguale quotidienne, équivalente au Zubsolv, de 11,4 mg de buprénorphine administrée chez l'homme, calculée en mg/m<sup>2</sup>. Des hausses statistiquement significatives de l'incidence d'adénomes testiculaires bénins à cellule interstitielles (de Leydig) ont été observées dans tous les groupes quel que soit le dosage.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Mannitol

Acide citrique anhydre  
Citrates de sodium  
Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Sucralose  
Levomenthol  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarylfumarate de sodium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

0,7 mg / 0,18 mg

2 ans

1,4 mg / 0,36 mg

4 ans

2,9 mg / 0,71 mg

30 mois

5,7 mg / 1,4 mg

4 ans

8,6 mg / 2,1 mg

3 ans

11,4 mg / 2,9 mg

3 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 25°C, afin de protéger les comprimés de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes alvéolées en PVC/OPA/Al/PVC//Al/PET/Papier résistantes aux enfants.

Présentation par 7 (1 x 7) comprimés.

Présentation par 28 (4 x 7) comprimés.

Présentation par 30 (3 x 10) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Suède

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

EU/1/17/1233/001  
EU/1/17/1233/002  
EU/1/17/1233/003  
EU/1/17/1233/004  
EU/1/17/1233/005  
EU/1/17/1233/006  
EU/1/17/1233/007  
EU/1/17/1233/008  
EU/1/17/1233/009  
EU/1/17/1233/010  
EU/1/17/1233/011  
EU/1/17/1233/012  
EU/1/17/1233/013  
EU/1/17/1233/014  
EU/1/17/1233/015  
EU/1/17/1233/016  
EU/1/17/1233/017  
EU/1/17/1233/018

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

Date de première autorisation: 10 novembre 2017

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Orexo AB  
Virdings allé 32 A  
Uppsala 751 05  
Suède

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

**ANNEXE III ÉTIQUETAGE ET  
NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMÉS SUBLINGUAUX DOSES A 0,7 mg / 0,18 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Chaque comprimé sublingual contient 0,7 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,18 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés sublinguaux  
28 comprimés sublinguaux  
30 comprimés sublinguaux

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

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

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

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

Zubsolv n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de la buprénorphine.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 25 °C, afin de protéger les comprimés de l'humidité.

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

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

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Suède

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

Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/001  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/007  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/008

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ZUBSOLV 0.7 mg / 0,18 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMES SUBLINGUAUX DOSES A 0,7 mg / 0,18 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Orexo AB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Plier ici  
Déchirer ici

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMÉS SUBLINGUAUX DOSES A 1,4 mg / 0,36 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Chaque comprimé sublingual contient 1,4 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,36 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés sublinguaux  
28 comprimés sublinguaux  
30 comprimés sublinguaux

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

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

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

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

Zubsolv n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de la buprénorphine.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 25 °C, afin de protéger les comprimés de l'humidité.

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

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

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Suède

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

Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/002  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/009  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/010

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ZUBSOLV 1,4 mg / 0,36 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMES SUBLINGUAUX DOSES A 1,4 mg/ 0,36 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Orexo AB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Plier ici  
Déchirer ici

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMÉS SUBLINGUAUX DOSES A 2,9 mg / 0,71 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Chaque comprimé sublingual contient 2,9 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,71 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés sublinguaux  
28 comprimés sublinguaux  
30 comprimés sublinguaux

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

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

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

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

Zubsolv n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de la buprénorphine.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 25 °C, afin de protéger les comprimés de l'humidité.

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

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

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Suède

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

Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/003  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/011  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/012

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ZUBSOLV 2,9 mg / 0,71 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN:



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMES SUBLINGUAUX DOSES A 2,9 mg / 0,71 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Orexo AB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Plier ici  
Déchirer ici

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMÉS SUBLINGUAUX DOSES A 5,7 mg / 1,4 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Chaque comprimé sublingual contient 5,7 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 1,4 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés sublinguaux  
28 comprimés sublinguaux  
30 comprimés sublinguaux

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

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

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

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

Zubsolv n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de la buprénorphine.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 25 °C, afin de protéger les comprimés de l'humidité.

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

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

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Suède

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

Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/004  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/013  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/014

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ZUBSOLV 5,7 mg / 1,4 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMES SUBLINGUAUX DOSES A 5,7 mg / 1,4 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Orexo AB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Plier ici  
Déchirer ici

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMÉS SUBLINGUAUX DOSES A 8,6 mg / 2,1 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Chaque comprimé sublingual contient 8,6 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 2,1 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés sublinguaux  
28 comprimés sublinguaux  
30 comprimés sublinguaux

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

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

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

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

Zubsolv n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de la buprénorphine.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 25 °C, afin de protéger les comprimés de l'humidité.

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

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

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Suède

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

Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/005  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/015  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/016

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ZUBSOLV 8,6 mg / 2,1 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMES SUBLINGUAUX DOSES A 8,6 mg / 2,1 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Orexo AB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Plier ici  
Déchirer ici

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMÉS SUBLINGUAUX DOSES A 11,4 mg / 2,9 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Chaque comprimé sublingual contient 11,4 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 2,9 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés sublinguaux  
28 comprimés sublinguaux  
30 comprimés sublinguaux

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

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

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

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

Zubsolv n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de la buprénorphine.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 25 °C, afin de protéger les comprimés de l'humidité.

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

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

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Suède

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

Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/006  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/017  
Médicament autorisé N° : EU/1/17/1233/018

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ZUBSOLV 11,4 mg / 2,9 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**BOITE DE 7, 28, et 30 COMPRIMES SUBLINGUAUX DOSES A 11,4 mg / 2,9 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg comprimé sublingual  
buprénorphine/naloxone

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

Orexo AB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Plier ici  
Déchirer ici

**B. NOTICE**

## Notice: Information de l'utilisateur

**Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg comprimé sublingual**  
**Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg comprimé sublingual**  
**Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg comprimé sublingual**  
**Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg comprimé sublingual**  
**Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg comprimé sublingual**  
**Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg comprimé sublingual**

buprénorphine/naloxone

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

Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.

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

### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce que Zubsolv, comprimé sublingual et dans quels cas est-il utilisé ?

Le Zubsolv comprimé sublingual contient les substances actives buprénorphine et naloxone. Zubsolv comprimé sublingual est utilisé pour traiter la dépendance aux opioïdes (stupéfiants) tels que l'héroïne ou la morphine, chez les personnes dépendantes qui ont accepté d'être traitées pour leur dépendance. Zubsolv comprimé sublingual est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans, qui bénéficient également d'un suivi médical et psycho-social.

#### Comment Zubsolv, comprimé sublingual agit ?

Le comprimé contient de la buprénorphine qui est indiquée dans le traitement de la dépendance aux opioïdes (stupéfiants). Il contient également de la naloxone qui est utilisée pour dissuader l'abus du produit par voie intraveineuse.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zubsolv comprimé sublingual ?

##### Ne prenez jamais Zubsolv comprimé sublingual :

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

- Si vous prenez de la naltrexone ou du nalméfène pour le traitement de la dépendance à l'alcool ou aux opioïdes.

## **Avvertissements et précautions**

- **Mauvaise usage, toxicomanie et détournement**

Des cas d'infections graves avec une issue potentiellement fatale peuvent survenir si Zubsolv est utilisé, par voie intraveineuse.

Ce médicament peut être convoité par des personnes utilisant de manière abusive des médicaments délivrés sur ordonnance, et doit être conservé dans un endroit sûr afin d'éviter tout vol. Ne donnez pas ce médicament à quelqu'un d'autre. Il peut entraîner la mort ou être nocif.

- **Problèmes respiratoires** (voir également « Ne prenez jamais Zubsolv » ci-dessus)

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

Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des problèmes respiratoires préexistants.

Ce médicament peut provoquer une dépression respiratoire (capacité réduite à pouvoir respirer) sévère, voire mortelle, chez les enfants et les personnes non dépendants aux opioïdes.

- **Somnolence**

Ce médicament peut provoquer une somnolence, particulièrement lorsqu'il est pris avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (tels que des tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques).

- **Dépendance**

Ce produit peut causer une dépendance.

- **Lésions du foie**

Des cas de lésions du foie ont été rapportés suite à la prise de la buprénorphine/naloxone, notamment lors d'un mauvais usage du médicament. Cela peut également être dû à des infections virales (hépatite C chronique), à l'abus d'alcool, à l'anorexie ou à l'association avec d'autres médicaments présentant un risque pour votre foie. Des analyses de sang régulières peuvent être prescrites par votre médecin pour surveiller l'état de votre foie. **Prévenez votre médecin si vous souffrez de problèmes hépatiques avant de commencer un traitement par Zubsolv, comprimé sublingual.**

- **Symptômes de sevrage**

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

Zubsolv, comprimé sublingual peut également provoquer des symptômes de sevrage si vous arrêtez de le prendre brutalement.

- **Tension artérielle**

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

- **Enfants et adolescents**

Votre médecin pourra vous suivre de manière plus rapprochée si vous êtes âgé de moins de 18 ans. Ce médicament ne doit pas être pris par les personnes âgées de moins de 15 ans.

- **Diagnostic des autres maladies**

Ce médicament peut masquer les symptômes de douleur qui pourraient aider au diagnostic de certaines

maladies. N'oubliez pas d'avertir votre médecin si vous prenez ce médicament.

### **Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Zubsolv, comprimé sublingual :**

- Si vous souffrez d'une dépression ou d'une autre maladie traitée par des antidépresseurs. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec Zubsolv peut provoquer un syndrome sérotoninergique, une maladie potentiellement mortelle (voir « Autres médicaments et Zubsolv, comprimé sublingual »)
- Si vous souffrez de problèmes rénaux,
- Si vous avez récemment subi un traumatisme crânien ou souffrez d'une maladie cérébrale,
- Si vous avez une tension artérielle basse, une hypertrophie de la prostate ou des difficultés à uriner en raison du rétrécissement de l'urètre,
- Si vous souffrez d'hypothyroïdie (faible fonction de la thyroïde qui entraîne une fatigue ou un gain de poids),
- Si vous souffrez d'une insuffisance des glandes surrénales (par exemple la maladie d'Addison),
- Si vous souffrez de dysfonctionnements des voies biliaires (liés à la vésicule biliaire, au canal cholédoque),
- Si vous êtes âgé,
- Si vous êtes affaibli.

### **Autres médicaments et Zubsolv, comprimé sublingual**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent augmenter les effets indésirables de Zubsolv, comprimé sublingual et risquent d'entraîner des réactions très graves. Ne prenez pas d'autres médicaments de manière concomitante Zubsolv, comprimé sublingual sans d'abord en parler à votre médecin, en particulier :

- Des antidépresseurs tels que le **moclobémide, la tranlycypromine, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, la duloxétine, la venlafaxine, l'amitriptyline, la doxépine, ou la trimipramine**. Ces médicaments peuvent interagir avec Zubsolv et vous pouvez présenter des symptômes tels que des contractions rythmiques involontaires des muscles, y compris des muscles qui contrôlent les mouvements de l'oeil, une agitation, des hallucinations, un coma, une transpiration excessive, des tremblements, une exagération des réflexes, une augmentation de la tension musculaire, une température corporelle supérieure à 38 °C. Contactez votre médecin si vous ressentez ces symptômes.
- **La naltrexone et le nalméfène** (utilisés pour traiter les troubles de dépendance) car ils peuvent empêcher les effets thérapeutiques de Zubsolv, comprimé sublingual. Ils ne doivent pas être pris en même temps que Zubsolv, comprimé sublingual car vous pourriez ressentir de façon brutale des symptômes de sevrage intenses et prolongés.
- **Les benzodiazépines** (utilisées pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil) telles que le diazépam, témazépam, l'alprazolam. Votre médecin vous prescrira la dose appropriée pour vous. **La prise d'une dose incorrecte de benzodiazépines peut entraîner le décès dû à une dépression respiratoire (incapacité à respirer).**
- **D'autres médicaments qui peuvent vous rendre somnolent**, utilisés pour traiter des affections telles que l'anxiété, l'insomnie, les convulsions/crises d'épilepsie, une douleur et d'autres troubles mentaux. Ces types de médicaments diminueront votre niveau de vigilance, en rendant dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Ils peuvent également provoquer une dépression du système nerveux central, ce qui est très grave. Voici une liste d'exemples de ces types de médicaments :
  - Les autres opioïdes contenant des médicaments tels que la méthadone, certains anti-douleurs et les antitussifs,
  - certains antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression) tels que l'isocarboxazide, la phénelzine, la sélégiline, la tranlycypromine, le valproate et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) qui peuvent augmenter les effets de ce médicament,
  - Les antihistaminiques H1 (utilisés pour traiter les réactions allergiques) tels que la diphénhydramine et la chlorphénamine,
  - barbituriques (utilisés pour induire le sommeil ou la sédation) tels que le phénobarbital et le secobarbital,
  - Les tranquillisants (utilisés pour induire le sommeil ou la sédation) tel que l'hydrate de chloral,
  - La clonidine (utilisée pour traiter une hypotension) et les médicaments apparentés peuvent

prolonger les effets de ce médicament.

- Les antirétroviraux (utilisés dans le traitement du SIDA) tels que le ritonavir, le nelfinavir, l'indinavir peuvent augmenter les effets de ce médicament.
- Certains antifongiques (utilisés pour traiter les infections dues à des champignons) comme le kétoconazole, l'itraconazole et certains antibiotiques, peuvent prolonger les effets de ce médicament.
- Certains médicaments peuvent diminuer l'effet de Zubsolv, comprimé sublingual. Ceux-ci comprennent les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (tels que la carbamazépine et la phénytoïne), et les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (rifampicine).

### **Zubsolv, comprimé sublingual avec des aliments, boissons et de l'alcool**

L'alcool peut augmenter la somnolence et le risque de défaillance respiratoire s'il est associé à la prise de Zubsolv, comprimé sublingual. **Ne prenez pas Zubsolv, comprimé sublingual avec de l'alcool.** Ne pas avaler ou consommer des aliments ou des boissons tant que le comprimé n'est pas complètement dissous.

### **Grossesse et allaitement**

Les risques associés à la prise de Zubsolv, comprimé sublingual chez les femmes enceintes ne sont pas connus. Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de l'être. Votre médecin décidera si votre traitement doit être poursuivi avec un autre médicament.

En cas de prise au cours de la grossesse, plus particulièrement en fin de grossesse, les médicaments tel que Zubsolv, comprimé sublingual peuvent provoquer des symptômes de sevrage (manque) ainsi que des problèmes de respiratoires chez le nouveau-né. Les symptômes peuvent apparaître plusieurs jours après la naissance.

Ne pas allaiter si vous prenez ce médicament, car Zubsolv, comprimé sublingual passe dans le lait maternel.

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Zubsolv, comprimé sublingual peut provoquer une somnolence. Cela peut se produire d'avantage pendant les premières semaines de traitement, si votre dose est modifiée, mais également si vous buvez de l'alcool ou si prenez d'autres sédatifs avec Zubsolv, comprimé sublingual. Ne pas conduire, ne pas utiliser des outils ou des machines, ou effectuer des activités dangereuses tant que vous ne savez pas quels effets ce médicament peut avoir sur vous.

## **3. Comment prendre Zubsolv, comprimé sublingual ?**

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

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux. Pendant votre traitement, le médecin peut ajuster la dose, selon votre réponse au traitement.

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

### **Instauration du traitement**

La dose initiale recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 15 ans est :

- un comprimé de Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg par jour ou
- un comprimé de Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg par jour

Un autre comprimé de Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg ou 2,9 mg / 0,71 mg peut vous être administré le Jour 1, selon vos besoins.

Il existe d'autres dosages pouvant être utilisés par votre médecin qui décidera quel est pour vous le meilleur traitement. Une association de différents dosages peut alors être nécessaire, mais votre dose quotidienne ne doit pas dépasser 17,2 mg de buprénorphine.

Vous devez présenter des signes manifestes de sevrage avant de prendre la première dose de Zubsolv, comprimé sublingual. L'évaluation par le médecin pour savoir si vous êtes prêt à recevoir le traitement permettra de définir le moment où vous prendrez votre première dose de Zubsolv.

- **Instauration du traitement par Zubsolv en cas de dépendance à l'héroïne :**  
Si vous êtes dépendant à l'héroïne ou un opioïde à courte durée d'action, vous devez prendre votre première dose de Zubsolv lors de l'apparition des premiers signes de sevrage, au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes.

- **Instauration du traitement par Zubsolv en cas de dépendance à la méthadone :**  
Si vous prenez de la méthadone ou un opioïde à longue durée d'action, idéalement la dose de méthadone doit être réduite de manière à être inférieure ou égale à 30 mg/jour avant de commencer le traitement par Zubsolv. Vous devez prendre votre première dose de Zubsolv lors de l'apparition des premiers signes de sevrage, au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone.

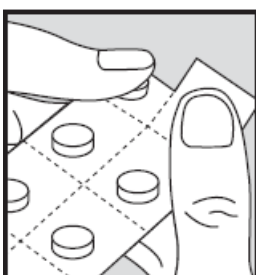
### **Prise de Zubsolv**

- Prenez la dose une fois par jour ou tel que recommandé par votre médecin.
- Retirez le comprimé comme décrit ci-dessous. Ouvrez uniquement la plaquette juste avant de prendre la dose. N'ouvrez jamais en avance car le comprimé est sensible à l'humidité.
- Placez les comprimés sous la langue.
- Gardez les comprimés sous la langue jusqu'à ce qu'ils soient complètement dissous.
- Ne pas mâcher ni avaler les comprimés, car le médicament n'agira pas et vous pourriez présenter des symptômes de sevrage.
- Ne pas consommer d'aliments ou de boissons tant que les comprimés ne sont pas complètement dissous. Même si le comprimé se désintègre dans les 40 secondes, cela peut prendre 5 à 10 minutes pour que l'intégralité du comprimé disparaisse de votre bouche.

### **Comment retirer le comprimé de la plaquette thermoformée**

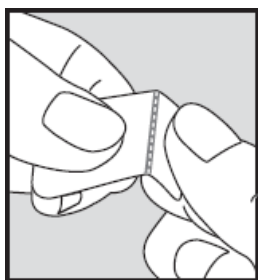


1. Ne pas pousser comprimé à travers la plaquette.

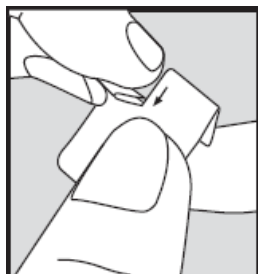


2. Détacher une alvéole de la plaquette, en la déchirant grâce à la ligne pré-découpée.





3. Plier le paquet le long des pointillés.



4. Soulever l'opercule en suivant le sens de la flèche. Si la plaquette thermoformée est endommagée, jetez le comprimé.

### **Adaptation posologique du traitement d'entretien**

Votre médecin peut augmenter la dose de Zubsolv, comprimé sublingual en fonction de vos besoins. Si vous sentez que l'effet de Zubsolv est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. La dose quotidienne maximale est de 17,2 mg.

Après une période de traitement réussi, vous pouvez discuter avec votre médecin d'une diminution progressive des doses jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible.

### **Arrêt du traitement**

Ne pas modifier ou arrêter le traitement sans l'accord du médecin qui vous suit.

Selon état de votre santé, la dose de Zubsolv peut continuer à être diminuée sous surveillance médicale étroite, jusqu'à l'arrêt du traitement.

### **Si vous avez pris plus de Zubsolv, comprimé sublingual que vous n'auriez dû**

Si vous ou quelqu'un d'autre avez pris une dose trop importante de ce médicament, vous devez vous rendre ou être immédiatement emmené(e) dans un centre d'urgence ou à l'hôpital afin d'être traité(e) car le surdosage en Zubsolv, peut provoquer de graves problèmes respiratoires, potentiellement mortels.

Les symptômes de surdosage peuvent inclure une respiration plus lente et plus faible que la normale, une sensation de somnolence inhabituelle, une diminution de la taille des pupilles, une pression artérielle basse, une sensation de malaise, des vomissements et/ou des troubles de la parole.

### **Si vous oubliez de prendre Zubsolv, comprimé sublingual**

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

### **Si vous arrêtez de prendre Zubsolv, comprimé sublingual**

N'arrêtez ou ne modifiez pas votre traitement de quelque manière que ce soit sans l'accord du médecin qui vous suit. **Un arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.** Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

**Informez immédiatement votre médecin ou cherchez une assistance médicale urgente** si vous présentez des effets indésirables graves, tels que :

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge susceptibles de provoquer des difficultés pour avaler ou respirer ; une urticaire ou une éruption cutanée grave. Ces effets peuvent être le signe d'une réaction allergique engageant le pronostic vital.
- Sensation de somnolence et de manque de coordination, vision trouble, troubles de la parole, incapacité à penser clairement ou correctement, ou respiration beaucoup plus lente que d'habitude
- fatigue sévère, démangeaisons accompagnées d'un jaunissement de la peau ou des yeux. Ces symptômes peuvent indiquer une atteinte du foie.
- Voir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations).

#### **Autres effets indésirables**

**Effets indésirables très fréquents** (peuvent concerner plus d'un patient sur 10) :

- insomnie (incapacité à dormir)
- céphalées
- constipation, nausées
- transpiration excessive
- syndrome de manque du médicament ou de drogue.

**Effets indésirables fréquents** (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 10) :

- symptômes pseudo-grippaux (ensemble de symptômes qui font penser à la grippe), infection, mal de gorge et déglutition douloureuse, nez qui coule
- anxiété, dépression, diminution de la libido, nervosité, pensées anormales
- migraines, sensations de vertige évanouissement, augmentation de la tension musculaire, picotements, somnolence
- augmentation du larmoiement (yeux qui pleurent) ou autre trouble du larmoiement
- pression artérielle élevée, rougeurs brusques du visage
- augmentation de la toux
- douleur abdominale, mal à l'estomac ou inconfort au niveau de l'estomac, diarrhée, flatulences, vomissements
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire
- douleurs du dos, douleurs des articulations, douleurs musculaires, contractures aux jambes (spasmes musculaires)
- Anormalité de l'urine
- difficulté à avoir ou à maintenir une érection
- faiblesse, douleur thoracique, frissons, fièvre, sensation de malaise général, douleur, gonflement (mains et pieds)
- fonctionnement anormal du foie, perte de poids
- blessures accidentelles causées par une perte de vigilance ou de coordination.

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

- anomalie des tests sanguins, ganglions lymphatiques gonflés
- rêves anormaux, agitation, perte d'intérêt, dépersonnalisation (ne pas se sentir soi-même), dépendance aux médicaments, sentiment de bien-être exagéré, sentiment d'hostilité
- amnésie (troubles de la mémoire), convulsions, troubles de la parole, tremblements
- inflammation ou infection oculaire, diminution de la taille des pupilles
- rythme cardiaque rapide ou ralenti, infarctus du myocarde (crise cardiaque), palpitations, oppression thoracique
- Pression artérielle basse
- asthme, essoufflement, bâillements
- douleur et plaies dans la bouche, changement de la couleur de la langue
- acné, perte de cheveux, peau sèche ou qui pèle, nodule de la peau
- inflammation des articulations
- protéines dans les urines, infection des voies urinaires, difficulté à uriner, miction douloureuse ou difficile, sang dans les urines, calculs rénaux
- problèmes vaginaux ou menstruels, éjaculation anormale

- sensibilité à la chaleur ou au froid
- coup de chaleur.

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

- détérioration de la fonction cérébrale qui est une complication grave de la maladie hépatique
- tête qui tourne
- chute de la pression artérielle lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout
- apparition soudaine du syndrome de sevrage provoqué par la prise trop précoce du médicament après l'utilisation d'opioïdes illicites, syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né.

Un mauvais usage de ce médicament par injection peut provoquer l'apparition des symptômes de sevrage, des infections, d'autres réactions cutanées et des problèmes hépatiques potentiellement graves (voir rubrique 2, « Avertissements et précautions »).

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Zubsolv, comprimé sublingual ?**

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

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

Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 25°C, afin de protéger les comprimés de l'humidité.

Zubsolv peut être convoité par des personnes utilisant de manière abusive des médicaments délivrés sur ordonnance.

Conservez ce médicament dans un endroit sûr, afin d'éviter tout vol.

Conserver la plaquette en toute sécurité. Ne jamais ouvrir la plaquette à l'avance.

Ne prenez pas ce médicament devant les enfants.

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

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Zubsolv, comprimé sublingual**

Les substances actives sont la buprénorphine et la naloxone.

Chaque comprimé sublingual de 0,7 mg / 0,18 mg contient 0,7 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,18 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

Chaque comprimé sublingual de 1,4 mg / 0,36 mg contient 1,4 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,36 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

Chaque comprimé sublingual de 2,9 mg / 0,71 mg contient 2,9 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,71 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

Chaque comprimé sublingual de 5,7 mg / 1,4 mg contient 5,7 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 1,4 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).






Chaque comprimé sublingual de 8,6 mg / 2,1 mg contient 8,6 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 2,1 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).


Chaque comprimé sublingual de 11,4 mg / 2,9 mg contient 11,4 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 2,9 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

Les autres composants sont le mannitol, l'acide citrique anhydre, le citrate de sodium, la cellulose microcristalline, la croscarmellose sodique, le saccharose, le levomenthol, la silice anhydre colloïdale et le stéarylfumarate de sodium.

#### Qu'est-ce que Zubsolv, comprimé sublingual et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sublinguaux de Zubsolv sont disponibles dans six dosages différents, différenciés par la forme et l'inscription :

Dosage des comprimés de Zubsolv (buprénorphine/naloxone)	Description du comprimé de Zubsolv	Inscription du comprimé de Zubsolv	Apparence
0,7 mg / 0,18 mg	comprimé blanc, ovale, d'une longueur de 6,8 mm et une largeur de 4,0 mm	« .7 » sur une face	
1,4 mg / 0,36 mg	comprimé blanc, triangulaire, d'une base de 7,2 mm et une hauteur de 6,9 mm	« 1.4 » sur une face	
2,9 mg / 0,71 mg	comprimé blanc, en forme de D, d'une hauteur de 7,3 mm et une largeur 5,65 mm	« 2.9 » sur une face	
5,7 mg / 1,4 mg	comprimé blanc, rond, d'un diamètre de 7 mm	« 5.7 » sur une face	
8,6 mg / 2,1 mg	comprimé blanc, en forme de losange, d'une longueur de 9,5 mm et une largeur 8,2 mm	« 8.6 » sur une face	

11,4 mg / 2,9 mg	comprimé blanc, oblong, d'une longueur de 10,3 mm et une largeur de 8,2 mm	« 11.4 » sur une face	
------------------	--	-----------------------	---

Tous les dosages sont conditionnés en boîtes de 7, 28, et 30 comprimés présentés en plaquettes d'aluminium. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Suède

**Fabricant**

Orexo AB  
Virdings allé 32 A  
Uppsala 751 05  
Suède

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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