

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Libroxar 2 mg / 0.5 mg comprimés sublinguaux

Libroxar 8 mg / 2 mg comprimés sublinguaux

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Libroxar 2 mg / 0.5 mg : chaque comprimé sublingual contient 2 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0.5 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

Libroxar 8 mg / 2 mg : chaque comprimé sublingual contient 8 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 2 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

### Excipient à effet notoire :

Libroxar 2 mg / 0.5 mg : chaque comprimé sublingual contient 44 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Libroxar 8 mg / 2 mg : chaque comprimé sublingual contient 175 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual.

Libroxar 2 mg / 0.5 mg : Comprimé blanc cassé à brun, hexagonal, biconvexe de 6 mm, sur lequel est gravé "N2" sur un côté.

Libroxar 8 mg / 2 mg : Comprimé blanc cassé à brun, hexagonal, biconvexe de 10 mm, sur lequel est gravé "N8" sur un côté.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse.

Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance / addiction aux opiacés.

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

Avant d'instaurer le traitement, le médecin doit prendre en compte le type de dépendance aux opioïdes (opioïdes à durée d'action longue ou courte), l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes et le niveau de dépendance aux opioïdes. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'induction du traitement par buprénorphine/naloxone ou par buprénorphine seule doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de sevrage (démonstré par exemple par un score indiquant un sevrage léger à modéré sur l'échelle clinique validée des symptômes de sevrage des opioïdes (COWS)).

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

## Posologie

### *Instauration du traitement (induction)*

La dose initiale recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 15 ans est de un à deux comprimés de Libroxar 2 mg/0,5 mg. Un à deux comprimés supplémentaires de Libroxar 2 mg/0,5 mg peut être administrée le premier jour en fonction des besoins individuels du patient. Pendant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement son administration afin de s'assurer que le comprimé est placé correctement sous la langue et d'observer la réponse du patient au traitement, ce qui permettra d'adapter efficacement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient.

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

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

### *Administration non quotidienne*

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne du patient. Par exemple, un patient stabilisé recevant une dose quotidienne de 8 mg de buprénorphine peut recevoir 16 mg de buprénorphine un jour sur deux, sans traitement les jours intermédiaires. Chez certains patients, après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à 3 administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi). La dose du lundi et du mercredi doit être égale à deux fois la dose quotidienne du patient, et la dose du vendredi doit être égale à trois fois la dose quotidienne du patient, sans traitement les jours intermédiaires. En aucun cas, la dose ne doit dépasser 24 mg de buprénorphine par jour. Cette posologie peut ne pas convenir aux patients nécessitant une dose quotidienne supérieure à 8 mg de buprénorphine par jour.

### *Arrêt du traitement*

Après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, si le patient l'accepte, la posologie peut être réduite progressivement jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible ; dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté. La mise à disposition de comprimés dosés à 2 mg/0,5 mg et 8 mg/2 mg permet une diminution progressive de la posologie. Chez les patients nécessitant des doses plus faibles de buprénorphine, il est possible d'utiliser les comprimés de buprénorphine 0,4 mg. Les patients doivent être suivis après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute.

## Populations particulières

### *Personnes âgées*

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

### *Insuffisance hépatique*

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

importante des deux principes actifs de Librozar, la buprénorphine et la naloxone, on retrouve des taux plasmatiques de buprénorphine et de naloxone plus élevés chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère. Les patients doivent être surveillés afin d'éviter les signes et symptômes de précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes, la toxicité ou le surdosage causés par des taux élevés de naloxone et/ou buprénorphine. Comme la pharmacocinétique de la buprénorphine/naloxone peut être modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé d'instaurer le traitement avec une dose plus faible et d'adapter la posologie avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). L'administration de buprénorphine/naloxone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Population pédiatrique*

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

#### Mode d'administration

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

La dose se compose de comprimés de Librozar de différents dosages, qui peuvent être pris simultanément ou en deux parts ; la deuxième part doit être prise dès que le ou les comprimés de la première part sont dissous.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens*.
- Association avec des antagonistes opioïdes (naltrexone, nalméfène) utilisés pour le traitement de la dépendance aux opioïdes ou à l'alcool.

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

#### Mésusage, abus et usage détourné

Tout comme les autres opioïdes, licites ou illicites, la buprénorphine peut être mal utilisée ou utilisée de manière abusive. Parmi les risques de mésusage et d'abus figurent le surdosage, la propagation d'infections virales ou d'infections localisées et systémiques transmises par voie sanguine, la dépression respiratoire et l'atteinte hépatique. Le mauvais usage de la buprénorphine par une personne autre que le patient à qui le produit est destiné risque également de créer une nouvelle catégorie d'individus primo-dépendants à cette substance. Ce type d'utilisation peut aussi apparaître lorsque le médicament est distribué directement par le patient en vue d'un usage illicite ou lorsque le médicament est volé, n'étant pas conservé en lieu sûr.

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

Afin de réduire le risque de mésusage, d'abus et d'usage détourné, les médecins doivent prendre les mesures qui s'imposent lorsqu'ils prescrivent et administrent de la buprénorphine, par exemple éviter de donner des ordonnances pour de multiples renouvellements dès le début du traitement ; d'autre part, ils doivent effectuer des visites de suivi du patient tout en mettant en place un contrôle clinique adapté aux besoins du patient.

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

#### Dépression respiratoire

Des cas de décès par dépression respiratoire ont été observés, particulièrement lorsque la buprénorphine avait été utilisée en association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4.5) ou lorsque la buprénorphine n'avait pas été utilisée conformément aux informations posologiques. Des décès ont également été rapportés après la prise concomitante de buprénorphine et d'autres déprimeurs du système nerveux central, tels que l'alcool ou d'autres opioïdes. L'administration de buprénorphine à des personnes non dépendantes aux opioïdes, qui ne sont pas tolérantes aux effets des opioïdes, peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle.

Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'asthme ou d'insuffisance respiratoire (telle qu'une maladie pulmonaire obstructive chronique, un cœur pulmonaire, une diminution de la capacité respiratoire, une hypoxie, une hypercapnie, une dépression respiratoire préexistante ou une cyphoscoliose (déformation de la colonne vertébrale pouvant entraîner une dyspnée)).

L'association buprénorphine/naloxone peut provoquer une dépression respiratoire sévère potentiellement mortelle chez les enfants et les personnes non dépendantes qui l'ingèrent accidentellement ou de manière délibérée. Les patients doivent être avertis de conserver les plaquettes en sûreté, de ne jamais sortir à l'avance les comprimés de la plaquette, de tenir les plaquettes hors de portée des enfants et des autres membres de la famille, et ne pas prendre ce médicament devant les enfants. Un service d'urgence doit être immédiatement contacté en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion.

#### Dépression du SNC

L'association buprénorphine/naloxone peut provoquer de la somnolence, en particulier lorsqu'il y a prise/administration concomitante avec de l'alcool ou des déprimeurs du système nerveux central (tels que tranquillisants, sédatifs ou hypnotiques) (voir rubrique 4.5).

#### Dépendance

La buprénorphine est un agoniste partiel agissant sur le récepteur opiacé  $\mu$  ( $\mu$ ); la prise prolongée de ce produit entraîne une dépendance de type opioïde. Des études chez l'animal, ainsi que des données cliniques, ont démontré que la buprénorphine peut provoquer une dépendance, celle-ci étant toutefois moindre que celle provoquée par un agoniste complet, tel que la morphine.

L'interruption brutale du traitement n'est pas recommandée, car elle peut entraîner un syndrome de sevrage dont les premiers signes peuvent apparaître plus tard.

#### Hépatite et atteintes hépatiques

Des cas d'atteinte hépatique aiguë ont été signalés chez des toxicomanes dépendants aux opioïdes, à la fois dans les rapports des essais cliniques et dans les rapports sur les effets indésirables survenus après la commercialisation du produit. Les anomalies observées vont d'une élévation transitoire asymptomatique des transaminases hépatiques à des cas d'insuffisance hépatique, de nécrose hépatique, de syndrome hépatorenal, d'encéphalopathie hépatique et de décès. Dans de nombreux cas, la présence d'un dysfonctionnement mitochondrial préexistant (maladie génétique, anomalies enzymatiques hépatiques, infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, abus d'alcool, anorexie, utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques) et la persistance d'injections de drogues peuvent être responsables de l'atteinte hépatique ou y contribuer.

Ces facteurs sous-jacents doivent être pris en compte avant la prescription de buprénorphine/naloxone et au cours du traitement. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, un bilan biologique et étiologique approfondi doit être pratiqué. En fonction des résultats obtenus, le traitement peut être interrompu avec prudence afin de prévenir l'apparition de symptômes de sevrage et d'éviter le retour à l'utilisation de drogues illicites. En cas de poursuite du traitement, il faudra étroitement surveiller la fonction hépatique.

### Précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes

Lors de l'instauration du traitement par buprénorphine/naloxone, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la buprénorphine et être conscient que le traitement peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes, particulièrement si le traitement est administré moins de 6 heures après la dernière utilisation d'héroïne ou d'un autre opioïde à durée d'action courte, ou s'il est administré moins de 24 heures après la dernière prise de méthadone. Les patients doivent être surveillés de près lors du passage de la buprénorphine ou de la méthadone à la buprénorphine/naloxone, car des symptômes de sevrage ont été signalés. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'induction du traitement par buprénorphine/naloxone doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs de manque (voir rubrique 4.2).

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

### Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la buprénorphine et de la naloxone a été évalué dans une étude réalisée après commercialisation. En raison de la métabolisation importante de la buprénorphine et de la naloxone, on retrouve des taux plasmatiques de buprénorphine et de naloxone plus élevés chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère, après administration d'une dose unique. Les patients doivent être surveillés afin d'éviter les signes et symptômes de précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes, la toxicité ou le surdosage causés par des taux élevés de naloxone et/ou buprénorphine. Libroxar comprimé sublingual doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.3 et 5.2). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de buprénorphine/naloxone est contre-indiquée.

### Insuffisance rénale

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

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

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

### Inhibiteurs du CYP3A

Les médicaments qui inhibent l'enzyme CYP3A4 peuvent contribuer à une augmentation des concentrations de buprénorphine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de buprénorphine/naloxone.

Chez les patients déjà traités par des inhibiteurs du CYP3A4, la posologie de la buprénorphine/naloxone doit être adaptée avec prudence car une dose moindre peut s'avérer suffisante chez ces patients (voir rubrique 4.5).

### Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Libroxar 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.

### Troubles respiratoires liés au sommeil

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

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

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

Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalorachidien, ce qui peut être à l'origine de crises épileptiques. C'est la raison pour laquelle les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de lésions cérébrales, de lésions intracrâniennes et d'autres conditions pouvant induire une augmentation de la pression céphalorachidienne ou chez les patients ayant des antécédents de crises épileptiques.

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

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

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myxœdème, d'hypothyroïdie ou d'insuffisance corticosurrénale (par exemple la maladie d'Addison).

Les opioïdes peuvent être responsables d'une augmentation de la pression intra-cholécystique et doivent donc être utilisés avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement des voies biliaires.

Les opioïdes doivent être administrés avec précaution chez les patients âgés ou affaiblis.

Selon les données disponibles sur la morphine, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peut provoquer une majoration des effets des opioïdes (voir rubrique 4.5).

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

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

Libroxar ne doit pas être pris en association avec :

- des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool, en raison de la majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine (voir rubrique 4.7).

Libroxar doit être utilisé avec prudence en cas d'administration concomitante avec :

- des benzodiazépines : cette association peut provoquer un décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient donc de limiter les posologies et d'éviter cette association en cas de risque de mauvais usage. Les patients doivent être informés qu'il est extrêmement dangereux de s'administrer soi-même des benzodiazépines qui n'ont pas été prescrites tout en prenant ce produit, et doivent également être avertis qu'ils doivent suivre scrupuleusement les indications de leur médecin lorsqu'ils prennent des benzodiazépines simultanément avec ce produit (voir rubrique 4.4).
- l'utilisation concomitante de Libroxar avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou un décès (voir rubrique 4.4).
- d'autres dépresseurs du système nerveux central, d'autres dérivés opioïdes (par exemple la méthadone, les analgésiques et les antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, anxiolytiques autres que les benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et substances apparentées : ces

associations majorent la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- par ailleurs, une analgésie adéquate peut être difficile à obtenir lorsque l'on administre un opioïde agoniste complet chez des patients recevant l'association buprénorphine/naloxone. Par conséquent, le risque de surdosage avec un agoniste complet existe, en particulier lorsque l'on essaye de surmonter les effets de l'agoniste partiel buprénorphine ou lorsque les concentrations plasmatiques de la buprénorphine diminuent.
- naltrexone et nalméfène sont des antagonistes des opioïdes susceptibles de bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine. Pour les patients dépendants aux opioïdes recevant un traitement par buprénorphine/naloxone, la co-administration de naltrexone et de nalméfène est contre-indiquée, la naltrexone et le nalméfène pouvant précipiter l'apparition brutale de symptômes de sevrage prolongés et intenses aux opioïdes (voir rubrique 4.3).
- des inhibiteurs du CYP3A4 : une étude d'interaction entre la buprénorphine et le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré une augmentation des C<sub>max</sub> et ASC (aire sous la courbe) de la buprénorphine (respectivement de 50 % et 70 % environ) et, dans une moindre mesure, de la norbuprénorphine. Les patients traités par Libroxar doivent être étroitement surveillés, et une diminution de la posologie peut s'avérer nécessaire en cas d'association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par exemple les inhibiteurs de la protéase, tels que ritonavir, nelfinavir ou indinavir, ou les antifongiques azolés, tels que kétoconazole ou itraconazole, antibiotique type macrolide).
- des inducteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et de buprénorphine peut réduire les concentrations plasmatiques de buprénorphine et rendre potentiellement sous-optimal le traitement de la dépendance aux opioïdes par buprénorphine. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients traités par buprénorphine/naloxone si des inducteurs (par exemple phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) sont co-administrés. La posologie de buprénorphine ou des inducteurs du CYP3A4 doit être ajustée en conséquence.
- selon les données disponibles concernant la morphine, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peut provoquer une majoration des effets des opioïdes.
- des médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).

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

##### Grossesse

Il n'existe aucune donnée adéquate sur l'utilisation de Libroxar chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

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

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

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

##### Allaitement

On ne sait pas si la naloxone est excrétée dans le lait maternel. La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez le rat, il a été démontré que la buprénorphine inhibait la lactation. L'allaitement doit donc être interrompu au cours du traitement par Libroxar.

## Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une baisse de la fertilité chez les femelles lors de la prise de doses élevées (exposition systémique > 2,4 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée de 24 mg de buprénorphine, selon l'ASC). Voir rubrique 5.3.

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

L'association buprénorphine/naloxone a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lorsqu'elle est administrée à des patients dépendants aux opioïdes. Ce produit peut provoquer de la somnolence, des vertiges ou une confusion mentale, en particulier pendant l'induction du traitement et l'adaptation de la posologie. Si le produit est pris en même temps que de l'alcool ou des dépresseurs du système nerveux central, son effet risque d'être majoré (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les patients doivent être avertis que la prise de buprénorphine/naloxone peut affecter leur capacité à conduire et utiliser des machines dangereuses.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques pivots ont été la constipation et les symptômes fréquemment associés au syndrome de sevrage (à savoir insomnie, céphalée, nausées, hyperhidrose et douleurs). Parmi les cas de crise épileptique, vomissement, diarrhée et résultats élevés des tests de la fonction hépatique qui ont été rapportés, certains ont été considérés comme graves.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 récapitule les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pivots au cours desquels 342 patients sur 472 (72,5 %) ont signalé des effets indésirables et les effets indésirables signalés lors de la surveillance après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables possibles, indiqués ci-dessous, est définie conformément à la convention suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement signalés dans les essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation portant sur l'association buprénorphine/naloxone

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Indéterminée</b>
<i>Infections et infestations</i>		Grippe, Infection, Pharyngite, Rhinite	Infection du tractus urinaire, Infection vaginale	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			Anémie, Leucocytose, Leucopénie, Lymphadénopathie, Thrombocytopenie	
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité	Choc anaphylactique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			Appétit diminué, Hyperglycémie, Hyperlipidémie, Hypoglycémie	

<i>Troubles psychiatriques</i>	Insomnie	Anxiété, Dépression, Diminution de la libido, Nervosité, Pensée anormale	Rêves anormaux, Agitation, Apathie, Dépersonnalisation, Pharmacodépendance , Humeur euphorique, Hostilité	Hallucination
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalée	Migraine, Sensation, vertigineuse Hypertonie, Paresthésie, Somnolence	Amnésie, Hyperkinésie, Crise épileptique, Trouble du langage, 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, Nausées	Douleur abdominale, Diarrhée, Dyspepsie, Flatulence, Vomissement	Ulcération buccale, Décoloration de la langue	Caries dentaires
<i>Affections hépatobiliaires</i>				Hépatite, Hépatite aigue, Jaunisse, Nécrose hépatique, Syndrome hépatorénal
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Hyperhidrose	Prurit, Rash, Urticaire	Acné, Alopécie, Dermatite exfoliatrice, Sécheresse cutanée,	Angioedème

			Masse cutanée	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Dorsalgie, Arthralgie, Spasmes musculaires, Myalgie	Arthrite	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Anormalité de l'urine	Albuminurie, Dysurie, Hématurie, Néphrolithiase, Rétention urinaire	
<i>Affections des organes reproducteurs et du sein</i>		Dysérection	Aménorrhée, Trouble de l'éjaculation, Ménorragie, Métrorragie	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Syndrome de sevrage médicamenteux	Asthénie, Douleur Thoracique, Frissons, Fièvre Malaise, Douleur, Œdèmes périphériques	Hypothermie	Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6)
<i>Investigations</i>		Test anormal de la fonction hépatique, Poids diminué	Créatininémie augmentée	Transaminases élevées
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		Lésion	Coup de chaleur	

#### Description d'autres effets indésirables sélectionnés et observés après la mise sur le marché

- En cas de mauvais usage du médicament par voie intraveineuse, certains effets indésirables qui sont attribués au mauvais usage plutôt qu'au médicament et qui ont été rapportées, sont des réactions locales, parfois septiques (abcès, cellulite), des hépatites aiguës potentiellement graves et d'autres infections graves, telles que des pneumonies ou des endocardites (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients présentant une pharmacodépendance manifeste, la première administration de buprénorphine peut provoquer un syndrome de sevrage médicamenteux du même type que celui induit par la naloxone (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

#### Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Le principal symptôme nécessitant une intervention médicale en cas de surdosage est la dépression respiratoire consécutive à une dépression du système nerveux central, car elle peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort. Les autres signes de surdosage sont notamment la somnolence, l'amblyopie, le myosis, l'hypotension, les nausées, les vomissements et/ou les troubles du langage.

### Prise en charge

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

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

L'utilisation d'un antagoniste opioïde (à savoir la naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'il peut exercer dans la suppression des symptômes respiratoires induits par la prise de buprénorphine comparé à ses effets sur les agonistes opioïdes complets.

En cas d'utilisation de la naloxone, la longue durée d'action de la buprénorphine doit être prise en compte afin de déterminer la durée du traitement et la surveillance médicale nécessaires pour supprimer les effets du surdosage. La naloxone peut être éliminée plus rapidement que la buprénorphine ; par conséquent les symptômes de surdosage de la buprénorphine, préalablement contrôlés par la naloxone, peuvent réapparaître. Une perfusion peut donc s'avérer nécessaire. Si celle-ci est impossible, une dose répétée de naloxone peut être requise. Les doses initiales de naloxone peuvent atteindre 2 mg au maximum et être répétées toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante, sans dépasser une dose de départ de 10 mg. Les débits de perfusion intraveineuse continue doivent être titrés selon la réponse du patient.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux central, médicaments utilisés pour traiter les troubles addictifs, code ATC : N07BC51.

#### Mécanisme d'action

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

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

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Lorsque la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles, chez des patients présentant un syndrome de sevrage aux

opioïdes, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage. Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opioïdes, la présence de naloxone dans Libroxar provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse.

### Efficacité clinique

Les données d'efficacité et de sécurité de l'association buprénorphine/naloxone proviennent principalement des résultats obtenus dans le cadre d'une étude clinique menée sur un an, comprenant la comparaison de l'administration randomisée, en double aveugle, de comprimés de buprénorphine/naloxone, de buprénorphine et de placebo sur une période de 4 semaines, suivie d'une étude de tolérance à la buprénorphine/naloxone pendant 48 semaines. Dans cette étude, 326 sujets héroïnomanes ont été randomisés pour recevoir soit 16 mg par jour de buprénorphine/naloxone, soit 16 mg par jour de buprénorphine ou soit un placebo. Les sujets randomisés pour recevoir l'un des traitements actifs ont commencé par recevoir 8 mg de buprénorphine le Jour 1, puis 16 mg (deux comprimés de 8 mg) de buprénorphine le Jour 2. Le Jour 3, les sujets randomisés pour recevoir l'association buprénorphine/naloxone sont passés au comprimé combiné. Les sujets ont été suivis chaque jour à la clinique (du lundi au vendredi) pour évaluer la posologie et l'efficacité. Des doses ont été délivrées aux patients pour qu'ils les prennent chez eux pendant le week-end. L'objectif principal de l'étude consistait à comparer individuellement l'efficacité de la buprénorphine et de l'association buprénorphine/naloxone par rapport au placebo. Le pourcentage de prélèvements urinaires, effectués trois fois par semaine, qui se sont révélés négatifs aux opioïdes non inclus dans l'étude était statistiquement plus élevé dans le groupe sous buprénorphine/naloxone que dans le groupe sous placebo ( $p < 0,0001$ ) et dans le groupe sous buprénorphine que dans le groupe sous placebo ( $p < 0,0001$ ).

Dans le cadre d'une étude en double aveugle, double placebo, en groupes parallèles, comparant une solution éthanolique de buprénorphine à un contrôle actif d'agoniste complet, 162 sujets ont été randomisés pour recevoir une solution éthanolique de buprénorphine sublinguale à une dose de 8 mg/jour (une dose à peu près comparable à une dose de 12 mg/jour de buprénorphine/naloxone), ou deux doses relativement faibles du contrôle actif, l'une d'elles étant suffisamment faible pour servir d'alternative au placebo, pendant une phase d'induction de 3 à 10 jours, une phase d'entretien de 16 semaines et une phase de désintoxication de 7 semaines. La dose d'entretien de la buprénorphine a été atteinte au Jour 3 ; les doses du contrôle actif ont été adaptées plus progressivement. En se basant sur le maintien sous traitement et sur le pourcentage de prélèvements urinaires, réalisés trois fois par semaine, négatifs aux opioïdes non inclus dans l'étude, la buprénorphine s'est révélée plus efficace que la dose faible du groupe contrôle en permettant de maintenir les héroïnomanes sous traitement et en réduisant leur consommation d'opioïdes pendant le traitement. L'efficacité de la prise de 8 mg par jour de buprénorphine était similaire à celle de la dose modérée du contrôle actif ; toutefois, l'équivalence n'a pas été démontrée.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Buprénorphine

#### *Absorption*

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

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

<b>Paramètres pharmacocinétiques</b>	<b>Buprénorphine 4 mg</b>	<b>Buprénorphine 8 mg</b>	<b>Buprénorphine 16 mg</b>
C <sub>max</sub> ng/ml	1.84 (39)	3.0 (51)	5.95 (38)

ASC <sub>0-48</sub> heure ng/ml	12.52 (35)	20.22 (43)	34.89 (33)
------------------------------------	------------	------------	------------

### *Distribution*

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

### *Biotransformation et élimination*

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

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

La buprénorphine est éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugués (70 %), le reste étant éliminé dans l'urine.

### Naloxone

#### *Absorption et distribution*

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

#### *Biotransformation*

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

#### Population particulières

##### *Personnes âgées*

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les personnes âgées.

##### *Insuffisance rénale*

L'élimination rénale joue un rôle relativement peu important (environ 30 %) dans la clairance totale de la buprénorphine/naloxone. Aucune modification de la posologie basée sur la fonction rénale n'est requise, mais la prudence est recommandée lors de l'administration du produit à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

##### *Insuffisance hépatique*

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

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

Tableau 3. Effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de la buprénorphine et de la naloxone après administration de buprénorphine/naloxone (modification par rapport à des sujets sains)			
Paramètres PK	Insuffisance Hépatique Légère (Child-Pugh de Classe A) (n=9)	Insuffisance Hépatique modérée (Child-Pugh de Classe B) (n=8)	Insuffisance Hépatique Sévère (Child-Pugh de Classe C) (n=8)
<b>Buprénorphine</b>			
C <sub>max</sub>	1,2 fois plus	1,1 fois plus	1,7 fois plus

ASC <sub>défini</sub>	Identique	1,6 fois plus	2,8 fois plus
<b>Naloxone</b>			
C <sub>max</sub>	Identique	2,7 fois plus	11,3 fois plus
ASC <sub>défini</sub>	0,2 fois moins	3,2 fois plus	14,0 fois plus

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

L'association de buprénorphine et de naloxone a été étudiée dans le cadre d'études de toxicité aiguë et répétée chez l'animal (jusqu'à 90 jours chez le rat). Aucun accroissement synergique de la toxicité n'a été observé. Les effets indésirables étaient liés à l'activité pharmacologique connue des substances agonistes et/ou antagonistes opioïdes.

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

Des études de reproduction, au cours desquelles de la buprénorphine et de la naloxone (ratio 1:1) étaient administrées par voie orale, ont révélé l'apparition d'une embryolétalité chez le rat en présence de toxicité maternelle à toutes les doses. La plus faible dose étudiée correspondait à une exposition multipliée par 1 pour la buprénorphine et par 5 pour la naloxone par rapport à la dose thérapeutique humaine maximale calculée en mg/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 le rat ni chez le lapin. Aucune étude péri-postnatale n'a été conduite avec l'association buprénorphine/naloxone ; cependant, l'administration maternelle orale de buprénorphine à doses élevées pendant la gestation et la lactation a entraîné une parturition difficile (conséquence possible de l'effet sédatif de la buprénorphine), une mortalité néonatale élevée et un léger retard de développement de certaines fonctions neurologiques (réflexe de redressement au contact d'une surface et réaction de sursaut) chez le rat nouveau-né.

Chez le rat, l'administration de buprénorphine dans la nourriture à une dose supérieure ou égale à 500 ppm a provoqué une baisse de la fertilité, démontrée par des taux de conception plus bas chez la femelle. L'ajout d'une dose de 100 ppm à la nourriture (exposition estimée pour la buprénorphine environ 2,4 fois supérieure comparée à une dose de 24 mg de buprénorphine/naloxone chez l'homme en se basant sur l'ASC ; les concentrations plasmatiques de naloxone étaient en dessous de la limite de détection chez le rat) n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité des femelles.

Une étude de carcinogénicité utilisant de la buprénorphine/naloxone a été menée chez le rat à des doses de 7, 30 et 120 mg/kg/jour, avec une exposition estimée 3 à 75 fois supérieure, par rapport à une dose sublinguale quotidienne de 16 mg administrée chez l'homme, calculée en mg/m<sup>2</sup>. Des hausses statistiquement significatives de l'incidence d'adénomes testiculaires bénins à cellules interstitielles (de Leydig) ont été observées dans tous les groupes quel que soit le dosage.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté  
Mannitol  
Povidone  
Amidon de maïs  
Acide citrique  
Citrate de sodium

Acide ascorbique  
Edétate disodique  
Acésulfame de potassium (E950)  
Arôme de citron  
Stéarate de magnésium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Blister d'OPA / Al / PVC-Al contenant 7, 14, 21, 28 et 30 comprimés sublinguaux dans la boîte.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

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

Laboratoires SMB S.A.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
1080 Bruxelles  
Tel. +32 2 411 48 28

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Libroxar 2 mg/0,5 mg :  
BE545280

LU : 2020020045

- 0885127 (7 comprimés)
- 0885131 (14 comprimés)
- 0885144 (21 comprimés)
- 0885158 (28 comprimés)
- 0885161 (30 comprimés)

Libroxar 8 mg/2 mg :  
BE545297

LU : 2020020046

- 0885175 (7 comprimés)
- 0885189 (14 comprimés)
- 0885192 (21 comprimés)
- 0885208 (28 comprimés)

- 0885211 (30 comprimés)

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation: 18 août 2019

Date du dernier renouvellement: 18 août 2024

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 10/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS :

<https://www.fagg-afmps.be>