

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Transtec 35 microgrammes/h / 52,5 microgrammes/h / 70 microgrammes/h, dispositif transdermique

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Transtec 35 microgrammes/h dispositif transdermique
Transtec 52,5 microgrammes/h dispositif transdermique
Transtec 70 microgrammes/h dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Transtec 35 microgrammes/h dispositif transdermique:
Un dispositif transdermique contient 20 mg de buprénorphine.
Surface contenant le principe actif: 25 cm²
Taux nominal de libération: 35 microgrammes de buprénorphine par heure (sur une période de 96 heures).

Transtec 52,5 microgrammes/h dispositif transdermique:
Un dispositif transdermique contient 30 mg de buprénorphine.
Surface contenant le principe actif: 37,5 cm²
Taux nominal de libération: 52,5 microgrammes de buprénorphine par heure (sur une période de 96 heures).

Transtec 70 microgrammes/h dispositif transdermique:
Un dispositif transdermique contient 40 mg de buprénorphine.
Surface contenant le principe actif: 50 cm²
Taux nominal de libération: 70 microgrammes de buprénorphine par heure (sur une période de 96 heures).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique
Dispositif transdermique de couleur chair aux coins arrondis portant la mention:
Transtec 35 microgrammes/h, buprenorphinum 20 mg
Transtec 52,5 microgrammes/h, buprenorphinum 30 mg
Transtec 70 microgrammes/h, buprenorphinum 40 mg

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs cancéreuses modérées à sévères et douleurs sévères qui ne répondent pas aux antalgiques non-opioides.

Transtec ne convient pas au traitement des douleurs aiguës.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Patients de plus de 18 ans

Objectifs et arrêt du traitement

Avant de commencer le traitement par Transtec, une stratégie de traitement comprenant la durée du traitement et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan de fin de traitement, doivent être convenues avec le patient, conformément aux recommandations de la gestion de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent être établis entre le médecin et le patient pour évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, envisager son arrêt et ajuster les posologies si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin d'un traitement par Transtec, il peut être conseillé de réduire progressivement la dose pour prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgésie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Il faut utiliser la plus petite dose offrant un soulagement de la douleur adéquat. Trois dispositifs transdermiques à dosage différent sont disponibles pour un traitement approprié: Transtec 35 microgrammes/h, Transtec 52,5 microgrammes/h et Transtec 70 microgrammes/h.

Choix de la dose de départ: chez les patients n'ayant pas pris précédemment d'antalgiques, on commence le traitement avec le dispositif transdermique le plus faiblement dosé (Transtec 35 microgrammes/h). En cas de traitement antérieur par un antalgique de palier I (non-opioïde) ou de palier II (opioïde faible) de l'OMS, il faudra également commencer par Transtec 35 microgrammes/h. Selon les recommandations de l'OMS, le traitement par un antalgique non-opioïde peut être poursuivi en fonction de l'état médical général du patient.

Lors d'un changement d'un antalgique de palier III (opioïde puissant) par Transtec et lors du choix de la dose initiale du dispositif transdermique, il est recommandé de tenir compte de la nature, de l'administration et de la posologie quotidienne moyenne du traitement antérieur afin d'éviter la réapparition de la douleur. En général, il est recommandé de déterminer individuellement la dose, en commençant par le dispositif transdermique le plus faiblement dosé (Transtec 35 microgrammes/h). Des expériences cliniques ont démontré que les patients antérieurement traités par des doses plus élevées d'un opioïde puissant (une dose qui correspond à environ 120 mg de morphine orale) peuvent commencer le traitement par un dispositif transdermique à un dosage plus élevé (cf. aussi rubrique 5.1).

Afin de permettre une adaptation individuelle de la dose dans une période donnée, suffisamment d'antalgiques supplémentaires à libération immédiate doivent être disponibles pendant la titration de la dose.

La dose de Transtec doit être ajustée selon les besoins individuels de chaque patient et doit être contrôlée régulièrement.

Après application du premier dispositif transdermique Transtec, les concentrations sériques de buprénorphine augmentent lentement, tant chez les patients traités antérieurement par des antalgiques que chez ceux qui ne l'ont pas été. Au début, une apparition rapide de l'effet est donc improbable. Ce n'est qu'après 24 heures qu'une première évaluation de l'effet antalgique devra être faite.

La médication antalgique antérieure (à l'exception des opioïdes transdermiques) devrait être administrée à la même dose pendant les 12 premières heures après le passage au Transtec et de la médication de secours appropriée à la demande pour les 12 heures suivantes.

Titration de la dose et traitement d'entretien

Le dispositif transdermique Transtec doit être remplacé au plus tard après 96 heures (4 jours). Pour faciliter l'emploi, le dispositif transdermique peut être remplacé 2 fois par semaine à intervalles réguliers, par exemple toujours le lundi matin et le jeudi soir. Le titrage de la dose doit être effectué de façon individuelle, jusqu'à obtention de l'effet antalgique. Si l'antalgie est insuffisante au terme de la première période d'application, la dose peut être augmentée soit en appliquant plusieurs dispositifs transdermiques de la même dose, soit en passant au dispositif transdermique de dosage supérieur. Quel que soit le dosage du dispositif transdermique, ne jamais appliquer plus de deux dispositifs transdermiques simultanément.

Avant l'application du dispositif transdermique Transtec de dosage supérieur, il faut tenir compte de la quantité des opioïdes totales administrée en complément du dispositif transdermique antérieur, c'est à dire de la quantité totale des opioïdes requise. La posologie doit y être adaptée.

L'administration supplémentaire d'analgésiques puissants à action rapide pour le traitement de la douleur aiguë peut s'avérer nécessaire, non seulement pendant l'adaptation de la dose, mais aussi pendant le traitement d'entretien.

Si des doses supplémentaires d'analgésiques sont régulièrement nécessaires, on peut envisager de passer au patch de buprénorphine de concentration immédiatement supérieure. *Population spéciale*

Population pédiatrique

En l'absence d'études cliniques avec Transtec menées sur des sujets de moins de 18 ans, il n'est pas recommandé d'utiliser Transtec chez ces patients.

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du Transtec chez les sujets âgés.

Patients insuffisants rénaux

La pharmacocinétique de la buprénorphine n'étant pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, le dispositif transdermique peut être utilisé chez les insuffisants rénaux ainsi que chez les patients sous dialyse.

Patients insuffisants hépatiques

La buprénorphine est métabolisée par le foie. L'intensité et la durée d'action peuvent être modifiées chez les insuffisants hépatiques. Ces patients nécessitent donc une étroite surveillance médicale durant le traitement par Transtec.

Mode d'administration

Transtec doit être appliqué sur des surfaces cutanées non irritées, nettoyées, glabres et planes et ne doit pas être appliqué sur des cicatrices importantes. Appliquer le dispositif transdermique de préférence sur le buste: sur la partie supérieure du dos ou sur le thorax dans la zone sous-claviculaire. Coupez aux ciseaux les poils, ne pas raser. Si le site d'application doit être nettoyé avant application, le faire à l'eau. Ne pas utiliser de savon ou des produits détersifs. Les produits dermatologiques susceptibles d'empêcher la bonne adhésion du dispositif transdermique sont proscrits sur le site d'application choisi.

La peau doit être parfaitement sèche avant application. Transtec doit être appliqué immédiatement après ouverture du sachet scellé. Après avoir retiré la feuille de protection, appliquer le dispositif transdermique en le pressant fermement contre la peau avec la paume de la main pendant environ 30 secondes. Le dispositif transdermique ne sera pas endommagé en se baignant, se douchant ou nageant. Le dispositif transdermique ne doit cependant pas être exposé à une forte chaleur (ex: sauna, lumière à infrarouge).

Transtec doit être porté en continu au maximum 4 jours. Après avoir retiré le dispositif transdermique usagé, il faut appliquer un nouveau dispositif transdermique Transtec sur une autre zone cutanée. Un nouveau dispositif transdermique ne pourra être appliqué au même endroit qu'après un délai minimum d'une semaine.

Durée d'administration

Transtec ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire. Selon la nature et la sévérité de la pathologie, si un traitement antalgique à long terme par Transtec s'avère nécessaire, une surveillance médicale régulière et étroite est indispensable (si nécessaire avec interruptions dans le traitement) afin d'évaluer l'intérêt de la poursuite du traitement, et à quel dosage.

Arrêt de l'utilisation de Transtec dispositif transdermique

Après avoir retiré Transtec, la concentration sérique de buprénorphine diminue de façon progressive. L'effet antalgique persiste donc encore pendant un certain temps. Il faut en tenir compte si un autre opioïde doit être administré après Transtec. En général, un autre opioïde ne doit pas être administré endéans les 24 heures qui suivent le retrait de Transtec. On dispose actuellement de peu d'informations concernant la dose de départ d'un autre opioïde à administrer après l'arrêt d'un traitement par le dispositif transdermique Transtec.

4.3 Contre-indications

Transtec est contre-indiqué:

- en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- en cas de dépendance aux opioïdes et en cas d'utilisation dans le sevrage de drogues.
- quand le centre respiratoire ou la fonction respiratoire sont sévèrement diminués ou dans les pathologies où ces troubles sont susceptibles d'apparaître.
- Chez des patients traités par des IMAO ou qui ont été traités par des IMAO dans les deux semaines précédentes (cf. section 4.5).
- en cas de myasthénie grave.
- en cas de delirium tremens.
- en cas de grossesse (cf. section 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Transtec ne doit être utilisé qu'avec une prudence particulière en cas d'intoxication aiguë par l'alcool, de troubles convulsifs, de traumatisme crânien, de choc, de troubles de la conscience d'origine inconnue et en cas d'hypertension intracrânienne sans possibilité de respiration artificielle.

La buprénorphine peut provoquer occasionnellement une dépression respiratoire. Par conséquent, Transtec doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une fonction respiratoire diminuée ou traités de façon concomitante par un médicament susceptible de provoquer une dépression respiratoire.

Chez les volontaires sains comme chez les patients, les études avec Transtec n'ont mis en évidence aucun symptôme de sevrage. Cependant, des symptômes de sevrage ne peuvent être totalement exclus après une administration prolongée de Transtec. Ils sont comparables à ceux d'un sevrage aux opiacés (cf. section 4.8). Ces symptômes se manifestent sous forme de: agitation, angoisse, nervosité, insomnie, hypercinésie, tremblements et troubles gastro-intestinaux.

Chez les patients dépendants aux opiacés, la substitution par la buprénorphine peut prévenir les symptômes de sevrage. Ceci a entraîné occasionnellement une utilisation abusive de la buprénorphine. Une prescription prudente est donc conseillée chez les patients ayant tendance à abuser de drogues.

Troubles de la tolérance et de l'usage des opioïdes (abus et dépendance)

Une tolérance, une dépendance physique et psychologique et un trouble lié à l'usage des opioïdes (TUO) peuvent se développer lors de l'administration répétée d'opioïdes tels que Transtec. L'utilisation répétée de Transtec peut conduire à un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue de traitement aux opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de Transtec peut entraîner un surdosage et/ou la mort. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles liés à l'usage de substances (y compris les troubles liés à la consommation d'alcool), chez les fumeurs ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant de commencer le traitement par Transtec et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes de TUO. Si ces signes apparaissent, il convient de conseiller aux patients de contacter leur médecin.

Les patients devront être surveillés pour détecter tout signe de comportement de recherche de médicaments (par exemple, demandes de renouvellement trop précoces). Cela comprend la surveillance de la prise d'opioïdes et de médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation avec un spécialiste en addictologie doit être envisagée.

La buprénorphine subit une métabolisation par le foie. L'intensité et la durée de l'effet peuvent être modifiées chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique. Une surveillance étroite est donc nécessaire chez ces patients durant le traitement par Transtec.

Les athlètes doivent être conscients que ce médicament est susceptible d'induire une réaction positive lors d'un contrôle antidopage.

Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de TRANSTEC et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Compte-tenu de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Si la décision est prise de prescrire TRANSTEC de façon concomitante avec des médicaments sédatifs, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes éventuels de dépression respiratoire et de sédation.

A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de faire attention à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Troubles respiratoires liés au sommeil

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

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Transtec et d'autres agents sérotoninergiques, tels que 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.

Population pédiatrique

Transtec n'ayant pas été étudié chez les sujets de moins de 18 ans, il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les patients de cette classe d'âge.

Patients présentant une fièvre /de fortes températures externes

La fièvre et la chaleur externe peuvent provoquer une augmentation de la perméabilité cutanée. Lors de l'utilisation de Transtec, les concentrations sériques de buprénorphine peuvent dans ces cas être théoriquement plus élevées. Lors du traitement par Transtec chez les patients fiévreux ou dont la température cutanée a augmenté en raison d'autres facteurs, il faut tenir compte d'une possibilité accrue de réactions caractéristiques des opioïdes.

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

En cas de prise d'IMAO dans les 14 jours précédant la prise de péthidine (opioïde), on a observé des interactions ayant trait au système nerveux central ou aux fonctions respiratoire et cardio-vasculaire, et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les mêmes interactions entre les IMAO et Transtec ne peuvent pas être exclues (cf. section 4.3).

Si Transtec est administré de manière concomitante avec d'autres opioïdes, des anesthésiques, des hypnotiques, des sédatifs, des antidépresseurs, des neuroleptiques et de façon générale avec des médicaments qui dépriment la respiration et le système nerveux central, une majoration des effets sur le SNC peut survenir. L'utilisation concomitante de Transtec avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou la mort (voir rubrique 4.4). Ceci est également valable pour l'alcool.

Transtec doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré de manière concomitante avec:

- Des médicaments sérotoninergiques, tels que 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).

Administré simultanément avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP 3A4, l'efficacité de Transtec peut être potentialisée (inhibiteurs) ou inhibée (inducteurs).

Médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif de dépression du SNC. La dose de TRANSTEC et la durée de l'utilisation concomitante doit être limitée (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de buprénorphine avec des anticholinergiques ou des médicaments ayant une activité anticholinergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques,

antipsychotiques, myorelaxants , médicaments antiparkinsoniens) peut entraîner une augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas de données pertinentes concernant l'utilisation de Transtec chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions reproductives (cf. rubrique 5.3). Le potentiel de risque chez l'homme n'est pas connu.

Vers la fin de la grossesse, des doses élevées de buprénorphine peuvent provoquer même après une courte période d'utilisation une dépression respiratoire chez le nouveau-né. L'administration prolongée de buprénorphine pendant les trois derniers mois de la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Par conséquent, l'utilisation de Transtec est contre-indiquée pendant la grossesse.

Allaitement

La buprénorphine est excrétée dans le lait maternel. Il a été démontré chez les rats que la buprénorphine peut freiner la production de lait.

Transtec ne peut pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de la buprénorphine sur la fertilité humaine ne sont pas connus. Lors des études sur les animaux, la buprénorphine n'avait pas d'influence sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Transtec a une grande influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Même si Transtec est administré en respectant les recommandations, il peut altérer la capacité de réaction de telle manière que l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est plus assurée.

Ceci est particulièrement d'application au début du traitement et en cas de changement du dosage et quand Transtec est utilisé en association avec d'autres substances à action centrale telles que l'alcool, les tranquillisants, les sédatifs et les hypnotiques.

Les patients qui sont affectés (par ex. ceux ressentant des vertiges ou de la somnolence ou ayant une vue trouble ou double) ne peuvent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines quand ils prennent Transtec et pour une durée minimale de 24 heures après le retrait du dispositif transdermique.

Cette restriction ne s'applique pas nécessairement aux patients stabilisés avec un dosage spécifique si les symptômes susmentionnés ne sont pas présents.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors du traitement par Transtec dans les études cliniques et lors du suivi post marketing:

Les fréquences indiquées sont comme suit:

Très fréquent ($\geq 1/10$),

Fréquent ($\geq 1/100 < 1/10$),

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$),

Rare ($\geq 1/10\,000 < 1/1\ 000$),

Très rare ($\leq 1/10\ 000$)

Non connu (on ne peut pas tirer de conclusions en se basant sur les données disponibles)

a) Les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés étaient des nausées et des vomissements.

Les effets indésirables locaux le plus fréquemment rapportés étaient des érythèmes et du prurit.

b)

Affections du système immunitaire:

Très rare: réactions graves d'hypersensibilité*

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Rare: perte de l'appétit

Affections psychiatriques:

Peu fréquent: confusion, troubles du sommeil, agitation

Rare: effets psychomimétiques (p.ex. hallucinations, anxiété, cauchemars), diminution de la libido

Très rare: dépendance, changements d'humeur

Affections du système nerveux:

Fréquent: vertiges, céphalées

Peu fréquent: sédation, somnolence

Rare: diminution de la concentration, troubles de la parole, insensibilité, troubles de l'équilibre,

paresthésies (p.ex. sensation piquante ou brûlante de la peau)

Très rare: fasciculations musculaires, dysgueusie

Affections oculaires

Rare: troubles de la vision, flou visuel, œdème des paupières

Très rare: myosis

Affections de l'oreille

Très rare: otalgie

Affections cardiaques et vasculaires

Peu fréquent: troubles de la circulation sanguine (comme l'hypotension ou, rarement un collapsus circulatoire de la circulation sanguine)

Rare: bouffées de chaleur

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquent: dyspnée

Rare: dépression respiratoire

Très rare: hyperventilation, hoquets

Affections gastro-intestinales:

Très fréquent: nausées

Fréquent: vomissements, constipation

Peu fréquent: sécheresse de la bouche

Rare: pyrosis

Très rare: haut-le-cœur

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Très fréquent: érythème, prurit

Fréquent: exanthème, diaphorèse

Peu fréquent: éruption cutanée

Rare: urticaire

Très rare: pustules, vésicules

Indéterminée : dermite de contact, altération de la couleur de la peau au site d'application

Affections du rein et des voies urinaires:

Peu fréquent: rétention urinaire, troubles de la miction

Affections des organes de reproduction et du sein:

Rare: érection réduite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquent: œdèmes, fatigue

Peu fréquent: épuisement

Rare: symptômes de sevrage*, réactions au site d'administration

Très rare: douleurs thoraciques

*voir section c)

c) Dans certains cas, des réactions allergiques tardives avec des symptômes d'inflammation clairs peuvent se manifester. Dans ce cas, le traitement par Transtec doit être interrompu.

Dépendance aux médicaments

L'utilisation répétée de Transtec peut entraîner une pharmacodépendance, même à des doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement aux opioïdes (voir rubrique 4.4).

Après l'arrêt de Transtec des symptômes de sevrage sont improbables, en raison de la libération très lente de la buprénorphine des récepteurs opiacés et de la diminution progressive des concentrations sériques de buprénorphine (habituellement dans les 30 heures qui suivent le retrait du dernier dispositif transdermique).

Après une utilisation prolongée de Transtec, des symptômes de sevrage similaires à ceux observés en cas de sevrage d'opioïdes ne peuvent cependant pas être totalement exclus. Ces symptômes peuvent se manifester sous forme de: excitation, angoisse, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et troubles gastro-intestinaux.

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

Pour la Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be; Division Vigilance,

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Pour le 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

4.9 Surdosage

La buprénorphine a une marge de sécurité importante. Grâce à la libération contrôlée de petites quantités de buprénorphine dans la circulation sanguine, des concentrations de buprénorphine élevées voire toxiques sont très improbables. La concentration sérique maximale de la buprénorphine après application de Transtec 70 microgrammes/h est à peu près six fois plus faible qu'après administration intraveineuse d'une dose thérapeutique de 0,3 mg de buprénorphine.

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage par la buprénorphine sont en principe les mêmes qu'avec d'autres antalgiques à action centrale (opioïdes): dépression respiratoire, sédation, somnolence, nausées, vomissements, collapsus cardiovasculaire et myosis prononcé. Le coma, l'arrêt respiratoire et la mort peuvent également survenir à la suite d'une overdose d'opioïdes.

Traitement

Les mesures habituelles d'urgence doivent être prises. Il faut libérer les voies respiratoires (aspiration!) et maintenir les fonctions respiratoires et la circulation sanguine en fonction des symptômes observés. La naloxone est d'un intérêt limité pour contrecarrer l'effet sur la dépression respiratoire de la buprénorphine. De fortes doses doivent être administrées en bolus répétés ou en perfusion. (Par exemple commencer par une administration en bolus de 1-2 mg par voie intraveineuse. Quand l'effet antagoniste désiré est atteint, une administration en perfusion est recommandée afin de maintenir des concentrations plasmatiques de naloxone constantes.) Une assistance ventilatoire suffisante doit donc être instaurée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Opioïdes, dérivé de l'oripavine. Code ATC: N02 AE 01

La buprénorphine est un opioïde puissant ayant une activité agoniste au niveau du récepteur opioïde mu et une activité antagoniste au niveau du récepteur opioïde kappa. La buprénorphine possède les caractéristiques générales de la morphine, mais a une pharmacologie spécifique et des caractéristiques cliniques propres.

De plus, différents facteurs tels que l'indication et le setting clinique, le mode d'administration et la variabilité interindividuelle, ont un impact sur le soulagement de la douleur. Quand des antalgiques sont comparés, il faut en tenir compte.

Dans la pratique journalière clinique, les différents opioïdes sont classés selon une potentialité relative, bien que ceci puisse être considéré comme une simplification.

La potentialité relative de la buprénorphine dans différentes formes d'administration et différents settings cliniques a été décrite dans la littérature comme suit:

- Morphine p.o.: BUP i.m. comme 1:67 – 150 (dose unique; modèle de la douleur aiguë)
- Morphine p.o.: BUP s.l. comme 1:60 – 100 (dose unique; modèle de la douleur aiguë; dose multiple, douleur chronique, douleur cancéreuse)
- Morphine p.o.: BUP TTS comme 1:75 – 115 (dose multiple, douleur chronique)

Abréviations :

p.o. = oral; i.m. = intramusculaire; s.l. = sublingual; TTS = transdermique; BUP = buprénorphine

Les effets indésirables sont comparables à ceux que l'on observe avec les autres antalgiques opioïdes puissants. Le potentiel de dépendance de la buprénorphine semble plus faible que celui de la morphine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a.) Propriétés générales du principe actif

La buprénorphine est liée à 96 % aux protéines plasmatiques.

La buprénorphine se métabolise dans le foie en N-désalkylbuprénorphine (norbuprénorphine) et en métabolites glucuroconjugués. $\frac{2}{3}$ de la substance active est excrétée sous forme inchangée dans les fèces et $\frac{1}{3}$ sous forme de conjugués de buprénorphine inchangés ou désalkylés dans l'urine. Il existe des indices d'un cycle entéro-hépatique. Des études sur des rattes gestantes et non gestantes ont montré que la buprénorphine traverse la barrière hémato-encéphalique et placentaire. Après administration parentérale, les concentrations de buprénorphine dans le cerveau (qui contiennent uniquement de la buprénorphine sous forme inchangée) sont 2 à 3 fois plus élevées qu'après administration orale. Après administration intramusculaire ou orale, il y a clairement une accumulation de buprénorphine dans la lumière gastro-intestinale du fœtus – probablement en raison de l'excrétion biliaire, la circulation entérohépatique n'étant pas encore complètement développée.

b.) Propriétés de Transtec sur les volontaires sains

Après application de Transtec, la buprénorphine est résorbée par la peau. La diffusion en continu de la buprénorphine dans la circulation sanguine se fait par libération contrôlée hors du système matriciel adhésif à base de polymères.

Après la première application de Transtec, la concentration plasmatique de buprénorphine augmente progressivement et atteint la concentration minimale efficace de 100 pg/ml après 12 à 24 heures.

Les études avec Transtec 35 microgrammes/h ont montré chez des volontaires sains un C_{max} moyen de 200 à 300pg/ml et un T_{max} moyen de 60 à 80 heures. Dans une étude chez des volontaires on a utilisé Transtec 35 microgrammes/h et Transtec 70 microgrammes/h dans un design cross-over. Cette étude a démontré la dose de proportionnalité entre les différents dosages.

Après le retrait du dispositif transdermique Transtec, les concentrations plasmatiques de buprénorphine diminuent progressivement avec une demi-vie d'élimination d'environ 30 h (de 22 à 36 heures). La résorption continue de la buprénorphine hors de son dépôt cutané entraîne une élimination plus lente qu'après administration intraveineuse.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études usuelles de toxicité n'ont mis en évidence aucun risque potentiel chez l'homme. Chez le rat, dans des études à doses répétées de buprénorphine, on a observé une diminution de la prise de poids.

Des études sur la fertilité et les fonctions reproductrices générales chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet nocif. Des études sur les rats et les lapins ont mis en évidence des effets fœtotoxiques ainsi qu'une augmentation des avortements dans la phase suivant la nidation, mais uniquement aux doses maternelles toxiques.

Des études sur les rats ont mis en évidence une altération de la croissance intra-utérine, des retards de maturation de certaines fonctions neurologiques et une forte mortalité périnatale et postnatale des nouveau-nés après traitement des mères pendant la gestation et la lactation. Certains éléments laissent à penser que des difficultés lors de la mise à bas et une réduction de la production de lait contribuent à ces effets. Aucun signe de fœtotoxicité, y compris les effets tératogènes, n'a été observé chez les rats et chez les lapins.

Les études *in-vitro* et *in-vivo* sur le potentiel mutagène de la buprénorphine n'ont pas mis en évidence d'effets cliniques significatifs.

Des études à long terme sur les rats et les souris n'ont mis en évidence aucune donnée pertinente indiquant un potentiel carcinogène chez l'homme.

Les données toxicologiques disponibles n'ont pas indiqué de potentiel d'hypersensibilité à l'un des excipients des dispositifs transdermiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Matrice adhésive (contenant de la buprénorphine): [(Z)-octadéc-9-èn-1-yl]oléate, povidone K90, acide-4-oxopentanoïque, poly[copolymère d'acide acrylique, d'acrylate de butyle, de (2-éthylhexyl)acrylate et d'acétate de vinyle] (5:15:75:5).

Matrice adhésive (sans buprénorphine): poly[copolymère d'acide acrylique, d'acrylate de butyle, de (2-éthylhexyl)acrylate et d'acétate de vinyle] (5:15:75:5).

Feuille de séparation entre les deux matrices adhésives avec et sans buprénorphine: feuille en poly(éthylène téréphtalate)

Support tissé (verso): tissu en poly(éthylène téréphtalate)

Feuille de protection (recto / recouvrant la matrice adhésive contenant de la buprénorphine) (à retirer avant usage du dispositif transdermique): feuille en poly(éthylène téréphtalate), siliconée et recouverte d'aluminium sur une face.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Nature de l'emballage:

Les couches supérieures et inférieures du sachet scellé avec sécurité enfants sont composées du même laminat scellé à chaud, comprenant (de l'extérieur vers l'intérieur) papier, polyéthylène téréphtalate, aluminium et poly(copolymère d'acide acrylique et d'éthylène) (=Surlyn).

Tailles des conditionnements:

Boîte de 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 16, 18, 20 ou 24 dispositifs transdermiques sous emballage individuel.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières pour l'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

S.A. Grünenthal N.V., Lenneke Marelaan 8, B-1932 Sint-Stevens-Woluwe

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

Belgique

Transtec 35 microgrammes/h: BE233956

Transtec 52,5 microgrammes/h: BE233965

Transtec 70 microgrammes/h: BE233974

Luxembourg:

Transtec 35 microgrammes/h: 2022040002 (numéro nationale: 0314856)

Transtec 52,5 microgrammes/h: 2022040003 (numéro nationale: 0314891)

Transtec 70 microgrammes/h: 2022040004 (numéro nationale: 0314937)

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

Date de première autorisation : 2 avril 2002

Date du dernier renouvellement : 10 août 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2025