

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Buvidal 8 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 16 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 24 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 32 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

8 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorfinum 8 mg.

16 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorfinum 16 mg.

24 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorfinum 24 mg.

32 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorfinum 32 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Síly 8 mg, 16 mg, 24 mg a 32 mg obsahují malá množství ethanolu (alkohol), méně než 100 mg na dávku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok s prodlouženým uvolňováním.
Nažloutlá až žlutá čirá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické péče. Léčba je určena pro použití u dospělých a dospívajících ve věku 16 nebo starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku Buvidal je vyhrazeno zdravotnickým odborníkům. Při předepisování a výdeji buprenorfinu mají být použita vhodná opatření, např. následná kontrolní vyšetření s klinickým monitorováním podle pacientových potřeb. Domácí užívání nebo podávání přípravku pacienty není povoleno.

Opatření před zahájením léčby

Pro zabránění urychlení abstinenčních syndromů má být léčba přípravkem Buvidal zahájena, když jsou objektivní a jasné známky středně těžkého až těžkého abstinenčního syndromu zřejmé (viz bod 4.4). Má být zvážen typ užívaných opioidů (tj. dlouhodobě nebo krátkodobě působící opioid), doba od posledního užití opioidu a stupeň závislosti na opioidu.

- U pacientů závislých na heroinu nebo krátkodobě působících opioidech musí být úvodní dávka přípravku Buvidal užitá alespoň 6 hodin po posledním užití opioidů.
- U pacientů užívajících metadon má být dávka metadonu snížena na maximálně 30 mg/den před zahájením léčby přípravkem Buvidal, který se nemá podat alespoň 24 hodin po posledním užití dávky metadonu. Buvidal může u pacientů závislých na metadonu spustit abstinenční syndrom.

Dávkování

Zahájení léčby u pacientů, kteří buprenorfin dosud neužívají

Pacienti, kteří dosud nebyli vystaveni buprenorfinu, mají dostávat sublingvální buprenorfin v dávce 4 mg a mají být sledováni hodinu před prvním podáním týdenní dávky přípravku Buvidal, aby byla potvrzena tolerance na buprenorfin.

Doporučená zahajovací dávka přípravku Buvidal je 16 mg s jednou nebo dvěma dalšími dávkami 8 mg s odstupem nejméně 1 dne na cílovou dávku 24 mg nebo 32 mg během prvního týdne léčby. Doporučená dávka pro druhý týden léčby je celková dávka podávaná během týdne od indukce.

Léčba měsíční dávkou přípravku Buvidal může být zahájena po indukci léčby týdenní dávkou přípravku Buvidal v souladu s konverzí dávky uvedenou v tabulce 2 a poté, co se pacientův stav během léčby týdenními dávkami (po dobu čtyř týdnů, nebo i více je-li to účelné), stabilizuje.

Převedení ze sublingválního buprenorfinu na přípravek Buvidal

Pacienti léčení sublingválním buprenorfinem mohou být převedeni přímo na týdenní nebo měsíční dávku přípravku Buvidal počínaje dnem po poslední denní dávce sublingválního buprenorfinu v souladu s doporučeními pro dávkování uvedenými v tabulce 1. Během období dávkování po převedení je doporučeno pečlivé sledování pacientů.

Tabulka 1. Konvenční denní léčebné dávky sublingválního buprenorfinu a doporučené týdenní a měsíční dávky přípravku Buvidal		
Denní sublingvální dávka buprenorfinu	Týdenní dávka přípravku Buvidal	Měsíční dávka přípravku Buvidal
2–6 mg	8 mg	
8–10 mg	16 mg	64 mg
12–16 mg	24 mg	96 mg
18–24 mg	32 mg	128 mg

Dávka buprenorfinu v mg se může lišit mezi sublingválními přípravky, což je třeba vzít v úvahu u jednotlivých přípravků. Farmakokinetické vlastnosti přípravku Buvidal jsou uvedeny v bodě 5.2.

Udržovací léčba a úpravy dávky

Buvidal může být podáván týdně nebo měsíčně. Dávky mohou být zvýšeny nebo sníženy a pacienti mohou být převáděni mezi týdenními a měsíčními přípravky podle individuálních potřeb pacienta a podle klinického úsudku ošetřujícího lékaře podle doporučení v tabulce 2. Po převedení může být nutné pacienty pečlivě sledovat. Vyhodnocení dlouhodobé léčby vychází ze 48 týdenních dat.

Tabulka 2. Doporučená konverze dávky při převodu z týdenního na měsíční dávkování nebo z měsíčního na týdenní dávkování	
Týdenní dávka přípravku Buvidal	Měsíční dávka přípravku Buvidal
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Dodatečné dávkování

Maximální výše jedné dodatečné dávky přípravku Buvidal 8 mg může být podána při neplánované návštěvě mezi pravidelnými týdenními a měsíčními dávkami na základě individuálních aktuálních potřeb pacienta. Maximální týdenní dávka pro pacienty s týdenními dávkami přípravku Buvidal je 32 mg s případnou jednou další dávkou 8 mg. Maximální měsíční dávka pro pacienty s měsíčními dávkami přípravku Buvidal je 128 mg s případnou jednou další dávkou 8 mg.

Vynechané dávky

Aby se zabránilo vynechání dávky, může být týdenní dávka podána až 2 dny před nebo po době podání týdenní dávky a měsíční dávka může být podána až 1 týden před nebo po době podání měsíční dávky.

Pokud dojde k vynechání dávky, má být další dávka podána co možná nejdříve.

Ukončení léčby

Pokud je léčba přípravkem Buvidal ukončena, je třeba vzít v úvahu jeho charakteristiky týkající se prodlouženého uvolňování a je třeba zvážit jakékoliv abstinenční příznaky, které se u pacienta objeví, viz bod 4.4. Pokud je pacient převeden na léčbu sublingválním buprenorfinem, mělo by to být provedeno jeden týden po poslední týdenní dávce nebo jeden měsíc po poslední měsíční dávce přípravku Buvidal podle doporučení v tabulce 1.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost buprenorfinu u starších pacientů ve věku > 65 let nebyla stanovena. Není možné doporučit žádné dávkování.

Obecně je doporučené dávkování pro starší pacienty s normální funkcí ledvin stejné jako pro mladší dospělé pacienty s normální funkcí ledvin. Avšak protože starší pacienti mohou mít sníženou funkci ledvin/jater, může být nutná úprava dávkování (viz porucha funkce jater a porucha funkce ledvin níže).

Porucha funkce jater

Buprenorfin má být používán opatrně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Použití buprenorfinu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování buprenorfinu není nutná u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je doporučena opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost buprenorfinu u dětí a dospívajících do 16 let nebyla stanovena (viz bod 4.4). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Buvidal je určený pouze k subkutánnímu podání. Má se podávat pomalu a úplně do podkožní tkáně různých oblastí (hýždě, stehna, břicho nebo horní část paže) za předpokladu, že je dostatek podkožní tkáně. V každé oblasti může být více míst podání injekce. Místa podání injekce by měla být měněna u týdenních i měsíčních injekcí. Při podávání týdenních dávek by předopětovným podáním injekce do dříve použitého místa vpichu mělo uplynout minimálně 8 týdnů. Nejsou dostupná žádná klinická data, která by podporovala opětovné podávání měsíční dávky do stejného místa. Je nepravděpodobné, že by to mohlo představovat riziko z hlediska bezpečnosti. Rozhodnutí podat dávku znovu do stejného místa by se mělo řídit také klinickým úsudkem ošetřujícího lékaře. Podaná dávka má být ve formě jedné injekce a nemá být dělena. Dávka nesmí být podána intravaskulárně (intravenózně), intramuskulárně nebo intradermálně (do kůže) (viz bod 4.4). Pro instrukce k podání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná respirační insuficience

Závažná porucha funkce jater

Akutní alkoholismus nebo *delirium tremens*

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podávání

Je třeba opatrnost pro zabránění náhodné injekce přípravku Buvidal. Dávka nesmí být podána intravaskulárně (intravenózně), intramuskulárně nebo intradermálně.

Intravaskulární, například intravenózní, injekce by představovala riziko vážné újmy, protože přípravek Buvidal vytváří při kontaktu s tělesnými tekutinami pevnou hmotu, která by mohla potenciálně způsobit poranění, okluzi nebo tromboembolické příhody.

Při předepisování a výdeji buprenorfinu mají být použita vhodná opatření pro minimalizaci rizika nesprávného použití a zneužití. Zdravotničtí pracovníci mají podávat přípravek Buvidal přímo pacientovi. Domácí užívání nebo podávání přípravku pacienty není povoleno. Jakékoli pokusy o odebrání depotu mají být v průběhu léčby monitorovány.

Vlastnosti týkající se prodlouženého uvolňování

Během léčby, včetně zahájení a ukončení, mají být zváženy vlastnosti týkající se prodlouženého uvolňování přípravku. Zvláště pacienti užívající souběžně léčivé přípravky a/nebo s komorbiditami mají být monitorováni s ohledem na známky a příznaky toxicity, předávkování nebo příznaky z vysazení způsobené zvýšenou nebo sníženou hladinou buprenorfinu.

Viz bod 5.2 pro farmakokinetické vlastnosti a bod 4.2 pro ukončení léčby.

Respirační deprese

Bylo hlášeno několik případů úmrtí v důsledku respirační deprese u pacientů léčených buprenorfinem, zejména při podání buprenorfinu v kombinaci s benzodiazepiny (viz bod 4.5) nebo pokud nebyl buprenorfin užíván tak, jak je předepsáno. Úmrtí byla také hlášena v souvislosti se současným podáváním buprenorfinu a dalších tlumivých látek, jako jsou alkohol, gabapentiny (jako je pregabalin a gabapentin) (viz bod 4.5) nebo jiné opioidy.

Buprenorfin má být používán s opatrností u pacientů s astmatem nebo respirační insuficiencí (např. chronická obstrukční plicní nemoc, cor pulmonale, snížená respirační rezerva, hypoxie, hyperkapnie, již existující útlum dýchání nebo kyfoskolióza).

Buprenorfin může v případě náhodného nebo úmyslného požití způsobit vážnou, možná fatální, respirační depresi u dětí a osob bez závislosti na opioidech.

Tlumivý účinek na CNS

Buprenorfin může vyvolat ospalost, zvláště pokud je užíván v kombinaci s alkoholem nebo látkami tlumícími centrální nervový systém (jako jsou benzodiazepiny, trankvilizéry, sedativa, gabapentinoidy nebo hypnotika) (viz body 4.5 a 4.7).

Závislost

Buprenorfin je částečný agonista mí-opiátového receptoru a chronické podávání vyvolává opioidní závislost.

Hepatitida a poruchy jaterních funkcí

Před zahájením léčby se doporučuje provést jaterní testy a zdokumentovat stav s ohledem na virovou hepatitidu. U pacientů, kteří mají pozitivní výsledky na virovou hepatitidu, je při souběžném užívání některých léčivých přípravků (viz bod 4.5) a/nebo při stávající poruše funkce jater vyšší riziko poškození jater. Doporučuje se pravidelné sledování funkce jater.

U léčivých přípravků obsahujících buprenorfin byly hlášeny případy akutního poškození jater u pacientů závislých na opioidech jak v klinických studiích, tak v postmarketingových hlášeních o nežádoucích účincích. Spektrum abnormalit se pohybovalo od přechodných asymptomatických zvýšení jaterních transamináz až k případům hlášení cytolytické hepatitidy, selhání jater, nekrózy jater, hepatorenálního syndromu, hepatální encefalopatie a úmrtí. V mnoha případech může mít přítomnost enzymatických abnormalit, genetického onemocnění, infekce virem hepatitidy B nebo C, zneužívání alkoholu, anorexie, souběžného užívání jiných potenciálně hepatotoxických léků a pokračování v injekční aplikaci léku kauzální nebo nápomocnou roli. Tyto výchozí faktory musí být zváženy před předepsáním a v průběhu léčby buprenorfinem. V případě podezření na případ jaterního poškození se vyžadují další biologická a etiologická vyhodnocení. Podle výsledků může být Buvidal vysazen. Může být nutné sledování po týdenní a měsíční léčebném období. Pokud se v léčbě pokračuje, je nutno pečlivě sledovat jaterní funkce.

Urychlení abstinčního syndromu

Při zahájení léčby buprenorfinem si musí být lékař vědom částečného agonistického profilu buprenorfinu. Přípravky obsahující buprenorfin urychlily abstinční příznaky u pacientů závislých na opioidech, když byly podávány před vymizením agonistických účinků v důsledku nedávného použití nebo zneužití opioidu. Pro zabránění urychlení abstinčního syndromu má být provedena indukce, když jsou známky a příznaky mírného až středně těžkého abstinčního syndromu zřejmé (viz bod 4.2).

Ukončení léčby může vést k abstinčnímu syndromu, jehož nástup může být zpožděný.

Porucha funkce jater

Buprenorfin je rozsáhle metabolizován v játrech. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater mají být sledovány známky a příznaky vyvolané vysazením opioidů, toxicitou nebo předávkováním způsobeným zvýšenými hladinami buprenorfinu. Buprenorfin musí být používán opatrně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2). Během léčby má být pravidelně sledována funkce jater. Použití buprenorfinu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin dochází ke kumulaci metabolitů buprenorfinu. Při dávkování pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je doporučena opatrnost, viz body 4.2 a 5.2.

Prodloužení QT intervalu

Při souběžném podávání přípravku Buvidal s jinými léčivými přípravky prodlužujícími QT interval a u pacientů se syndromem dlouhého QT intervalu v anamnéze nebo s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu je třeba dbát opatrnosti.

Léčba akutní bolesti

Při léčbě akutní bolesti během kontinuálního používání přípravku Buvidal může být nutné použít kombinaci opioidů s vysokou afinitou k mí-opioidnímu receptoru (např. fentanylu), neopioidních analgetik a místní anestézie. Titrace perorálně nebo intravenózně podávaných krátkodobě působících opioidových léčivých přípravků proti bolesti (morfin, oxykodon nebo fentanyl s okamžitým uvolňováním) na požadovaný analgetický účinek u pacientů léčených přípravkem Buvidal může vyžadovat vyšší dávky. Během léčby mají být pacienti sledováni.

Použití u dětí a dospívajících

Bezpečnost a účinnost buprenorfinu u dětí do 16 let nebyla stanovena (viz bod 4.2). Vzhledem k nedostatku údajů u dospívajících (ve věku 16 nebo 17 let) mají být pacienti v této věkové skupině během léčby pečlivě sledováni

Obecná varování týkající se podávání opioidů

Opioidy mohou vyvolat ortostatickou hypotenzi.

Opioidy mohou zvýšit tlak mozkomíšního moku, což může způsobit záchvaty. Proto mají být opioidy používány s opatrností u pacientů s úrazem hlavy, intrakraniálními lézemi, či za jiných okolností, kdy může dojít ke zvýšení tlaku mozkomíšního moku, nebo u pacientů se záchvaty v anamnéze.

Opioidy mají být používány s opatrností u pacientů s hypotenzí, hypertrofií prostaty nebo stenózou uretry.

Opioidy indukovaná mióza, změny na úrovni vědomí nebo změny ve vnímání bolesti jako příznaku onemocnění mohou interferovat se schopností pacienta vyhodnotit svůj stav nebo ztížit diagnózu či zastřít klinický průběh souběžného onemocnění.

Opioidy mají být používány s opatrností u pacientů s myxedémem, hypotyreózou nebo adrenokortikální insuficiencí (např. Addisonova nemoc).

U opioidů bylo prokázáno, že zvyšují tlak ve žlučovodu, a mají být používány s opatrností u pacientů s dysfunkcí žlučových cest.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Buvidal.

Buprenorfin má být užíván s opatrností, je-li podáván společně s:

- benzodiazepiny: Tato kombinace může vést k úmrtí v důsledku respirační deprese centrálního původu. Proto musí být dávky pečlivě sledovány a tuto kombinaci je nutné vyloučit v případech rizika zneužití. Pacienti mají být varováni, že je extrémně nebezpečné užívat nepředepsané benzodiazepiny při užívání tohoto přípravku a mají být upozorněni, aby používali benzodiazepiny současně s tímto přípravkem pouze podle doporučení svého lékaře (viz bod 4.4.).
- gabapentinoidy: Tato kombinace může vést k úmrtí v důsledku respirační deprese. Proto musí být dávky pečlivě sledovány a tuto kombinaci je nutné vyloučit v případech rizika zneužití. Pacienti mají být upozorněni, aby užívali současně gabapentinoidy (jako je pregabalín a gabapentín) s tímto přípravkem pouze podle instrukcí svého lékaře (viz bod 4.4).

- alkoholickými nápoji nebo léčivými přípravky s obsahem alkoholu, protože alkohol zvyšuje sedativní účinek buprenorfinu (viz bod 4.7).
- ostatními léky tlumícími centrální nervový systém: ostatní opioidní deriváty (např. metadon, analgetika a antitusika), některá antidepresiva, sedativní antagonisté H₁-receptorů, barbituráty, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, neuroleptika, klonidin a příbuzné látky. Tyto kombinace zvyšují útlum centrálního nervového systému. Snížená pozornost může zvýšit riziko při řízení motorových vozidel a obsluze strojů (viz bod 4.7).
- opioidními analgetiky: Dosažení adekvátní analgezie může být obtížné při podávání úplných opioidních agonistů u pacientů užívajících buprenorfin. Z tohoto důvodu také existuje riziko potenciálního předávkování úplným agonistou, a to zejména při pokusu o překonání částečného agonistického účinku buprenorfinu, nebo pokud klesá hladina buprenorfinu v plazmě (viz bod 4.4)
- naltrexonem a nalmefenem: Jsou to antagonisté opioidů, kteří mohou blokovat farmakologické účinky buprenorfinu. U pacientů se závislostí na opioidech, kteří jsou současně léčeni buprenorfinem, může léčba naltrexonem urychlit náhlý nástup dlouhých a intenzivních opioidních abstinčních příznaků. U pacientů, kteří dostávají současně léčbu naltrexonem, mohou být zamýšlené terapeutické účinky buprenorfinu zablokovány naltrexonem.
- Buprenorfin je metabolizován na norbuprenorfin primárně enzymem CYP3A4. Účinky expozice buprenorfinu u pacientů léčených přípravkem Buvidal nebyly hodnoceny. Interakce se současně podávaným induktory nebo inhibitory byly stanoveny ve studiích pomocí transukózně a transdermálně podávaného buprenorfinu. Enzymem UGT1A1 je buprenorfin metabolizován také na buprenorfin-3β-glukuronid.
 - Inhibitory CYP3A4 mohou inhibovat metabolismus buprenorfinu, což může vést ke zvýšeným hodnotám C_{max} a AUC buprenorfinu a norbuprenorfinu. Přípravek Buvidal obchází účinek prvního průchodu a očekává se, že inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy jako ritonavir, nelfinavir nebo indinavir nebo azolová antimykotika, jako je ketokonazol nebo itrakonazol nebo makrolidová antibiotika) budou mít menší účinky na metabolismus buprenorfinu při současném podávání s přípravkem Buvidal ve srovnání se současným podáváním se sublingválním buprenorfinem. Při převedení ze sublingválního buprenorfinu na přípravek Buvidal může být nutné sledovat pacienty pro zajištění dostatečných hladin buprenorfinu v plazmě. Pacienti, kteří již užívají přípravek Buvidal a kteří zahájili léčbu inhibitory CYP3A4, by měli být léčeni týdenním přípravkem Buvidal a měli by být sledováni s ohledem na známky a příznaky nadměrné léčby. Jestliže pacient, který je současně léčen přípravkem Buvidal a inhibitorem CYP3A4, naopak ukončí léčbu inhibitorem CYP3A4, měl by být sledován s ohledem na abstinční příznaky.
 - Induktory CYP3A4 mohou indukovat metabolismus buprenorfinu, což může vést k poklesu koncentrace buprenorfinu. Přípravek Buvidal obchází efekt prvního průchodu a očekává se, že induktory CYP3A4 (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin nebo rifampicin) budou mít při současném podávání s přípravkem Buvidal menší vliv na metabolismus buprenorfinu ve srovnání se souběžným podáváním se sublingválním buprenorfinem. Při převedení ze sublingválního buprenorfinu na přípravek Buvidal může být nutné sledovat pacienty, aby se zajistila dostatečná hladina buprenorfinu v plazmě. Pacienti, kteří již užívají přípravek Buvidal a kteří zahájili léčbu induktory CYP3A4, by měli být léčeni týdenním přípravkem Buvidal a měli by být sledováni s ohledem na známky a příznaky abstinčního syndromu. Jestliže pacient, který je současně léčen přípravkem Buvidal a induktorem CYP3A4, naopak ukončí léčbu induktorem CYP3A4, měl by být sledován s ohledem na příznaky nadměrné léčby.
 - Inhibitory enzymu UGT1A1 mohou mít vliv na systémovou expozici buprenorfinu.
- inhibitory monoaminoxidázy (MAOI): Možná exacerbace opioidních účinků na základě zkušeností s morfinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání buprenorfinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Buprenorfin má být používán během těhotenství pouze, pokud potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko pro plod.

Ke konci těhotenství může buprenorfin indukovat respirační depresi u novorozence i po krátké době podávání. Dlouhodobé podávání během posledních tří měsíců těhotenství může vyvolat abstinenci syndrom u novorozence (např. hypertonií, třes novorozence, agitovanost novorozence, myoklonus nebo křeče). Syndrom se objevuje obvykle se zpožděním několika hodin až několika dnů po porodu.

Vzhledem k dlouhému poločasu buprenorfinu má být po dobu několika dnů po porodu zvaženo monitorování novorozence, aby se zabránilo riziku respirační deprese nebo abstinenci syndromu u novorozenců.

Kojení

Buprenorfin a jeho metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka a přípravek Buvidal má být používán s opatrností během kojení.

Fertilita

Údaje o účincích buprenorfinu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici nebo jsou omezené. Účinek buprenorfinu na fertilitu u zvířat nebyl pozorován (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Buprenorfin má malý až mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, pokud je podáván pacientům závislým na opioidech. Buprenorfin může vyvolat ospalost, závrať nebo poruchu myšlení, zvláště při zahájení a úpravě léčby. Pokud je užíván spolu s alkoholem nebo léky tlumícími centrální nervový systém, může dojít k zesílení účinku (viz body 4.4 a 4.5).

Pacient musí být upozorněn, že by během užívání tohoto léku neměl řídit ani obsluhovat nebezpečné stroje, dokud nebude známo, jaký vliv na něj léčivý přípravek má. Ošetřující lékař by pak měl dát pacientovi individuální doporučení.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky buprenorfinu jsou bolest hlavy, nauzea, hyperhidróza, insomnie, abstinenci syndrom a bolest.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 3 uvádí nežádoucí účinky hlášené u buprenorfinu, včetně přípravku Buvidal. Jsou použity následující pojmy a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky uvedené podle tělesného systému				
Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace		Infekce Chřipka Faryngitida Rinitida	Celulitida v místě podání injekce	
Poruchy krve a lymfatického systému		Lymfadenopatie		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu		
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Úzkost Agitovanost Deprese Hostilita Nervozita Abnormální myšlení Paranoia Závislost na léku		Halucinace Euforická nálada
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Somnolence Závratě Migréna Parestezie Synkopa Třes Hypertonie Porucha řeči		
Poruchy oka		Porucha tvorby slz Rozšířené zornice Mióza		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Srdeční poruchy		Palpitace		
Cévní poruchy		Vazodilatace Hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel Dyspnoe Zívání Astma Bronchitida		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zácpa Zvracení Bolest břicha Nadýmání Dyspepsie Sucho v ústech Průjem Gastrointestinální porucha		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšená koncentrace alanin aminotransferázy Zvýšená koncentrace aspartát aminotransferázy Zvýšená koncentrace	

Tabulka 3. Nežádoucí účinky uvedené podle tělesného systému				
Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
			jaterních enzymů	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Svědění Kopřivka	Makulární vyrážka	Erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie Bolest zad Myalgie Svalové křeče Bolest krku Bolest kostí		
Poruchy ledvin a močových cest				Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Dysmenorhea		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Hyperhidróza Abstinenční syndrom Bolest	Bolest v místě podání injekce Pruritus v místě podání injekce Erytém v místě podání injekce Otok v místě podání injekce Reakce v místě podání injekce Ztvrdnutí v místě podání injekce Bulka v místě podání injekce Periferní edém Astenie Malátnost Pyrexie Zimnice Syndrom z vysazení léku u novorozence Bolest na hrudi	Zánět v místě podání injekce Podlitina v místě podání injekce Kopřivka v místě podání injekce	
Vyšetření		Abnormální jaterní testy		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Závratě při výkonu	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce

Ve dvojitě zaslepené studii fáze 3 hodnotící účinnost byly nežádoucí účinky v místě podání injekce pozorovány u 36 (16,9 %) z 213 pacientů (5 % podaných injekcí) ve skupině léčené přípravkem Buvidal. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest v místě podání injekce (8,9 %), pruritus v místě podání injekce (6,1 %) a erytém v místě podání injekce (4,7 %). Reakce v místě podání injekce byly všechny mírné nebo středně závažné a většina z nich byla přechodných.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Hlavním symptomem vyžadujícím intervenci je v případě předávkování buprenorfinem respirační deprese, která je důsledkem útlumu centrálního nervového systému a která může vést k respirační zástavě a úmrtí. Předběžné příznaky předávkování mohou rovněž zahrnovat nadměrné pocení, somnolenci, amblyopii, miózu, hypotenzi, nauzeu, zvracení anebo poruchy řeči.

Léčba

Je třeba provést obecná podpůrná opatření, včetně pečlivého sledování respiračních a srdečních funkcí pacienta. Je třeba provést symptomatickou terapii respirační deprese s následnou standardní intenzivní péčí. Musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest pacienta a asistovaná nebo kontrolovaná ventilace. Pacient má být přemístěn tam, kde je k dispozici kompletní vybavení pro resuscitaci. Jestliže pacient zvrací, je nutné zabránit, aby nevdechl zvratky. Doporučuje se použít antagonistu opioidů (např. naloxon), i když může mít jen mírný vliv na zvracení respiračních symptomů buprenorfinu ve srovnání s jeho účinky na plné agonisty opioidů.

Při stanovení doby léčby potřebné pro antagonizaci účinků předávkování je třeba vzít v úvahu dlouhé trvání účinku buprenorfinu a prodloužené uvolňování z přípravku Buvidal (viz bod 4.4). Naloxon lze odstranit rychleji než buprenorfin, čímž je umožněn návrat předchozích kontrolovaných příznaků předávkování buprenorfinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, léčiva k terapii závislosti na opioidech, ATC kód: N07BC01

Mechanismus účinku

Buprenorfin je opioidní parciální agonista/antagonista, který se váže na μ (mí) a κ (kappa) opioidní receptory mozku. Jeho aktivita v opioidní udržovací léčbě je dána pomalým reverzibilním uvolňováním jeho vazby na μ -opioidní receptory, která u pacienta závislého na opioidech může po relativně dlouhou dobu minimalizovat potřebu další dávky drogy.

Efekt stropu opioidních agonistů byl pozorován v průběhu klinických farmakologických studií u osob závislých na opioidech.

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Buvidal při léčbě závislosti na opioidech byla stanovena v pilotní, randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě zamaskované studii fáze 3 s aktivní kontrolou a flexibilním dávkováním u pacientů se středně těžkou až těžkou závislostí na opioidech. V této studii bylo randomizováno 428 pacientů do dvou léčebných skupin. Pacienti ve skupině léčené přípravkem Buvidal (n = 213) dostávali během prvních 12 týdnů týdenní injekce (16 mg až 32 mg), po nichž následovaly měsíční injekce (64 mg až 160 mg) během posledních 12 týdnů plus denní dávky sublingválních placebových tablet v průběhu celého léčebného období. Pacienti ve skupině sublingvální léčby buprenorfinem/naloxonem (n = 215) dostávali během prvních 12 týdnů týdenní placebové injekce a měsíční placebové injekce během posledních 12 týdnů a denní sublingvální tablety buprenorfinu/naloxonu v průběhu celého léčebného období (8 mg až 24 mg během prvních 12 týdnů a 8 mg až 32 mg během posledních 12 týdnů). Během 12 týdnů s měsíčními injekcemi mohli pacienti v obou skupinách v případě potřeby dostat jednu dávku přípravku Buvidal jednou týdně v

dávce 8 mg za měsíc. Pacienti se dostavili na 12 návštěv týdně během prvních 12 týdnů a 6 návštěv během posledních 12 týdnů (3 plánované měsíční návštěvy a 3 náhodné návštěvy pro provedení toxikologického vyšetření moči). Při každé návštěvě byly vyhodnoceny parametry účinnosti a bezpečnosti.

Ze 428 randomizovaných pacientů dokončilo 24 týdenní léčebné období 69,0 % (147/213) pacientů v léčebné skupině přípravku Buvidal a 72,6 % (156/215) pacientů v léčebné skupině sublingválně podávaného buprenorfinu/naloxonu.

Studie splnila primární cílový ukazatel non-inferiority u průměrného procenta vzorků moči, které byly negativní na nelegální opioidy během léčebných týdnů 1 až 24 ve skupině přípravku Buvidal ve srovnání se skupinou sublingválně podávaného buprenorfinu/naloxonu (tabulka 4).

Superiorita přípravku Buvidal oproti sublingválně podávanému buprenorfinu/naloxonu byla splněna (předem specifikované testované pořadí) pro sekundární cílový parametr kumulativní distribuční funkce (CDF) pro procento vzorků moči negativních na opioid během léčebných týdnů 4 až 24 (tabulka 4).

Tabulka 4. Proměnné účinnosti v pilotní, randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě zamaskované studii fáze 3, s aktivní kontrolou a flexibilní dávkou u pacientů se středně těžkou až těžkou závislostí na opioidech					
Proměnná účinnosti	Statistický	Buvidal	SL BPN/NX	Léčebný rozdíl (%)^a (95 % IS)	P-hodnota
Procento vzorků moči negativních na nezákoné opioidy	N	213	215		
	LS průměr (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	95% IS	30,3 – 40,0	23,5 – 33,3	-0,1 – 13,6	
CDF procenta vzorků moči negativních na nezákoné opioidy během týdnů 4–24	N	213	215		
	Medián	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kumulativní distribuční funkce, IS = interval spolehlivosti, LS = nejmenší čtverce; SE = standardní chyba, SL BPN/NX = sublingvální buprenorfin/naloxon

^a Rozdíl = Buvidal - SL BPN/NX.

^b P-hodnota byla pro superioritu

Byla provedena dlouhodobá, otevřená, bezpečnostní studie fáze 3 s flexibilním týdenním a měsíčním dávkováním přípravku Buvidal po dobu 48 týdnů. Do studie bylo zařazeno celkem 227 pacientů se středně těžkou až těžkou závislostí na opioidech, z nichž 190 bylo převedeno ze sublingválního buprenorfinu (s naloxonem nebo bez něj) a 37 pacientů bylo léčeno buprenorfinem poprvé. Během 48 týdenního léčebného období mohli být pacienti podle klinického úsudku lékaře převedeni mezi týdenní a měsíční injekcí přípravku Buvidal a mezi dávkami (Buvidal 8 mg až 32 mg týdně a Buvidal 64 mg až 160 mg měsíčně).

U pacientů, kteří byli převedeni ze sublingválního buprenorfinu, bylo procento pacientů se vzorky moči negativními na nelegální opioid 78,8 % při výchozím stavu a 84,0 % na konci 48 týdenního léčebného období. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, bylo procento pacientů se vzorky moči negativními na nelegální opioidy 0,0 % při výchozím stavu a 63,0 % na konci 48 týdenního léčebného období. Celkem 156 pacientů (68,7 %) dokončilo 48 týdenní léčebné období.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Týdenní Buvidal

Absorpce

Po injekci se plazmatické koncentrace buprenorfinu zvyšují s mediánem doby k dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) asi 24 hodin. Buvidal má úplnou absolutní biologickou dostupnost. Ustálená expozice je dosažena při čtvrté týdenní dávce.

Dávce úměrná zvýšení expozice jsou pozorována při intervalu dávkování 8 mg až 32 mg.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem buprenorfinu je přibližně 1900 litrů. Buprenorfin má přibližně 96% vazbu na bílkoviny, především na alfa a beta globulin.

Biotransformace a eliminace

Buprenorfin je metabolizován oxidací prostřednictvím 14-N-dealkylace na N-desalkyl-buprenorfin (také známý jako norbuprenorfin) prostřednictvím cytochromu P450 CYP3A4 a glukurokonjugací mateřské molekuly a dealkylovaného metabolitu. Norbuprenorfin je μ -opioidní agonista se slabou vlastní aktivitou.

Subkutánní podání přípravku Buvidal vede k významně nižším plazmatickým koncentracím norbuprenorfinového metabolitu ve srovnání s podáváním sublingválního buprenorfinu, a to kvůli tomu, že obchází metabolismus prvního průchodu.

Eliminace buprenorfinu z přípravku Buvidal je limitována rychlostí uvolňování s terminálním biologickým poločasem pohybujícím se od 3 do 5 dnů.

Buprenorfin se vylučuje převážně ve stolici prostřednictvím žlučové exkrece metabolitů konjugovaných s kyselinou glukuronovou (70 %); zbytek se vylučuje močí. Celková clearance buprenorfinu je přibližně 68 L/h.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (> 65 let) nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Porucha funkce ledvin

Eliminace ledvinami hraje relativně malou roli ($\approx 30\%$) v celkové clearance buprenorfinu. Není vyžadována žádná úprava dávkování na základě funkce ledvin, ale při dávkování u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin je doporučována opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Tabulka 5 shrnuje výsledky klinické studie, ve které byla stanovena expozice buprenorfinu po podání jedné sublingvální tablety buprenorfinu/naloxonu 2,0/0,5 mg u zdravých jedinců a u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater.

Tabulka 5. Účinky poruchy funkce jater (změna v porovnání se zdravými jedinci) na farmakokinetické parametry buprenorfinu po sublingválním podávání buprenorfinu/naloxonu (2,0/0,5 mg) u zdravých jedinců a u pacientů s různými stupni poruchy funkce jater			
Farmakokinetický parametr	mírná porucha funkce jater (Child-Pugh třída A) (n = 9)	středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída B) (n = 8)	závažná porucha funkce jater (Child-Pugh třída C) (n = 8)
Buprenorfin			
C_{max}	1,2krát vyšší	1,1krát vyšší	1,7krát vyšší
AUC_{last}	Podobné jako kontrolní	1,6krát vyšší	2,8krát vyšší

Celkově se plazmatická expozice buprenorfinu zvýšila u pacientů s těžkou poruchou funkce jater přibližně třikrát (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje u pediatrické populace (pacientů mladších 18 let) nejsou k dispozici. Simulace expozice účinkům buprenorfinu u dospívajících ve věku 16 let vykazují oproti pozorovaným hodnotám u dospělých u týdenních i měsíčních dávek přípravku Buvidal nižší hodnoty C_{\max} a AUC.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita buprenorfinu byla stanovena u myši a potkanů po perorálním a parenterálním (intravenózním, intraperitoneálním) podání. Nežádoucí účinky vycházely ze známé farmakologické aktivity buprenorfinu.

Buprenorfin vykazoval nízkou tkáňovou a biochemickou toxicitu, když byly biglům podávány subkutánní dávky po dobu jednoho měsíce, opicím makak rhesus po dobu jednoho měsíce a potkanům a paviánům intramuskulárně po dobu šesti měsíců.

Ve studiích teratogenity a reprodukční toxicity u potkanů a králíků po intramuskulárním podání se dospělo k závěru, že buprenorfin není embryotoxický ani teratogenní a nemá žádné výrazné účinky na potenciál odstavení. U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu celkové reprodukční funkce.

Studie chronické toxicity u potkanů a psů u vehikula použitého pro Buvidal neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

Sójový lecithin
Glycerol-dioleát
Bezvodý ethanol

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml předplněná injekční stříkačka (sklo typu I) s pístovou zátkou (bromobutylová pryž potažená fluoropolymerem) s jehlou (½ palce, 23 gauge, 12 mm) a krytem jehly (styrenbutadienová pryž). Předplněná injekční stříkačka je sestavena v bezpečnostním zařízení pro prevenci náhodného vpichu jehly po podání injekce. Kryt jehly bezpečnostní injekční stříkačky může obsahovat latex, který může způsobit alergické reakce u osob citlivých na latex.

Velikosti balení:

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku se zátkou, jehlou, krytem jehly, bezpečnostním zařízením a 1 plunžrovým pístem.

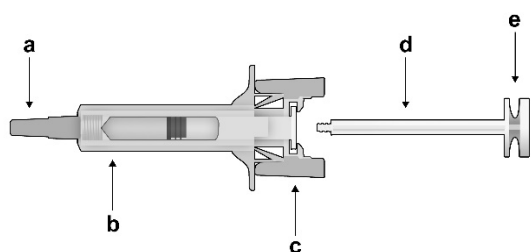
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Důležité informace

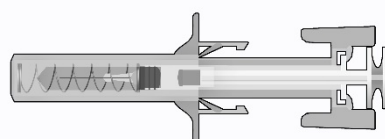
- Injekce má být podána do subkutánní tkáně
- Je třeba se vyhnout intravaskulárnímu, intramuskulárnímu a intradermálnímu podání.
- Nesmí se používat, pokud je bezpečnostní injekční stříkačka poškozená nebo pokud je porušený obal.
- Kryt jehly bezpečnostní injekční stříkačky může obsahovat latex, který může způsobit alergické reakce u osob citlivých na latex.
- Provádějte manipulaci s bezpečnostní injekční stříkačkou opatrně, aby nedošlo k vpichu jehlou. Bezpečnostní injekční stříkačka obsahuje bezpečnostní zařízení pro ochranu jehly, které se aktivuje na konci podání injekce. Nesundávejte víčko bezpečnostní injekční stříkačky, dokud nebudete připraveni podat injekci. Poté, co sundáte víčko, jej nikdy nezkoušejte nasadit zpět na jehlu.
- Bezpečnostní injekční stříkačku po použití ihned zlikvidujte. Bezpečnostní injekční stříkačku nepoužívejte opakovaně.

Před podáním

Součásti bezpečnostní injekční stříkačky:



Obrázek 1 Bezpečnostní injekční stříkačka: Před použitím
a) Kryt jehly, b) tělo chrániče injekční stříkačky, c) křídélka chrániče injekční stříkačky, d) píst, e) hlavice pístu

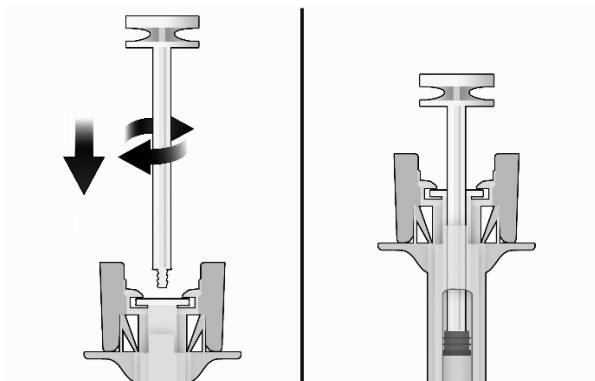


Bezpečnostní injekční stříkačka: Po použití
(S aktivovaným mechanismem ochrany jehly)

Vezměte prosím na vědomí, že nejmenší objem injekce je v zobrazovacím okénku sotva viditelný, protože pružina bezpečnostního zařízení „zakrývá“ část skleněného válce v blízkosti jehly.

Podávání (viz též bod 4.2)

- Vyndejte injekční stříkačku z krabice: vezměte injekční stříkačku za tělo chrániče injekční stříkačky.
- Držte injekční stříkačku u krytu jehly, vložte tyč pístu do pístového uzávěru jemným otáčením tyče pístu ve směru hodinových ručiček, dokud se nezajistí (viz obrázek 2).

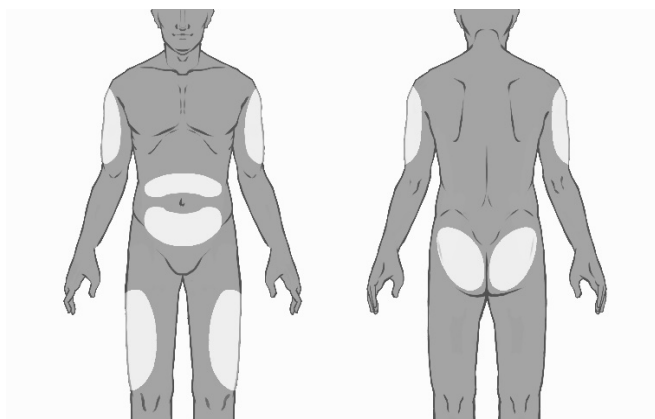


Obrázek 2: Před

Po

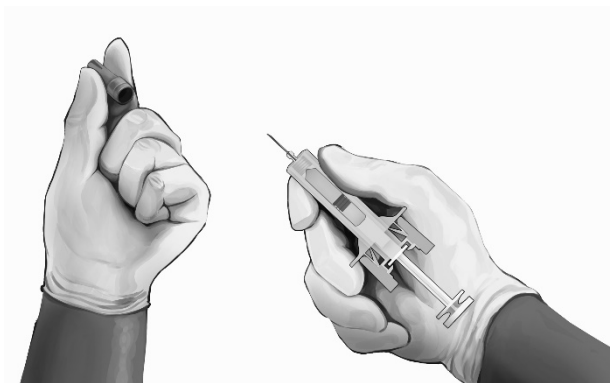
- Pečlivě zkontrolujte bezpečnostní injekční stříkačku:
 - Nepoužívejte bezpečnostní injekční stříkačku po datu použitelnosti uvedeném na krabici nebo štítku injekční stříkačky.
 - Může být vidět bublinka, což je normální.
 - Tekutina má být čirá. Nepoužívejte bezpečnostní injekční stříkačku, pokud tekutina obsahuje viditelné částice nebo je zakalená.

- Zvolte místo podání injekce. Místa podání injekce v oblasti hýždí, stehna, břicha nebo horní části paže (viz obrázek 3) se mají střídát s minimální dobou 8 týdnů před opakovaným vpichem do dříve použitého místa podání injekce. Injekce nemají být podávány kolem pasu nebo 5 cm od pupku.



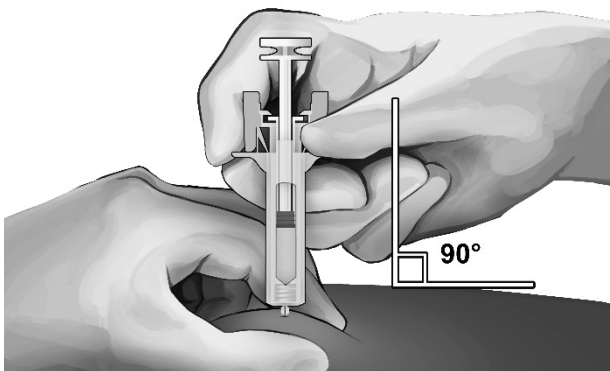
Obrázek 3:

- Nasad'te si rukavice a očist'ete místo podání injekce kruživými pohyby tampónem napušt'ným v alkoholu (není součástí balení). Před podáním injekce se očišt'ené oblasti znovu nedotýkejte.
- Držte bezpečnostní injekční stříkačku za tělo chrániče injekční stříkačky, jak je zobrazeno (viz obrázek 4), opatrně rovně sejměte kryt jehly. Kryt jehly ihned zlikvidujte (nikdy se nesnažte nasadit víčko zpět na jehlu). Na konci jehly se může objevit kapka tekutiny. To je normální.



Obrázek 4:

- Stiskněte kůži v místě podání injekce mezi palec a ukazovák, jak je zobrazeno (viz obrázek 5).
- Držte bezpečnostní injekční stříkačku, jak je zobrazeno, a hladce zaveďte jehlu pod úhlem přibližně 90° (viz obrázek 5). Jehlu zasuňte celou délkou.



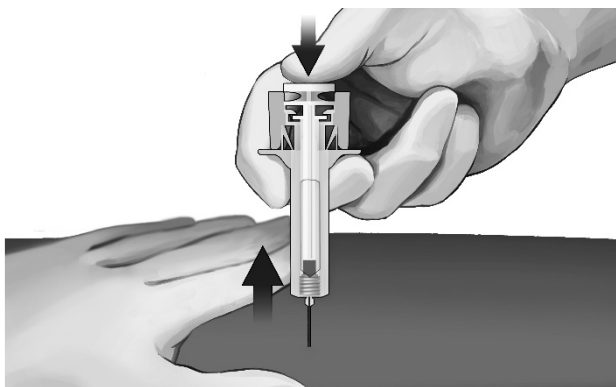
Obrázek 5:

- Držte injekční stříkačku, jak je zobrazeno (viz obrázek 6), pomalu stlačujte píst, dokud hlavice pístu nezajede mezi křídélka chrániče injekční stříkačky a dokud není aplikován veškerý roztok v injekci.



Obrázek 6:

- Opatrně jehlu vytáhněte z kůže. Doporučuje se ponechat píst plně stlačený, dokud není jehla opatrně vytažena z místa podání injekce (viz obrázek 7).



Obrázek 7:

- Jakmile je jehla úplně vytažená z kůže, pomalu sejměte palec z pístu a nechte chránič injekční stříkačky automaticky zakrýt odhalenou jehlu (viz obrázek 8). V místě podání injekce může být malé množství krve, pokud je třeba, otřete je vatovým tampónem nebo gázou.



Obrázek 8:

Likvidace injekční stříkačky

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Švédsko
Telefon: +800 2577 2577

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Buvidal injekční roztok s prodlouženým uvolňováním (týdně)

EU/1/18/1336/001 [8 mg buprenorfin / 0,16 ml]
EU/1/18/1336/002 [16 mg buprenorfin / 0,32 ml]
EU/1/18/1336/003 [24 mg buprenorfin / 0,48 ml]
EU/1/18/1336/004 [32 mg buprenorfin / 0,64 ml]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

20. listopadu 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Buvidal 64 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 96 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 128 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

64 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorfinum 64 mg.

96 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorfinum 96 mg.

128 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorfinum 128 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok s prodlouženým uvolňováním.
Nažloutlá až žlutá čirá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické péče. Léčba je určena pro použití u dospělých a dospívajících ve věku 16 nebo starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku Buvidal je vyhrazeno zdravotnickým odborníkům. Při předepisování a výdeji buprenorfinu mají být použita vhodná opatření, např. následná kontrolní vyšetření s klinickým monitorováním podle pacientových potřeb. Domácí užívání nebo podávání přípravku pacienty není povoleno.

Opatření před zahájením léčby

Pro zabránění urychlení abstinčních syndromů má být léčba přípravkem Buvidal zahájena, když jsou objektivní a jasné známky středně těžkého až těžkého abstinčního syndromu zřejmé (viz bod 4.4). Má být zvážen typ užívaných opioidů (tj. dlouhodobě nebo krátkodobě působící opioid), doba od posledního užití opioidu a stupeň závislosti na opioidu.

- U pacientů závislých na heroinu nebo krátkodobě působících opioidech musí být úvodní dávka přípravku Buvidal užitá alespoň 6 hodin po posledním užití opioidů.
- U pacientů užívajících metadon má být dávka metadonu snížena na maximálně 30 mg/den před zahájením léčby přípravkem Buvidal, který se nemá podat alespoň 24 hodin po posledním užití dávky metadonu. Buvidal může u pacientů závislých na metadonu spustit abstinční syndrom.

Dávkování

Zahájení léčby u pacientů, kteří buprenorfin dosud neužívají

Pacienti, kteří dosud nebyli vystaveni buprenorfinu, mají dostávat sublingvální buprenorfin v dávce 4 mg a mají být sledováni hodinu před prvním podáním týdenní dávky přípravku Buvidal, aby byla potvrzena tolerance na buprenorfin.

Doporučená zahajovací dávka přípravku Buvidal je 16 mg s jednou nebo dvěma dalšími dávkami 8 mg s odstupem nejméně 1 dne na cílovou dávku 24 mg nebo 32 mg během prvního týdne léčby. Doporučená dávka pro druhý týden léčby je celková dávka podávaná během týdne od indukce.

Léčba měsíční dávkou přípravku Buvidal může být zahájena po indukci léčby týdenní dávkou přípravku Buvidal v souladu s konverzí dávky uvedenou v tabulce 2 a poté, co se pacientův stav během léčby týdenními dávkami (po dobu čtyř týdnů, nebo i více je-li to účelné), stabilizuje.

Převedení ze sublingválního buprenorfinu na přípravek Buvidal

Pacienti léčení sublingválním buprenorfinem mohou být převedeni přímo na týdenní nebo měsíční dávku přípravku Buvidal počínaje dnem po poslední denní dávce sublingválního buprenorfinu v souladu s doporučeními pro dávkování uvedenými v tabulce 1. Během období dávkování po převedení je doporučeno pečlivé sledování pacientů.

Tabulka 1. Konvenční denní léčebné dávky sublingválního buprenorfinu a doporučené týdenní a měsíční dávky přípravku Buvidal		
Denní sublingvální dávka buprenorfinu	Týdenní dávka přípravku Buvidal	Měsíční dávka přípravku Buvidal
2–6 mg	8 mg	
8–10 mg	16 mg	64 mg
12–16 mg	24 mg	96 mg
18–24 mg	32 mg	128 mg

Dávka buprenorfinu v mg se může lišit mezi sublingválními přípravky, což je třeba vzít v úvahu u jednotlivých přípravků. Farmakokinetické vlastnosti přípravku Buvidal jsou uvedeny v bodě 5.2.

Udržovací léčba a úpravy dávky

Buvidal může být podáván týdně nebo měsíčně. Dávky mohou být zvýšeny nebo sníženy a pacienti mohou být převáděni mezi týdenními a měsíčními přípravky podle individuálních potřeb pacienta a podle klinického úsudku ošetřujícího lékaře podle doporučení v tabulce 2. Po převedení může být nutné pacienty pečlivě sledovat. Vyhodnocení dlouhodobé léčby vychází ze 48 týdenních dat.

Tabulka 2. Doporučená konverze dávky při převodu z týdenního na měsíční dávkování nebo z měsíčního na týdenní dávkování	
Týdenní dávka přípravku Buvidal	Měsíční dávka přípravku Buvidal
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Dodatečné dávkování

Maximální výše jedné dodatečné dávky přípravku Buvidal 8 mg může být podána při neplánované návštěvě mezi pravidelnými týdenními a měsíčními dávkami na základě individuálních aktuálních potřeb pacienta. Maximální týdenní dávka pro pacienty s týdenními dávkami přípravku Buvidal je 32 mg s případnou jednou další dávkou 8 mg. Maximální měsíční dávka pro pacienty s měsíčními dávkami přípravku Buvidal je 128 mg s případnou jednou další dávkou 8 mg.

Vynechané dávky

Aby se zabránilo vynechání dávky, může být týdenní dávka podána až 2 dny před nebo po době podání týdenní dávky a měsíční dávka může být podána až 1 týden před nebo po době podání měsíční dávky.

Pokud dojde k vynechání dávky, má být další dávka podána co možná nejdříve.

Ukončení léčby

Pokud je léčba přípravkem Buvidal ukončena, je třeba vzít v úvahu jeho charakteristiky týkající se prodlouženého uvolňování a je třeba zvážit jakékoliv abstinenční příznaky, které se u pacienta objeví, viz bod 4.4. Pokud je pacient převeden na léčbu sublingválním buprenorfinem, mělo by to být provedeno jeden týden po poslední týdenní dávce nebo jeden měsíc po poslední měsíční dávce přípravku Buvidal podle doporučení v tabulce 1.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost buprenorfinu u starších pacientů ve věku > 65 let nebyla stanovena. Není možné doporučit žádné dávkování.

Obecně je doporučené dávkování pro starší pacienty s normální funkcí ledvin stejné jako pro mladší dospělé pacienty s normální funkcí ledvin. Avšak protože starší pacienti mohou mít sníženou funkci ledvin/jater, může být nutná úprava dávkování (viz porucha funkce jater a porucha funkce ledvin níže).

Porucha funkce jater

Buprenorfin má být používán opatrně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Použití buprenorfinu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování buprenorfinu není nutná u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je doporučena opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost buprenorfinu u dětí a dospívajících do 16 let nebyla stanovena (viz bod 4.4). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Buvidal je určený pouze k subkutánnímu podání. Má se podávat pomalu a úplně do podkožní tkáně různých oblastí (hýždě, stehna, břicho nebo horní část paže) za předpokladu, že je dostatek podkožní tkáně. V každé oblasti může být více míst podání injekce. Místa podání injekce by měla být měněna u týdenních i měsíčních injekcí. Při podávání týdenních dávek by předopětovným podáním injekce do dříve použitého místa vpichu mělo uplynout minimálně 8 týdnů. Nejsou dostupná žádná klinická data, která by podporovala opětovné podávání měsíční dávky do stejného místa. Je nepravděpodobné, že by to mohlo představovat riziko z hlediska bezpečnosti. Rozhodnutí podat dávku znovu do stejného místa by se mělo řídit také klinickým úsudkem ošetřujícího lékaře. Podaná dávka má být ve formě jedné injekce a nemá být dělena. Dávka nesmí být podána intravaskulárně (intravenózně), intramuskulárně nebo intradermálně (do kůže) (viz bod 4.4). Pro instrukce k podání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná respirační insuficience

Závažná porucha funkce jater

Akutní alkoholismus nebo *delirium tremens*

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podávání

Je třeba opatrnost pro zabránění náhodné injekce přípravku Buvidal. Dávka nesmí být podána intravaskulárně (intravenózně), intramuskulárně nebo intradermálně.

Intravaskulární, například intravenózní, injekce by představovala riziko vážné újmy, protože přípravek Buvidal vytváří při kontaktu s tělesnými tekutinami pevnou hmotu, která by mohla potenciálně způsobit poranění, okluzi nebo tromboembolické příhody.

Při předepisování a výdeji buprenorfinu mají být použita vhodná opatření pro minimalizaci rizika nesprávného použití a zneužití. Zdravotničtí pracovníci mají podávat přípravek Buvidal přímo pacientovi. Domácí užívání nebo podávání přípravku pacienty není povoleno. Jakékoli pokusy o odebrání depotu mají být v průběhu léčby monitorovány.

Vlastnosti týkající se prodlouženého uvolňování

Během léčby, včetně zahájení a ukončení, mají být zváženy vlastnosti týkající se prodlouženého uvolňování přípravku. Zvláště pacienti užívající souběžně léčivé přípravky a/nebo s komorbiditami mají být monitorováni s ohledem na známky a příznaky toxicity, předávkování nebo příznaky z vysazení způsobené zvýšenou nebo sníženou hladinou buprenorfinu. Viz bod 5.2 pro farmakokinetické vlastnosti a bod 4.2 pro ukončení léčby.

Respirační deprese

Bylo hlášeno několik případů úmrtí v důsledku respirační deprese u pacientů léčených buprenorfinem, zejména při podání buprenorfinu v kombinaci s benzodiazepiny (viz bod 4.5) nebo pokud nebyl buprenorfin užíván tak, jak je předepsáno. Úmrtí byla také hlášena v souvislosti se současným podáváním buprenorfinu a dalších tlumivých látek, jako jsou alkohol, gabapentiny (jako je pregabalin a gabapentin) (viz bod 4.5) nebo jiné opioidy.

Buprenorfin má být používán s opatrností u pacientů s astmatem nebo respirační insuficiencí (např. chronická obstrukční plicní nemoc, cor pulmonale, snížená respirační rezerva, hypoxie, hyperkapnie, již existující útlum dýchání nebo kyfoscólióza).

Buprenorfin může v případě náhodného nebo úmyslného požití způsobit vážnou, možná fatální, respirační depresi u dětí a osob bez závislosti na opioidech.

Tlumivý účinek na CNS

Buprenorfin může vyvolat ospalost, zvláště pokud je užíván v kombinaci s alkoholem nebo látkami tlumícími centrální nervový systém (jako jsou benzodiazepiny, trankvilizéry, sedativa, gabapentiny nebo hypnotika) (viz body 4.5 a 4.7).

Závislost

Buprenorfin je částečný agonista mí-opiátového receptoru a chronické podávání vyvolává opioidní závislost.

Hepatitida a poruchy jaterních funkcí

Před zahájením léčby se doporučuje provést jaterní testy a zdokumentovat stav s ohledem na virovou hepatitidu. U pacientů, kteří mají pozitivní výsledky na virovou hepatitidu, je při souběžném užívání některých léčivých přípravků (viz bod 4.5) a/nebo při stávající poruše funkce jater vyšší riziko poškození jater. Doporučuje se pravidelné sledování funkce jater.

U léčivých přípravků obsahujících buprenorfin byly hlášeny případy akutního poškození jater u pacientů závislých na opioidech jak v klinických studiích, tak v postmarketingových hlášeních o

nežádoucích účincích. Spektrum abnormalit se pohybovalo od přechodných asymptomatických zvýšení jaterních transamináz až k případům hlášení cytolytické hepatitidy, selhání jater, nekrózy jater, hepatorenálního syndromu, hepatální encefalopatie a úmrtí. V mnoha případech může mít přítomnost enzymatických abnormalit, genetického onemocnění, infekce virem hepatitidy B nebo C, zneužívání alkoholu, anorexie, souběžného užívání jiných potenciálně hepatotoxických léků a pokračování v injekční aplikaci léku kauzální nebo nápomocnou roli. Tyto výchozí faktory musí být zváženy před předepsáním a v průběhu léčby buprenorfinem. V případě podezření na případ jaterního poškození se vyžadují další biologická a etiologická vyhodnocení. Podle výsledků může být Buvidal vysazen. Může být nutné sledování po týdenní a měsíční léčebném období. Pokud se v léčbě pokračuje, je nutno pečlivě sledovat jaterní funkce.

Urychlení abstinčního syndromu

Při zahájení léčby buprenorfinem si musí být lékař vědom částečného agonistického profilu buprenorfinu. Přípravky obsahující buprenorfin urychlily abstinční příznaky u pacientů závislých na opioidech, když byly podávány před vymizením agonistických účinků v důsledku nedávného použití nebo zneužití opioidu. Pro zabránění urychlení abstinčního syndromu má být provedena indukce, když jsou známky a příznaky mírného až středně těžkého abstinčního syndromu zřejmé (viz bod 4.2).

Ukončení léčby může vést k abstinčnímu syndromu, jehož nástup může být zpožděný.

Porucha funkce jater

Buprenorfin je rozsáhle metabolizován v játrech. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater mají být sledovány známky a příznaky vyvolané vysazením opioidů, toxicitou nebo předávkováním způsobenými zvýšenými hladinami buprenorfinu. Buprenorfin musí být používán opatrně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2). Během léčby má být pravidelně sledována funkce jater. Použití buprenorfinu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin dochází ke kumulaci metabolitů buprenorfinu. Při dávkování pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je doporučena opatrnost, viz body 4.2 a 5.2.

Prodloužení QT intervalu

Při souběžném podávání přípravku Buvidal s jinými léčivými přípravky prodloužujícími QT interval a u pacientů se syndromem dlouhého QT intervalu v anamnéze nebo s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu je třeba dbát opatrnosti.

Léčba akutní bolesti

Při léčbě akutní bolesti během kontinuálního používání přípravku Buvidal může být nutné použít kombinaci opioidů s vysokou afinitou k mí-opioidnímu receptoru (např. fentanylu), neopioidních analgetik a místní anestézie. Titrace perorálně nebo intravenózně podávaných krátkodobě působících opioidových léčivých přípravků proti bolesti (morfin, oxykodon nebo fentanyl s okamžitým uvolňováním) na požadovaný analgetický účinek u pacientů léčených přípravkem Buvidal může vyžadovat vyšší dávky. Během léčby mají být pacienti sledováni.

Použití u dětí a dospívajících

Bezpečnost a účinnost buprenorfinu u dětí do 16 let nebyla stanovena (viz bod 4.2). Vzhledem k nedostatku údajů u dospívajících (ve věku 16 nebo 17 let) mají být pacienti v této věkové skupině během léčby pečlivě sledováni

Obecná varování týkající se podávání opioidů

Opioidy mohou vyvolat ortostatickou hypotenzi.

Opioidy mohou zvýšit tlak mozkomíšního moku, což může způsobit záchvaty. Proto mají být opioidy používány s opatrností u pacientů s úrazem hlavy, intrakraniálními lézemi, či za jiných okolností, kdy může dojít ke zvýšení tlaku mozkomíšního moku, nebo u pacientů se záchvaty v anamnéze.

Opioidy mají být používány s opatrností u pacientů s hypotenzí, hypertrofií prostaty nebo stenózou uretry.

Opioidy indukovaná mióza, změny na úrovni vědomí nebo změny ve vnímání bolesti jako příznaku onemocnění mohou interferovat se schopností pacienta vyhodnotit svůj stav nebo ztížit diagnózu či zastříit klinický průběh souběžného onemocnění.

Opioidy mají být používány s opatrností u pacientů s myxedémem, hypotyreózou nebo adrenokortikální insuficiencí (např. Addisonova nemoc).

U opioidů bylo prokázáno, že zvyšují tlak ve žlučovodu, a mají být používány s opatrností u pacientů s dysfunkcí žlučových cest.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Buvidal.

Buprenorfin má být užíván s opatrností, je-li podáván společně s:

- benzodiazepiny: Tato kombinace může vést k úmrtí v důsledku respirační deprese centrálního původu. Proto musí být dávky pečlivě sledovány a tuto kombinaci je nutné vyloučit v případech rizika zneužití. Pacienti mají být varováni, že je extrémně nebezpečné užívat nepředepsané benzodiazepiny při užívání tohoto přípravku a mají být upozorněni, aby používali benzodiazepiny současně s tímto přípravkem pouze podle doporučení svého lékaře (viz bod 4.4.).
- gabapentinoidy: Tato kombinace může vést k úmrtí v důsledku respirační deprese. Proto musí být dávky pečlivě sledovány a tuto kombinaci je nutné vyloučit v případech rizika zneužití. Pacienti mají být upozorněni, aby užívali současně gabapentinoidy (jako je pregabalín a gabapentín) s tímto přípravkem pouze podle instrukcí svého lékaře (viz bod 4.4.).
- alkoholickými nápoji nebo léčivými přípravky s obsahem alkoholu, protože alkohol zvyšuje sedativní účinek buprenorfinu (viz bod 4.7).
- ostatními léky tlumícími centrální nervový systém: ostatní opioidní deriváty (např. metadon, analgetika a antitusika), některá antidepresiva, sedativní antagonisté H₁-receptorů, barbituráty, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, neuroleptika, klonidin a příbuzné látky. Tyto kombinace zvyšují útlum centrálního nervového systému. Snížená pozornost může zvýšit riziko při řízení motorových vozidel a obsluze strojů (viz bod 4.7).
- opioidními analgetiky: Dosažení adekvátní analgezie může být obtížné při podávání úplných opioidních agonistů u pacientů užívajících buprenorfin. Z tohoto důvodu také existuje riziko potenciálního předávkování úplným agonistou, a to zejména při pokusu o překonání částečného agonistického účinku buprenorfinu, nebo pokud klesá hladina buprenorfinu v plazmě (viz bod 4.4)
- naltrexonem a nalmefenem: Jsou to antagonisté opioidů, kteří mohou blokovat farmakologické účinky buprenorfinu. U pacientů se závislostí na opioidech, kteří jsou současně léčeni buprenorfinem, může léčba naltrexonem urychlit náhlý nástup dlouhých a intenzivních opioidních abstinčních příznaků. U pacientů, kteří dostávají současně léčbu naltrexonem, mohou být zamýšlené terapeutické účinky buprenorfinu zablokovány naltrexonem.
- Buprenorfin je metabolizován na norbuprenorfin primárně enzymem CYP3A4. Účinky expozice buprenorfinu u pacientů léčených přípravkem Buvidal nebyly hodnoceny. Interakce se současně podávanými induktory nebo inhibitory byly stanoveny ve studiích pomocí

transmukózně a transdermálně podávaného buprenorfinu. Enzymem UGT1A1 je buprenorfin metabolizován také na buprenorfin-3 β -glukoronid.

- Inhibitory CYP3A4 mohou inhibovat metabolismus buprenorfinu, což může vést ke zvýšeným hodnotám C_{max} a AUC buprenorfinu a norbuprenorfinu. Přípravek Buvidal obchází účinek prvního průchodu a očekává se, že inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy jako ritonavir, nelfinavir nebo indinavir nebo azolová antimykotika, jako je ketokonazol nebo itraconazol nebo makrolidová antibiotika) budou mít menší účinky na metabolismus buprenorfinu při současném podávání s přípravkem Buvidal ve srovnání se současným podáváním se sublingválním buprenorfinem. Při převedení ze sublingválního buprenorfinu na přípravek Buvidal může být nutné sledovat pacienty pro zajištění dostatečných hladin buprenorfinu v plazmě. Pacienti, kteří již užívají přípravek Buvidal a kteří zahájili léčbu inhibitory CYP3A4, by měli být léčeni týdenním přípravkem Buvidal a měli by být sledováni s ohledem na známky a příznaky nadměrné léčby. Jestliže pacient, který je současně léčen přípravkem Buvidal a inhibitorem CYP3A4, naopak ukončí léčbu inhibitorem CYP3A4, měl by být sledován s ohledem na abstinenci příznaky.
- Induktory CYP3A4 mohou indukovat metabolismus buprenorfinu, což může vést k poklesu koncentrace buprenorfinu. Přípravek Buvidal obchází efekt prvního průchodu a očekává se, že induktory CYP3A4 (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin nebo rifampicin) budou mít při současném podávání s přípravkem Buvidal menší vliv na metabolismus buprenorfinu ve srovnání se souběžným podáváním se sublingválním buprenorfinem. Při převedení ze sublingválního buprenorfinu na přípravek Buvidal může být nutné sledovat pacienty, aby se zajistila dostatečná hladina buprenorfinu v plazmě. Pacienti, kteří již užívají přípravek Buvidal a kteří zahájili léčbu induktory CYP3A4, by měli být léčeni týdenním přípravkem Buvidal a měli by být sledováni s ohledem na známky a příznaky abstinenci syndromu. Jestliže pacient, který je současně léčen přípravkem Buvidal a induktorem CYP3A4, naopak ukončí léčbu induktorem CYP3A4, měl by být sledován s ohledem na příznaky nadměrné léčby.
- Inhibitory enzymu UGT1A1 mohou mít vliv na systémovou expozici buprenorfinu.
- inhibitory monoaminoxidázy (MAOI): Možná exacerbace opioidních účinků na základě zkušeností s morfinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání buprenorfinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Buprenorfin má být používán během těhotenství pouze, pokud potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko pro plod.

Ke konci těhotenství může buprenorfin indukovat respirační depresi u novorozence i po krátké době podávání. Dlouhodobé podávání během posledních tří měsíců těhotenství může vyvolat abstinenci syndrom u novorozence (např. hypertonií, třes novorozence, agitovanost novorozence, myoklonus nebo křeče). Syndrom se objevuje obvykle se zpožděním několika hodin až několika dnů po porodu.

Vzhledem k dlouhému poločasu buprenorfinu má být po dobu několika dnů po porodu zvaženo monitorování novorozence, aby se zabránilo riziku respirační deprese nebo abstinenci syndromu u novorozenců.

Kojení

Buprenorfin a jeho metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka a přípravek Buvidal má být používán s opatrností během kojení.

Fertilita

Údaje o účincích buprenorfinu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici nebo jsou omezené.

Účinek buprenorfinu na fertilitu u zvířat nebyl pozorován (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Buprenorfin má malý až mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, pokud je podáván pacientům závislým na opioidech. Buprenorfin může vyvolat ospalost, závrať nebo poruchu myšlení, zvláště při zahájení a úpravě léčby. Pokud je užíván spolu s alkoholem nebo léky tlumícími centrální nervový systém, může dojít k zesílení účinku (viz body 4.4 a 4.5).

Pacient musí být upozorněn, že by během užívání tohoto léku neměl řídit ani obsluhovat nebezpečné stroje, dokud nebude známo, jaký vliv na něj léčivý přípravek má. Ošetřující lékař by pak měl dát pacientovi individuální doporučení.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky buprenorfinu jsou bolest hlavy, nauzea, hyperhidróza, insomnie, abstinenční syndrom a bolest.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 3 uvádí nežádoucí účinky hlášené u buprenorfinu, včetně přípravku Buvidal. Jsou použity následující pojmy a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky uvedené podle tělesného systému				
Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace		Infekce Chřipka Faryngitida Rinitida	Celulitida v místě podání injekce	
Poruchy krve a lymfatického systému		Lymfadenopatie		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu		
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Úzkost Agitovanost Deprese Hostilita Nervozita Abnormální myšlení Paranoia Závislost na léku		Halucinace Euforická nálada
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Somnolence Závrať Migréna Parestezie Synkopa Třes Hypertonie Porucha řeči		
Poruchy oka		Porucha tvorby slz Rozšířené zornice Mióza		

Tabulka 3. Nežádoucí účinky uvedené podle tělesného systému				
Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Srdeční poruchy		Palpitace		
Cévní poruchy		Vazodilatace Hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel Dyspnoe Zívání Astma Bronchitida		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zácpa Zvracení Bolest břicha Nadýmání Dyspepsie Sucho v ústech Průjem Gastrointestinální porucha		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšená koncentrace alanin aminotransferázy Zvýšená koncentrace aspartát aminotransferázy Zvýšená koncentrace jaterních enzymů	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Svědění Kopřivka	Makulární vyrážka	Erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie Bolest zad Myalgie Svalové křeče Bolest krku Bolest kostí		
Poruchy ledvin a močových cest				Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Dysmenorhea		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Hyperhidróza Abstinenční syndrom Bolest	Bolest v místě podání injekce Pruritus v místě podání injekce Erytém v místě podání injekce Otok v místě podání injekce Reakce v místě podání injekce Ztvrdnutí v místě podání injekce Bulka v místě podání injekce Periferní edém Astenie	Zánět v místě podání injekce Podlitina v místě podání injekce Kopřivka v místě podání injekce	

Tabulka 3. Nežádoucí účinky uvedené podle tělesného systému				
Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
		Malátnost Pyrexie Zimnice Syndrom z vysazení léku u novorozence Bolest na hrudi		
Vyšetření		Abnormální jaterní testy		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Závratě při výkonu	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce

Ve dvojitě zaslepené studii fáze 3 hodnotící účinnost byly nežádoucí účinky v místě podání injekce pozorovány u 36 (16,9 %) z 213 pacientů (5 % podaných injekcí) ve skupině léčené přípravkem Buvidal. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest v místě podání injekce (8,9 %), pruritus v místě podání injekce (6,1 %) a erytém v místě podání injekce (4,7 %). Reakce v místě podání injekce byly všechny mírné nebo středně závažné a většina z nich byla přechodných.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Příznaky

Hlavním symptomem vyžadujícím intervenci je v případě předávkování buprenorfinem respirační deprese, která je důsledkem útlumu centrálního nervového systému a která může vést k respirační zástavě a úmrtí. Předběžné příznaky předávkování mohou rovněž zahrnovat nadměrné pocení, somnolenci, amblyopii, miózu, hypotenzi, nauzeu, zvracení anebo poruchy řeči.

Léčba

Je třeba provést obecná podpůrná opatření, včetně pečlivého sledování respiračních a srdečních funkcí pacienta. Je třeba provést symptomatickou terapii respirační deprese s následnou standardní intenzivní péčí. Musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest pacienta a asistovaná nebo kontrolovaná ventilace. Pacient má být přemístěn tam, kde je k dispozici kompletní vybavení pro resuscitaci. Jestliže pacient zvrací, je nutné zabránit, aby nevedchl zvratky. Doporučuje se použít antagonistu opioidů (např. naloxon), i když může mít jen mírný vliv na zvrácení respiračních symptomů buprenorfinu ve srovnání s jeho účinky na plné agonisty opioidů.

Při stanovení doby léčby potřebné pro antagonizaci účinků předávkování je třeba vzít v úvahu dlouhé trvání účinku buprenorfinu a prodloužené uvolňování z přípravku Buvidal (viz bod 4.4). Naloxon lze odstranit rychleji než buprenorfin, čímž je umožněn návrat předchozích kontrolovaných příznaků předávkování buprenorfinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, léčiva k terapii závislosti na opioidech, ATC kód: N07BC01

Mechanismus účinku

Buprenorfin je opioidní parciální agonista/antagonista, který se váže na μ (mí) a κ (kappa) opioidní receptory mozku. Jeho aktivita v opioidní udržovací léčbě je dána pomalým reverzibilním uvolňováním jeho vazby na μ -opioidní receptory, která u pacienta závislého na opioidech může po relativně dlouhou dobu minimalizovat potřebu další dávky drogy.

Efekt stropu opioidních agonistů byl pozorován v průběhu klinických farmakologických studií u osob závislých na opioidech.

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Buvidal při léčbě závislosti na opioidech byla stanovena v pilotní, randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě zamaskované studii fáze 3 s aktivní kontrolou a flexibilním dávkováním u pacientů se středně těžkou až těžkou závislostí na opioidech. V této studii bylo randomizováno 428 pacientů do dvou léčebných skupin. Pacienti ve skupině léčené přípravkem Buvidal (n = 213) dostávali během prvních 12 týdnů týdenní injekce (16 mg až 32 mg), po nichž následovaly měsíční injekce (64 mg až 160 mg) během posledních 12 týdnů plus denní dávky sublingválních placebových tablet v průběhu celého léčebného období. Pacienti ve skupině sublingvální léčby buprenorfinem/naloxonem (n = 215) dostávali během prvních 12 týdnů týdenní placebové injekce a měsíční placebové injekce během posledních 12 týdnů a denní sublingvální tablety buprenorfinu/naloxonu v průběhu celého léčebného období (8 mg až 24 mg během prvních 12 týdnů a 8 mg až 32 mg během posledních 12 týdnů). Během 12 týdnů s měsíčními injekcemi mohli pacienti v obou skupinách v případě potřeby dostat jednu dávku přípravku Buvidal jednou týdně v dávce 8 mg za měsíc. Pacienti se dostavili na 12 návštěv týdně během prvních 12 týdnů a 6 návštěv během posledních 12 týdnů (3 plánované měsíční návštěvy a 3 náhodné návštěvy pro provedení toxikologického vyšetření moči). Při každé návštěvě byly vyhodnoceny parametry účinnosti a bezpečnosti.

Ze 428 randomizovaných pacientů dokončilo 24 týdenní léčebné období 69,0 % (147/213) pacientů v léčebné skupině přípravku Buvidal a 72,6 % (156/215) pacientů v léčebné skupině sublingválně podávaného buprenorfinu/naloxonu.

Studie splnila primární cílový ukazatel non-inferiority u průměrného procenta vzorků moči, které byly negativní na nelegální opioidy během léčebných týdnů 1 až 24 ve skupině přípravku Buvidal ve srovnání se skupinou sublingválně podávaného buprenorfinu/naloxonu (tabulka 4).

Superiorita přípravku Buvidal oproti sublingválně podávanému buprenorfinu/naloxonu byla splněna (předem specifikované testované pořadí) pro sekundární cílový parametr kumulativní distribuční funkce (CDF) pro procento vzorků moči negativních na opioid během léčebných týdnů 4 až 24 (tabulka 4).

Tabulka 4. Proměnné účinnosti v pilotní, randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě zamaskované studii fáze 3, s aktivní kontrolou a flexibilní dávkou u pacientů se středně těžkou až těžkou závislostí na opioidech					
Proměnná účinnosti	Statistický	Buvidal	SL BPN/NX	Léčebný rozdíl (%)^a (95 % IS)	P-hodnota
Procento vzorků moči negativních na nezákonné opioidy	N	213	215		
	LS průměr (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	95% IS	30,3 – 40,0	23,5 – 33,3	-0,1 – 13,6	
CDF procenta vzorků moči negativních na nezákonné opioidy během týdnů 4–24	N	213	215		
	Medián	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kumulativní distribuční funkce, IS = interval spolehlivosti, LS = nejmenší čtverce; SE = standardní chyba, SL BPN/NX = sublingvální buprenorfin/naloxon

^a Rozdíl = Buvidal - SL BPN/NX.

^b P-hodnota byla pro superioritu

Byla provedena dlouhodobá, otevřená, bezpečnostní studie fáze 3 s flexibilním týdenním a měsíčním dávkováním přípravku Buvidal po dobu 48 týdnů. Do studie bylo zařazeno celkem 227 pacientů se středně těžkou až těžkou závislostí na opioidech, z nichž 190 bylo převedeno z sublingválního buprenorfinu (s naloxonem nebo bez něj) a 37 pacientů bylo léčeno buprenorfinem poprvé. Během 48 týdenního léčebného období mohli být pacienti podle klinického úsudku lékaře převedeni mezi týdenní a měsíční injekcí přípravku Buvidal a mezi dávkami (Buvidal 8 mg až 32 mg týdně a Buvidal 64 mg až 160 mg měsíčně).

U pacientů, kteří byli převedeni ze sublingválního buprenorfinu, bylo procento pacientů se vzorky moči negativními na nelegální opioid 78,8 % při výchozím stavu a 84,0 % na konci 48 týdenního léčebného období. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, bylo procento pacientů se vzorky moči negativními na nelegální opioidy 0,0 % při výchozím stavu a 63,0 % na konci 48 týdenního léčebného období. Celkem 156 pacientů (68,7 %) dokončilo 48 týdenní léčebné období.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Měsíční Buvidal

Absorpce

Po injekci se plazmatické koncentrace buprenorfinu zvyšují s mediánem doby k dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) asi 6–10 hodin. Buvidal má úplnou absolutní biologickou dostupnost. Ustálená expozice je dosažena při čtvrté měsíční dávce.

Dávce úměrná zvýšení expozice jsou pozorována při intervalu dávkování 64 mg až 128 mg.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem buprenorfinu je přibližně 1 900 litrů. Buprenorfin má přibližně 96% vazbu na bílkoviny, především na alfa a beta globulin.

Biotransformace a eliminace

Buprenorfin je metabolizován oxidací prostřednictvím 14-N-dealkylace na N-desalkyl-buprenorfin (také známý jako norbuprenorfin) prostřednictvím cytochromu P450 CYP3A4 a glukurokonjugací mateřské molekuly a dealkylovaného metabolitu. Norbuprenorfin je μ -opioidní agonista se slabou vlastní aktivitou.

Subkutánní podání přípravku Buvidal vede k významně nižším plazmatickým koncentracím norbuprenorfinového metabolitu ve srovnání s podáváním sublingválního buprenorfinu, a to kvůli tomu, že obchází metabolismus prvního průchodu.

Eliminace buprenorfinu z přípravku Buvidal je limitována rychlostí uvolňování s terminálním biologickým poločasem pohybujícím se od 19 do 25 dnů.

Buprenorfin se vylučuje převážně ve stolici prostřednictvím žlučové exkrece metabolitů konjugovaných s kyselinou glukuronovou (70 %); zbytek se vylučuje močí. Celková clearance buprenorfinu je přibližně 68 L/h.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (> 65 let) nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Porucha funkce ledvin

Eliminace ledvinami hraje relativně malou roli (≈ 30 %) v celkové clearance buprenorfinu. Není vyžadována žádná úprava dávkování na základě funkce ledvin, ale při dávkování u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin je doporučována opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Tabulka 5 shrnuje výsledky klinické studie, ve které byla stanovena expozice buprenorfinu po podání jedné sublingvální tablety buprenorfinu/naloxonu 2,0/0,5 mg u zdravých jedinců a u pacientů s různými stupněm poruchy funkce jater.

Tabulka 5. Účinky poruchy funkce jater (změna v porovnání se zdravými jedinci) na farmakokinetické parametry buprenorfinu po sublingválním podávání buprenorfinu/naloxonu (2,0/0,5 mg) u zdravých jedinců a u pacientů s různými stupni poruchy funkce jater			
Farmakokinetický parametr	mírná porucha funkce jater (Child-Pugh třída A) (n = 9)	středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída B) (n = 8)	závažná porucha funkce jater (Child-Pugh třída C) (n = 8)
Buprenorfin			
C_{max}	1,2krát vyšší	1,1krát vyšší	1,7krát vyšší
AUC_{last}	Podobné jako kontrolní	1,6krát vyšší	2,8krát vyšší

Celkově se plazmatická expozice buprenorfinu zvýšila u pacientů s těžkou poruchou funkce jater přibližně třikrát (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje u pediatrické populace (pacientů mladších 18 let) nejsou k dispozici. Simulace expozice účinkům buprenorfinu u dospívajících ve věku 16 let vykazují oproti pozorovaným hodnotám u dospělých u týdenních i měsíčních dávek přípravku Buvidal nižší hodnoty C_{max} a AUC.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita buprenorfinu byla stanovena u myši a potkanů po perorálním a parenterálním (intravenózním, intraperitoneálním) podání. Nežádoucí účinky vycházely ze známé farmakologické aktivity buprenorfinu.

Buprenorfin vykazoval nízkou tkáňovou a biochemickou toxicitu, když byly biglům podávány subkutánní dávky po dobu jednoho měsíce, opicím makak rhesus po dobu jednoho měsíce a potkanům a paviánům intramuskulárně po dobu šesti měsíců.

Ve studiích teratogenity a reprodukční toxicity u potkanů a králíků po intramuskulárním podání se dospělo k závěru, že buprenorfin není embryotoxický ani teratogenní a nemá žádné výrazné účinky na potenciál odstavení. U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu celkové reprodukční funkce.

Studie chronické toxicity u potkanů a psů u vehikula použitého pro Buvidal neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Buvidal 64 mg, 96 mg 128 mg:

Sójový lecithin
Glycerol-dioleát
Methylpyrrolidon

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml předplněná injekční stříkačka (sklo typu I) s pístovou zátkou (bromobutylová pryž potažená fluoropolymerem) s jehlou (½ palce, 23 gauge, 12 mm) a krytem jehly (styrenbutadienová pryž). Předplněná injekční stříkačka je sestavena v bezpečnostním zařízení pro prevenci náhodného vpichu jehly po podání injekce. Kryt jehly bezpečnostní injekční stříkačky může obsahovat latex, který může způsobit alergické reakce u osob citlivých na latex.

Velikosti balení

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku se zátkou, jehlou, krytem jehly, bezpečnostním zařízením a 1 plunžrovým pístem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Důležité informace

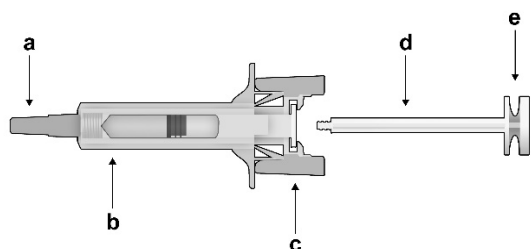
- Injekce má být podána do subkutánní tkáně
- Je třeba se vyhnout intravaskulárnímu, intramuskulárnímu a intradermálnímu podání.
- Nesmí se používat, pokud je bezpečnostní injekční stříkačka poškozená nebo pokud je porušený obal.
- Kryt jehly bezpečnostní injekční stříkačky může obsahovat latex, který může způsobit alergické reakce u osob citlivých na latex.
- Provádějte manipulaci s bezpečnostní injekční stříkačkou opatrně, aby nedošlo k vpichu jehlou. Bezpečnostní injekční stříkačka obsahuje bezpečnostní zařízení pro ochranu jehly, které se aktivuje na konci podání injekce. Nesundávejte víčko bezpečnostní injekční stříkačky, dokud

nebudete připraveni podat injekci. Poté, co sundáte víčko, jej nikdy nezkoušejte nasadit zpět na jehlu.

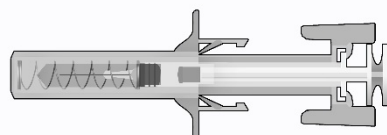
- Bezpečnostní injekční stříkačku po použití ihned zlikvidujte. Bezpečnostní injekční stříkačku nepoužívejte opakovaně.

Před podáním

Součásti bezpečnostní injekční stříkačky:



Obrázek 1: Bezpečnostní injekční stříkačka: Před použitím
a) Kryt jehly, b) tělo chrániče injekční stříkačky, c) křídélka chrániče injekční stříkačky, d) píst, e) hlavice pístu

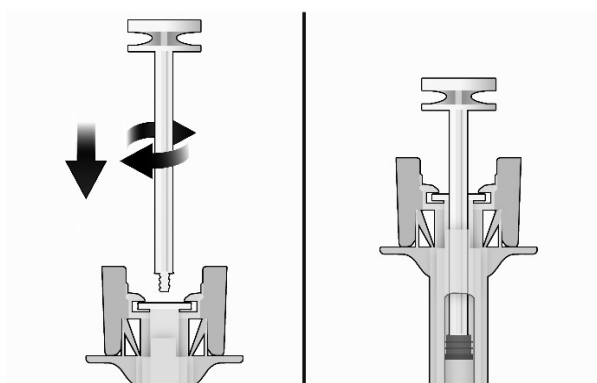


Bezpečnostní injekční stříkačka: Po použití
(S aktivovaným mechanismem ochrany jehly)

Vezměte prosím na vědomí, že nejmenší objem injekce je v zobrazovacím okénku sotva viditelný, protože pružina bezpečnostního zařízení „zakrývá“ část skleněného válce v blízkosti jehly.

Podávání

- Vyndejte injekční stříkačku z krabice: vezměte injekční stříkačku za tělo chrániče injekční stříkačky.
- Držte injekční stříkačku u krytu jehly, vložte tyč pístu do pístového uzávěru jemným otáčením tyče pístu ve směru hodinových ručiček, dokud se nezajistí (viz obrázek 2).

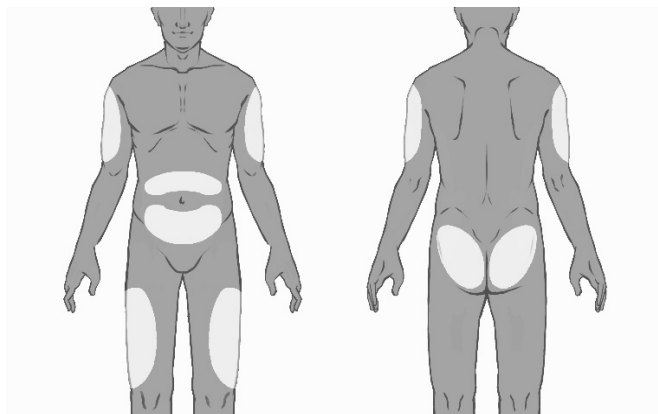


Obrázek 2: Před

Po

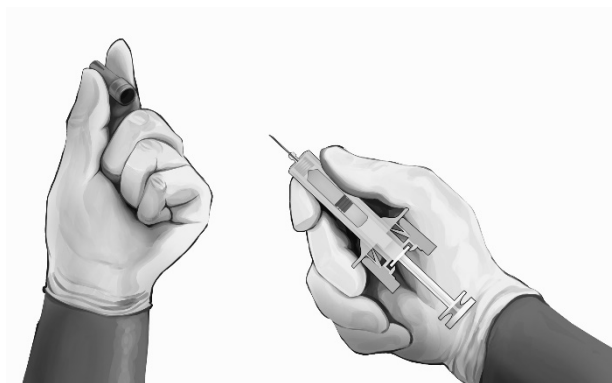
- Pečlivě zkontrolujte bezpečnostní injekční stříkačku:
 - Nepoužívejte bezpečnostní injekční stříkačku po datu použitelnosti uvedeném na krabici nebo štítku injekční stříkačky.
 - Může být vidět bublinka, což je normální.
 - Tekutina má být čirá. Nepoužívejte bezpečnostní injekční stříkačku, pokud tekutina obsahuje viditelné částice nebo je zakalená.

- Zvolte místo podání injekce. Místa podání injekce v oblasti hýždí, stehna, břicha nebo horní části paže (viz obrázek 3) se mají střídát s minimální dobou 8 týdnů před opakovaným vpichem do dříve použitého místa podání injekce. Injekce nemají být podávány kolem pasu nebo 5 cm od pupku.



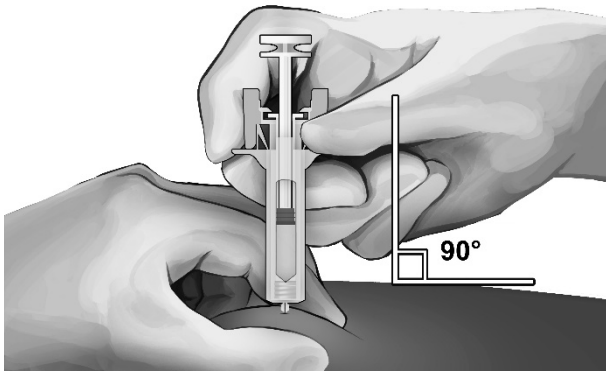
Obrázek 3:

- Nasadíte si rukavice a očištěte místo podání injekce krouživými pohyby tampónem napuštěným v alkoholu (není součástí balení). Před podáním injekce se očištěné oblasti znovu nedotýkejte.
- Držte bezpečnostní injekční stříkačku za tělo chrániče injekční stříkačky, jak je zobrazeno (viz obrázek 4), opatrně rovně sejměte kryt jehly. Kryt jehly ihned zlikvidujte (nikdy se nesnažte nasadit víčko zpět na jehlu). Na konci jehly se může objevit kapka tekutiny. To je normální.



Obrázek 4:

- Stiskněte kůži v místě podání injekce mezi palec a ukazovák, jak je zobrazeno (viz obrázek 5).
- Držte bezpečnostní injekční stříkačku, jak je zobrazeno, a hladce zaveďte jehlu pod úhlem přibližně 90° (viz obrázek 5). Jehlu zasuňte celou délkou.



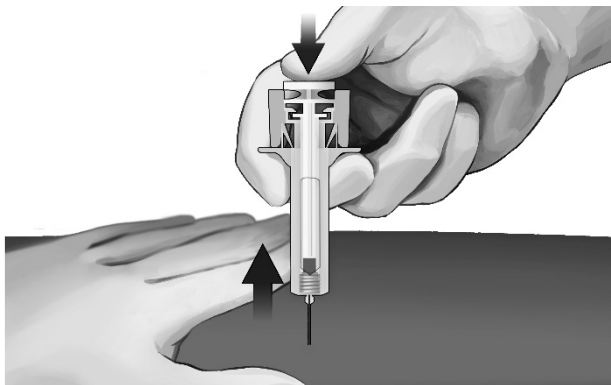
Obrázek 5:

- Držte injekční stříkačku, jak je zobrazeno (viz obrázek 6), pomalu stlačujte píst, dokud hlavice pístu nezajede mezi křídélka chrániče injekční stříkačky a dokud není aplikován veškerý roztok v injekci.



Obrázek 6:

- Opatrně jehlu vytáhněte z kůže. Doporučuje se ponechat píst plně stlačený, dokud není jehla opatrně vytažena z místa podání injekce (viz obrázek 7).



Obrázek 7:

- Jakmile je jehla úplně vytažená z kůže, pomalu sejměte palec z pístu a nechte chránič injekční stříkačky automaticky zakrýt odhalenou jehlu (viz obrázek 8). V místě podání injekce může být malé množství krve, pokud je třeba, otřete je vatovým tampónem nebo gázou.



Obrázek 8:

Likvidace injekční stříkačky

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Švédsko
Telefon: +800 2577 2577

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Buvidal injekční roztok s prodlouženým uvolňováním (měsíčně)

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

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:
20. listopadu 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
Limhamn
21613
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Buvidal 8 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním buprenorphinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorphinum 8 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sójový lecithin, glycerol-dioleát, bezvodý ethanol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok s prodlouženým uvolňováním.

1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním zařízením a 1 pístem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Subkutánní podání

Jednou týdně

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1336/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Buvidal 8 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

8 mg / 0,16 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Buvidal 16 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorphinum 16 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sójový lecithin, glycerol-dioleát, bezvodý ethanol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok s prodlouženým uvolňováním.

1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním zařízením a 1 pístem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

Jednou týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1336/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Buvidal 16 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

16 mg / 0,32 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Buvidal 24 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorphinum 24 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sójový lecithin, glycerol-dioleát, bezvodý ethanol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok s prodlouženým uvolňováním.

1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním zařízením a 1 pístem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

Jednou týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1336/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Buvidal 24 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

24 mg / 0,48 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Buvidal 32 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorphinum 32 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sójový lecithin, glycerol-dioleát, bezvodý ethanol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok s prodlouženým uvolňováním.

1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním zařízením a 1 pístem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

Jednou týdně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1336/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Buvidal 32 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

32 mg / 0,64 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Buvidal 64 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorphinum 64 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sójový lecithin, glycerol-dioleát, methylpyrrolidon

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok s prodlouženým uvolňováním.

1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním zařízením a 1 pístem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

Jednou měsíčně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1336/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Buvidal 64 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

64 mg / 0,18 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Buvidal 96 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorphinum 96 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sójový lecithin, glycerol-dioleát, methylpyrrolidon

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok s prodlouženým uvolňováním.

1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním zařízením a 1 pístem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

Jednou měsíčně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1336/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Buvidal 96 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

96 mg / 0,27 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Buvidal 128 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje buprenorphinum 128 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sójový lecithin, glycerol-dioleát, methylpyrrolidon

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok s prodlouženým uvolňováním.

1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním zařízením a 1 pístem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Subkutánní podání

Pouze k jednorázovému použití.

Jednou měsíčně

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1336/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Buvidal 128 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

128 mg / 0,36 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Buvidal 8 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 16 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 24 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 32 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 64 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 96 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
Buvidal 128 mg injekční roztok s prodlouženým uvolňováním
buprenorphinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Buvidal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Buvidal používat
3. Jak se přípravek Buvidal užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Buvidal uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Buvidal a k čemu se používá

Přípravek Buvidal obsahuje léčivou látku buprenorfin, což je typ opioidního léku. Používá se k léčbě závislosti na opioidech u pacientů, kteří dostávají také lékařskou, sociální a psychologickou podporu. Přípravek Buvidal je určen pro použití u dospělých a dospívajících ve věku 16 nebo starších.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Buvidal používat

Přípravek Buvidal nesmíte dostat:

- jestliže jste alergický(á) na buprenorfin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte závažné dýchací potíže,
- jestliže máte závažné jaterní problémy,
- jestliže jste pod vlivem alkoholu nebo se u Vás vyskytuje třes, pocení, úzkost, zmatenost či halucinace způsobené alkoholem

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Buvidal se poradte se svým lékařem, pokud máte:

- astma nebo jiné dýchací potíže,
- jakékoli onemocnění jater, jako je hepatitida,
- závažnou poruchu funkce ledvin,
- některé poruchy srdečního rytmu (syndrom dlouhého QT intervalu nebo prodloužený QT interval),
- nízký krevní tlak,

- nedávno prodělané poranění hlavy nebo onemocnění mozku,
- poruchu močení (zvláště související se zvětšenou prostatou u mužů),
- problémy se štítnou žlázou,
- poruchu nadledvin (např. Addisonovu chorobu),
- problémy se žlučníkem,

Důležité věci, na které je třeba pamatovat

- **Problémy s dýcháním:** Někteří lidé zemřeli v důsledku velmi pomalého nebo mělkého dýchání způsobeného užitím buprenorfinu s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém (látky, které zpomalují mozkovou aktivitu), jako jsou benzodiazepiny, alkohol nebo jiné opioidy.
- **Ospalost:** Tento léčivý přípravek může způsobit ospalost zejména při použití s alkoholem nebo jinými látkami tlumícími centrální nervový systém (látky zpomalující mozkovou aktivitu), jako jsou benzodiazepiny, jiné léky, které snižují úzkost nebo způsobují ospalost, pregabalin nebo gabapentin.
- **Závislost:** Tento lék může způsobit závislost.
- **Poškození jater:** Při užívání buprenorfinu může dojít k poškození jater, zvláště při jeho zneužití. To může být rovněž způsobeno virovými infekcemi (chronická hepatitida C), zneužíváním alkoholu, anorexií (poruchou příjmu potravy) nebo užíváním jiných léků, které mohou poškodit játra. Váš lékař Vás může také požádat o podstoupení pravidelných vyšetření krve pro kontrolu Vašich jater. Informujte svého lékaře, máte-li jakékoli problémy s játry před zahájením užívání přípravku Buvidal.
- **Abstinenční příznaky:** Tento přípravek může vyvolat abstinenční příznaky, pokud jej užijete dříve než za 6 hodin po užití krátkodobě působícího opioidu (např. morfinu, heroinu) nebo dříve než za 24 hodin po užití dlouhodobě působícího opioidu, jako je metadon.
- **Krevní tlak:** Tento přípravek může vyvolat náhlý pokles krevního tlaku, což při rychlé změně polohy ze sedu či lehu do stoje může způsobit závratě.
- **Diagnóza nesouvisejících onemocnění:** Tento přípravek může maskovat bolest a může komplikovat diagnózu některých onemocnění. Nezapomeňte informovat svého lékaře, že jste léčen(a) tímto přípravkem.

Děti a dospívající

Buvidal není určený pro použití u dětí do 16 let věku. Pokud jste dospívající (16–17 let), budete pečlivěji sledován(a) svým lékařem.

Další léčivé přípravky a přípravek Buvidal

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Užívání jiných léků může zvýšit nežádoucí účinky přípravku Buvidal a někdy může způsobit velmi závažné reakce.

Je zvláště důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud užíváte:

- **benzodiazepiny** (používají se pro léčbu úzkosti nebo poruch spánku). Užití příliš velkého množství benzodiazepinu spolu s přípravkem Buvidal může vést k úmrtí, protože oba léky mohou způsobit velmi pomalé a mělké dýchání (útlum dýchání). Pokud potřebujete benzodiazepin, Váš lékař Vám předepíše správnou dávku.
- **gabapentinoidy (gabapentin nebo pregabalin)** (používají se pro léčbu epilepsie nebo neuropatické bolesti). Užití příliš velkého množství gabapentinoиду může vést k úmrtí, protože oba léky mohou způsobit velmi pomalé a mělké dýchání (útlum dýchání). Musíte užívat dávku, kterou Vám předepsal Váš lékař.
- **alkohol nebo léky obsahující alkohol.** Alkohol může zhoršit sedativní účinek tohoto léku.
- **jiné léky způsobující ospalost,** které se používají k léčbě poruch, jako je úzkost, poruchy spánku, křeče a bolest. Tyto léky mohou společně s přípravkem Buvidal zpomalit některou mozkovou aktivitu a snížit bdělost a to, jak dobře budete řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Příklady léků, které mohou způsobit ospalost nebo snížení pozornosti, jsou:

- jiné opioidy, jako je metadon, některé léky na bolest a proti kašli. Tyto léky mohou také zvyšovat riziko předávkování opioidy
 - antidepresiva (používaná pro léčbu deprese)
 - sedativní antihistaminika (používaná pro léčbu alergických reakcí)
 - barbituráty (používají se k navození spánku nebo utlumení)
 - některá anxiolytika (používají se k léčbě úzkostných poruch)
 - antipsychotika (používají se k léčbě psychiatrických poruch, jako je schizofrenie)
 - klonidin (používá se k léčbě vysokého krevního tlaku)
- **opioidní analgetika (léky proti bolesti)**. Tyto léky nemusí účinkovat správně při užívání s přípravkem Buvidal a mohou zvyšovat riziko předávkování.
- **naltrexon a nalmefen** (používají se pro léčbu závislosti), protože mohou zabránit správným účinným přípravku Buvidal. Nemě(a) byste je užívat ve stejnou dobu jako tento lék.
- **některé antiretrovirální léky** (používané k léčbě HIV), jako ritonavir, nelfinavir, indinavir, protože mohou zvýšit účinky tohoto léku.
- **některá antimykotika** (používaná k léčbě plísnových infekcí), jako ketokonazol, itraconazol, protože mohou zvyšovat účinky tohoto léku.
- **makrolidová antibiotika** (používají se pro léčbu bakteriálních infekcí), jako je klarithromycin a erythromycin, protože mohou zvyšovat účinky tohoto léku.
- **některá antiepileptika** (používaná pro léčbu epilepsie), jako je fenobarbital, karbamazepin a fenytoin, protože mohou snižovat účinek přípravku Buvidal.
- **rifampicin** (používá se pro léčbu tuberkulózy). Rifampicin může snižovat účinek přípravku Buvidal.
- **inhibitory monoaminoxidázy** (používají se pro léčbu deprese), jako je fenelzin, isokarboxazid, iponiazid a tranylecypromin, protože mohou zvýšit účinky tohoto přípravku.

Buvidal s alkoholem

Konzumace alkoholu s tímto lékem může zvyšovat ospalost a riziko problémů s dýcháním.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Rizika při užívání přípravku Buvidal těhotnými ženami nejsou známa. Váš lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda máte pokračovat v užívání léku během těhotenství.

Užívání tohoto přípravku během pozdní fáze těhotenství může způsobit abstinenční příznaky, včetně dýchacích obtíží u Vašeho novorozeného dítěte. K tomu může dojít od několika hodin po několik dnů po porodu.

Poradte se se svým lékařem před použitím přípravku Buvidal během kojení, protože tento lék přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Buvidal může způsobit ospalost a závratě. To je pravděpodobnější na začátku léčby a při změně dávky. Tyto účinky mohou být horší, pokud konzumujete alkohol nebo užíváte další sedativa. Neřídte dopravní prostředek, nepoužívejte nástroje nebo stroje nebo neprovádějte činnosti, dokud nebudete vědět, jak Vás tento lék ovlivňuje.

Buvidal obsahuje alkohol

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg a 32 mg obsahuje malá množství ethanolu (alkohol), méně než 100 mg na dávku.

3. Jak se přípravek Buvidal užívá

Přípravek Buvidal Vám může podat pouze lékař.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg a 32 mg se podává týdně. Buvidal 64 mg, 96 mg a 128 mg se podává měsíčně.

Váš lékař vám určí optimální velikost dávky. Během léčby může lékař upravit dávku v závislosti na tom, jak dobře lék účinkuje.

Zahájení léčby

První dávka přípravku Buvidal Vám bude podána, když se u Vás objeví jasné známky abstinčního syndromu.

Pokud jste závislý(á) na krátkodobě působících opioidech (např. morfin nebo heroin), bude Vám první dávka podána nejméně 6 hodin po době, kdy Vám byl podán poslední opioid.

Pokud jste závislý(á) na dlouhodobě působících opioidech (např. metadon), bude vaše dávka metadonu snížena pod 30 mg denně před zahájením léčby přípravkem Buvidal. První dávka tohoto léku Vám bude podána nejméně 24 hodin po posledním užití metadonu.

Pokud ještě nedostáváte sublingvální (pod jazyk) buprenorfin (stejnou účinnou látku jako v přípravku Buvidal), je doporučená počáteční dávka 16 mg s jednou nebo dvěma dalšími dávkami přípravku Buvidal 8 mg podávanými s odstupem nejméně 1 den v průběhu prvního týdne léčby. To znamená cílovou dávku 24 mg nebo 32 mg během prvního týdne léčby.

Pokud jste dosud nepoužil(a) buprenorfin, dostanete sublingvální dávku buprenorfinu 4 mg a budete sledován(a) hodinu před první dávkou přípravku Buvidal.

Přípravek Buvidal podávaný měsíčně může být podáván, pokud je to pro Vás vhodné a jakmile u Vás bude přípravkem Buvidal podávaným jednou týdně dosaženo stabilního stavu (po čtyřtýdenní nebo i delší léčbě, bude-li účelná).

Pokud již užíváte sublingvální buprenorfin, můžete zahájit léčbu přípravkem Buvidal den po Vaší poslední léčbě. Váš lékař Vám předepíše správnou úvodní dávku přípravku Buvidal v závislosti na dávce sublingválního buprenorfinu, který nyní užíváte.

Pokračování léčby a úprava dávky

Během pokračování léčby přípravkem Buvidal může Váš lékař snížit nebo zvýšit Vaši dávku podle Vaší potřeby. Můžete být převeden(a) z týdenní na měsíční léčbu a z měsíční na týdenní léčbu. Váš lékař vám předepíše správnou dávku.

Během pokračování léčby můžete dostat jednu další dávku přípravku Buvidal 8 mg mezi Vaší týdenní nebo měsíční léčbou, pokud si bude Váš lékař myslet, že je to pro Vás vhodné.

Maximální týdenní dávka při podávání přípravku Buvidal jednou za týden je 32 mg s případnou jednou další dávkou 8 mg. Maximální měsíční dávka při podávání přípravku Buvidal jednou měsíčně je 128 mg s případnou jednou další dávkou 8 mg.

Cesta podání

Buvidal se podává v jednorázové injekci pod kůži (subkutánně) do jakéhokoli povoleného místa v oblasti hýždí, stehen nebo horní části paže. Můžete dostat několik injekcí do stejného místa, ale přesná místa podání injekce budou při každé týdenní i měsíční injekci rozdílná, a to nejméně po dobu 8 týdnů.

Pokud jste dostal(a) více buprenorfinu, než jste měl(a)

Pokud jste dostal více buprenorfinu, než jste potřeboval(a), musíte kontaktovat ihned svého lékaře, protože to může způsobit velmi pomalé a mělké dýchání, což může vést k úmrtí.

Pokud jste užil(a) příliš mnoho buprenorfinu, musíte vyhledat ihned lékařskou pomoc, protože předávkování může způsobit závažné a život ohrožující dýchací potíže. Příznaky předávkování mohou zahrnovat pomalejší a slabší dýchání než obvykle, pocit větší ospalosti než obvykle a zúžení zornic.

Pokud začnete omdlévat, protože to může být známka nízkého krevního tlaku, mít pocit na zvracení, zvracet anebo zpomalně mluvit.

Pokud vynecháte dávku přípravku Buvidal

Je velmi důležité, abyste docházel(a) na všechny návštěvy, kdy Vám bude Buvidal podán. Pokud návštěvu zmeškáte, naplánujte se svým lékařem další dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Buvidal

Neukončujte léčbu bez porady s Vaším ošetřujícím lékařem. Ukončení léčby může vést k abstinenčním příznakům.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovost, pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky, jako jsou:

- náhlé sípání, problémy s dýcháním, otok očních víček, obličeje, jazyka, rtů, hrdla nebo rukou; vyrážka nebo svědění, zvláště na celém těle. Mohou to být známky život ohrožující alergické reakce.
- Pokud začnete dýchat pomaleji nebo slaběji než obvykle (útlum dýchání).
- Pokud začnete pociťovat mdloby, protože to může být známka nízkého krevního tlaku.

Informujte také ihned svého lékaře, pokud se u vás objeví nežádoucí účinky, jako je:

- závažná únava, ztráta chuti k jídlu, nebo pokud Vaše kůže nebo oční bělmo zežloutnou. Mohou to být příznaky poškození jater.

Jiné nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Insomnie (neschopnost spát),
- Bolest hlavy
- Nauzea (pocit na zvracení)
- Pocení, abstinenční syndrom, bolest

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- Infekce, chřipka, bolest v krku a bolestivé polykání, rýma,
- Otok žláz (lymfatické uzliny)
- Hypersenzitivita (alergie)
- Snížení chuti k jídlu
- Úzkost, agitovanost (neklid spojený s bezúčelnými pohyby), deprese, nepřátelské chování, nervozita, abnormální myšlení, paranoia
- Ospalost, závratě, migréna, pálení nebo brnění rukou a chodidel, mdloby, třes, zvýšení svalového napětí, poruchy řeči
- Slzení očí, abnormální rozšíření nebo zúžení zornice (tmavá část oka)
- Palpitace (bušení srdce)
- Nízký krevní tlak
- Kašel, dušnost, zívání, astma, bronchitida
- Zácpa, zvracení, bolest břicha, nadýmání (plynatost), porucha trávení, sucho v ústech, průjem
- Vyrážka, svědění, kopřivka
- Bolest kloubů, bolest zad, bolest svalů, svalové křeče, bolest krku, bolest kostí
- Bolestivá menstruace

- Reakce v místě podání injekce, např. bolest, svědění, zčervenání kůže, otoky, ztvrdnutí kůže, otoky kotníků, nohou nebo prstů, slabost, pocit nevolnosti, horečka, zimnice, syndrom z vysazení léku u novorozence, bolest na hrudi
- Abnormální výsledky jaterních testů

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- Infekce kůže v místě podání injekce
- Závratě nebo pocit točení se (vertigo)

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- Halucinace, pocit štěstí a povznesené nálady (euforie)
- Abnormální zarudnutí kůže
- Bolestivé nebo obtížné močení

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Buvidal uchovávat

Buvidal je určen pouze pro podávání zdravotnickým pracovníkem. Domácí užívání nebo podávání přípravku pacienty není povoleno.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných částic nebo zákalu.

Buvidal je určen pouze pro jednorázové použití. Jakákoli nepoužitá injekční stříkačka má být zlikvidována.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Buvidal obsahuje

- Léčivou látkou je buprenorphinum
- Dalšími složkami jsou sójový lecithin, glycerol-dioleát, bezvodý ethanol (pouze ve formě pro týdenní podávání) a methylypyrrolidon (pouze ve formě pro měsíční podávání).

K dispozici jsou následující injekční stříkačky:

Týdenní injekce:

8 mg: Předplněná injekční stříkačka obsahující 8 mg buprenorfinu v 0,16 ml roztoku

16 mg: Předplněná injekční stříkačka obsahující 16 mg buprenorfinu v 0,32 ml roztoku

24 mg: Předplněná injekční stříkačka obsahující 24 mg buprenorfinu v 0,48 ml roztoku

32 mg: Předplněná injekční stříkačka obsahující 32 mg buprenorfinu v 0,64 ml roztoku

Měsíční injekce:

64 mg: Předplněná injekční stříkačka obsahující 64 mg buprenorfinu v 0,18 ml roztoku

96 mg: Předplněná injekční stříkačka obsahující 96 mg buprenorfinu v 0,27 ml roztoku
128 mg: Předplněná injekční stříkačka obsahující 128 mg buprenorfinu v 0,36 ml roztoku

Jak přípravek Buvidal vypadá a co obsahuje toto balení

Buvidal je injekční roztok s prodlouženým uvolňováním. Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje nažloutlou až žlutou, čirou tekutinu.

K dispozici jsou následující velikosti balení:

Předplněné injekční stříkačky obsahující 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg a 128 mg injekčního roztoku.

Každé balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku se zátkou, jehlou, krytem jehly, bezpečnostním zařízením a 1 plunžrovým pístem.

Držitel rozhodnutí o registraci Camurus AB

Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Švédsko
Tel.: +800 2577 2577

Výrobce

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Švédsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití pro lékaře

Obsah:

- 1. Důležité informace**
- 2. Před podáním**
- 3. Podávání**
- 4. Likvidace injekční stříkačky**

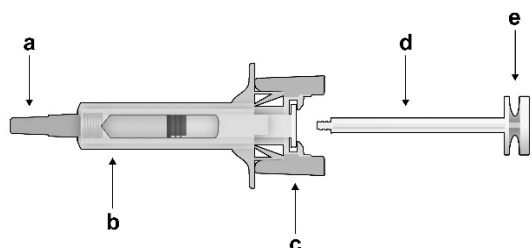
1. Důležité informace

- Injekce se má podávat do podkožní tkáně. Nepoužívejte, pokud je bezpečnostní injekční stříkačka poškozená nebo pokud je porušený obal.
- Kryt jehly bezpečnostní injekční stříkačky může obsahovat latex, který může způsobit alergické reakce u osob citlivých na latex.
- Provádějte manipulaci s bezpečnostní injekční stříkačkou opatrně, aby nedošlo k vpichu jehlou. Bezpečnostní injekční stříkačka obsahuje bezpečnostní zařízení pro ochranu jehly, které se aktivuje na konci podání injekce. Ochrana jehly zabrání poraněním v důsledku vpichu jehlou.
- Nesundávejte víčko bezpečnostní injekční stříkačky, dokud nebudete připraveni podat injekci. Poté, co sundáte víčko, jej nikdy nezkoušeje nasadit zpět na jehlu.

- Bezpečnostní injekční stříkačku po použití ihned zlikvidujte. Bezpečnostní injekční stříkačku nepoužívejte opakovaně.

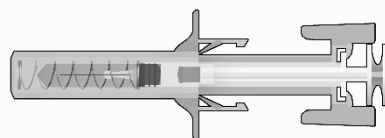
2. Před podáním

Součásti bezpečnostní injekční stříkačky



Obrázek 1 Bezpečnostní injekční stříkačka: Před použitím

- a) Kryt jehly
- b) Tělo chrániče injekční stříkačky
- c) Křídélka chrániče injekční stříkačky
- d) Píst,
- e) Hlavice pístu



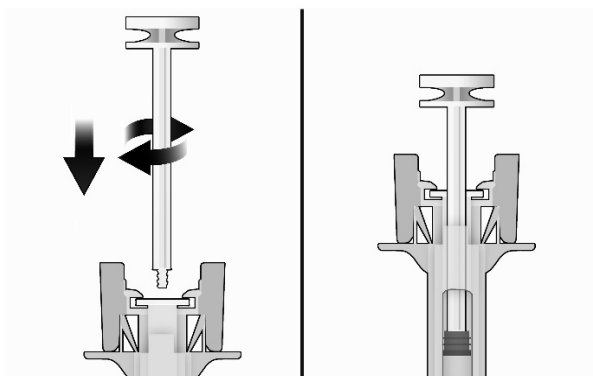
Bezpečnostní injekční stříkačka: Po použití

(S aktivovaným mechanismem ochrany jehly)

Vezměte prosím na vědomí, že nejmenší objem injekce je v zobrazovacím okénku sotva viditelný, protože pružina bezpečnostního zařízení „zakrývá“ část skleněného válce v blízkosti jehly.

3. Podávání

- Vyndejte injekční stříkačku z krabice: vezměte injekční stříkačku za tělo chrániče injekční stříkačky.
- Držte injekční stříkačku u krytu jehly, vložte tyč pístu do pístového uzávěru jemným otáčením tyče pístu ve směru hodinových ručiček, dokud se nezajistí (viz obrázek 2).

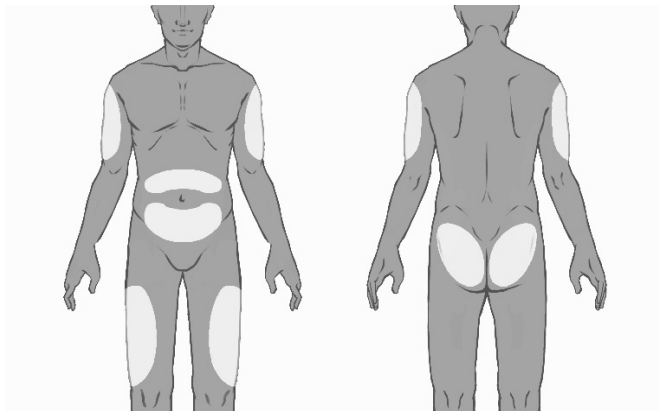


Obrázek 2 Před

Po

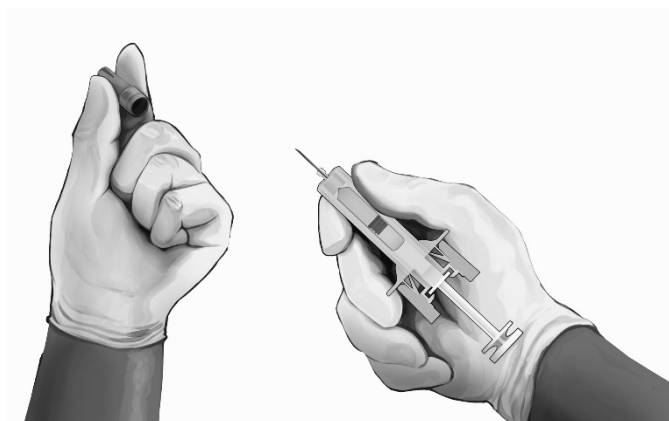
- Pečlivě zkontrolujte bezpečnostní injekční stříkačku:
 - Nepoužívejte bezpečnostní injekční stříkačku po datu použitelnosti uvedeném na krabičce nebo štítku injekční stříkačky.
 - Může být vidět bublinka, což je normální.

- Tekutina má být čirá. Nepoužívejte bezpečnostní injekční stříkačku, pokud tekutina obsahuje částice nebo je zakalená.
- Zvolte místo podání injekce. Místa podání injekce v oblasti hýždí, stehna, břicha nebo horní části paže (viz obrázek 3) se mají střídát s minimální dobou 8 týdnů před opakovaným vpichem do dříve použitého místa podání injekce. Injekce nemají být podávány kolem pasu nebo 5 cm od pupku.



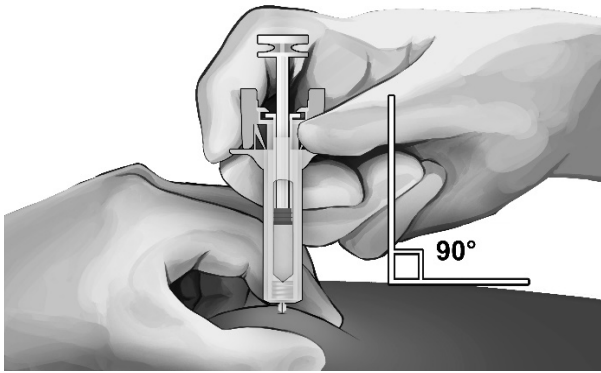
Obrázek 3

- Nasad'te si rukavice a očist'te místo podání injekce krouživými pohyby tampónem napuštěným v alkoholu (není součástí balení). Před podáním injekce se očištěné oblasti znovu nedotýkejte.
- Držte bezpečnostní injekční stříkačku za tělo chrániče injekční stříkačky, jak je zobrazeno (viz obrázek 4), opatrně rovně sejměte kryt jehly. Kryt jehly ihned zlikvidujte (nikdy se nesnažte nasadit víčko zpět na jehlu). Na konci jehly se může objevit kapka tekutiny. To je normální.



Obrázek 4

- Stiskněte kůži v místě podání injekce mezi palec a ukazovák, jak je zobrazeno (viz obrázek 5).
- Držte bezpečnostní injekční stříkačku, jak je zobrazeno, a hladce zaveďte jehlu pod úhlem přibližně 90° (viz obrázek 5). Jehlu zasuňte celou délkou.



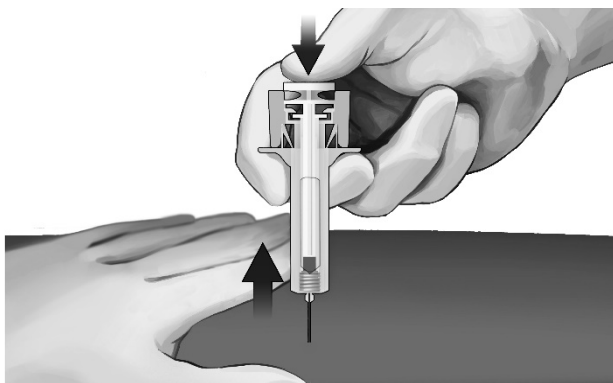
Obrázek 5

- Držte injekční stříkačku, jak je zobrazeno (viz obrázek 6), pomalu stlačujte píst, dokud hlavice pístu nezajede mezi křídélka chrániče injekční stříkačky a dokud není aplikován veškerý roztok v injekci.



Obrázek 6

- Opatrně jehlu vytáhněte z kůže. Doporučuje se ponechat píst plně stlačený, dokud není jehla opatrně vytažena z místa podání injekce (viz obrázek 7).



Obrázek 7

- Jakmile je jehla úplně vytažena z kůže, pomalu sejměte palec z pístu a nechte chránič injekční stříkačky automaticky zakrýt odhalenou jehlu (viz obrázek 8). V místě podání injekce může být malé množství krve, pokud je třeba, otřete je vatovým tampónem nebo gázou.



Obrázek 8

4. Likvidace injekční stříkačky

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.