

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buvidal 8 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 16 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 24 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 32 mg depotinjektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

8 mg depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 8 mg buprenorfiinia

16 mg depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 16 mg buprenorfiinia

24 mg depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 24 mg buprenorfiinia

32 mg depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 32 mg buprenorfiinia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Vahvuudet 8 mg, 16 mg, 24 mg ja 32 mg sisältävät pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg annosta kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotinjektioneste, liuos.

Kellertävä tai keltainen, kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidiriippuvuuden hoito osana lääketieteellistä, sosiaalista ja psykologista hoitoa. Hoito on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Buvidal-hoitoa saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset. Buprenorfiinin määrääminen ja anto vaativat asianmukaisia varotoimia, kuten potilaan seurantakäyntejä, joilla potilasta seurataan kliinisesti potilaan tarpeiden mukaan. Potilas ei saa viedä valmistetta kotiin eikä ottaa sitä itse.

Ennen hoidon aloittamista huomioon otettavat varotoimet

Jotta vältettäisiin vieroitusoireiden provosoituminen, Buvidal-hoito tulisi aloittaa vasta silloin, kun lieviä tai keskivaikeita vieroitusoireita on selvästi ja objektiivisesti havaittavissa (ks. kohta 4.4). Ennen hoidon aloittamista on tarkasteltava käytetyn opioidin tyyppiä (ts. pitkä- tai lyhytvaikutteinen opioidi), aikaa, joka on kulunut viimeisestä opioidin käyttökerrasta, ja minkä asteista opioidiriippuvuus on.

- Heroiinia tai lyhytvaikutteisia opioideja käyttävillä potilailla ensimmäinen Buvidal-annos annetaan aikaisintaan 6 tunnin kuluttua viimeisestä opioidien käyttökerrasta.

- Metadonia saavilla potilailla metadoniannosta tulee vähentää niin, että se on enintään 30 mg/vrk ennen Buvidal-hoidon aloittamista. Ensimmäinen Buvidal-annos annetaan aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä metadoniannoksesta. Buvidal saattaa provosoida metadonista riippuvaisten potilaiden vieroitusoireita.

Annostus

Hoidon aloitus potilailla, jotka eivät jo saa buprenorfiinia

Jos potilas ei ole aiemmin käyttänyt buprenorfiinia, hänelle tulee antaa 4 mg:n buprenorfiiniannos kielen alle ja häntä tulee tarkkailla tunnin ajan ennen ensimmäisen Buvidal-viikkoannoksen antamista. Näin varmistetaan, että potilas sietää buprenorfiinia.

Suosittelun Buvidal-aloitusannos on 16 mg ja yksi tai kaksi 8 mg:n lisäannosta vähintään 1 vuorokauden välein annettuna. Tavoiteannos on 24 mg tai 32 mg ensimmäisen hoitoviikon aikana. Suositeltu annos toisella hoitoviikolla on ensimmäisen hoitoviikon aikana annettu kokonaisannos.

Kun hoito on aloitettu viikoittain annettavalla Buvidal-valmisteella, kuukausittain annettavaan Buvidal-hoitoon voidaan siirtyä taulukossa 2 annettujen annoksen muunto-ohjeiden mukaisesti ja kun potilaat on stabiloitu viikoittaisella hoidolla (vähintään neljä viikkoa, jos käytännössä mahdollista).

Siirtyminen kielen alle annosteltavasta buprenorfiinista Buvidal-valmisteeseen

Potilaat, jotka ovat saaneet kielen alle annosteltavia buprenorfiinivalmisteita, voidaan siirtää suoraan viikoittain tai kuukausittain annettavaan Buvidal-hoitoon viimeistä päivittäistä kielen alle annettua buprenorfiiniannosta seuraavana päivänä taulukon 1 annossuosituksen mukaisesti. Potilaan voimien tarkempaa seuranta suositellaan hoidon vaihtamista seuraavan annosjakson aikana.

Taulukko 1. Tavanomaiset päivittäiset hoitoannokset käytettäessä kielen alle annosteltavaa buprenorfiinia ja suositellut vastaavat viikoittaiset ja kuukausittaiset Buvidal-annokset		
Päivittäin käytettävän, kielen alle annosteltavan buprenorfiinin annos	Viikoittain annettavan Buvidal-valmisteen annos	Kuukausittain annettavan Buvidal-valmisteen annos
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

Milligrammoina laskettu buprenorfiiniannos voi vaihdella kielen alle annosteltavasta valmisteesta riippuen, ja mahdolliset valmistekohtaiset erot on otettava huomioon. Buvidal-valmisteen farmakokineettiset ominaisuudet on kuvattu kohdassa 5.2.

Ylläpitohoito ja annoksen säätäminen

Buvidal-hoitoa voidaan antaa viikoittain tai kuukausittain. Annoksia voidaan suurentaa tai pienentää, ja potilas voidaan siirtää viikoittain käytettävästä valmisteesta kuukausittain käytettävään valmisteeseen tai päinvastoin yksilöllisen tarpeen ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan taulukossa 2 annettujen suositusten mukaisesti. Potilas voi tarvita tarkempaa seuranta hoidon vaihtamisen jälkeen. Pitkäaikaishoitoa koskevat arviot perustuvat 48 viikon ajalta kertyneisiin tietoihin.

Taulukko 2. Suositellut annosmuutokset siirryttäessä viikoittaisesta annostelusta kuukausittaiseen tai päinvastoin	
Viikoittainen Buvidal-annos	Kuukausittainen Buvidal-annos
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Lisäannokset

Potilaalle saa antaa korkeintaan yhden 8 mg:n suuruisen lisäannoksen Buvidal-valmistetta säännöllisten viikko- tai kuukausiannosten välisellä ylimääräisellä käynnillä, ja tämän tulee perustua yksittäisen potilaan tilapäiseen tarpeeseen. Suurin annos viikossa potilaille, jotka saavat viikoittaista Buvidal-hoitoa, on 32 mg, ja lisäksi yksi 8 mg:n annos. Suurin annos kuukaudessa potilaille, jotka saavat kuukausittaista Buvidal-hoitoa, on 128 mg, ja lisäksi yksi 8 mg:n annos.

Väliin jääneet annokset

Jotta vältetään annosten jääminen väliin, viikkoannoksen voi antaa enintään 2 päivää ennen tavanomaista viikoittaista antoajankohtaa tai enintään 2 päivää sen jälkeen, ja kuukausiannoksen voi antaa enintään viikkoa ennen tavanomaista kuukausittaista antoajankohtaa tai enintään viikon sen jälkeen.

Mikäli annos jää väliin, seuraava annos on annettava niin pian kuin se on käytännössä mahdollista.

Hoidon lopettaminen

Buvidal-hoitoa lopetettaessa valmisteen depot-ominaisuudet ja potilaan mahdolliset vieroitusoireet on otettava huomioon, ks. kohta 4.4. Jos potilaan hoito vaihdetaan kielen alle annosteltavaan buprenorfiiniin, se on tehtävä viikon kuluttua viimeisestä Buvidal-viikkoannoksesta tai kuukauden kuluttua viimeisestä Buvidal-kuukausiannoksesta taulukossa 1 annettujen suositusten mukaisesti.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Buprenorfiinin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole määritetty. Annostuksesta ei voida antaa suosituksia.

Yleisesti ottaen iäkkäille potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, suositellaan samaa annostusta kuin nuoremmille aikuispotilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Iäkkäiden potilaiden munuaisten/maksan toiminta voi kuitenkin olla heikentynyt, joten annoksen säätäminen voi olla tarpeen (ks. Maksan vajaatoiminta ja Munuaisten vajaatoiminta jäljempänä).

Maksan vajaatoiminta

Buprenorfiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Buprenorfiinin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Buprenorfiiniannoksen säätöä ei tarvita potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla munuaisten toiminta on vaikeasti heikentynyt (kreatiinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Buprenorfiinin turvallisuutta ja tehoa alle 16-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4). Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Buvidal on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan ihon alle. Se annetaan hitaana injektiona kokonaan ihonalaiseen kudokseen kehon eri alueille (pakaraan, reiteen, vatsan alueelle tai olkavarteen), joilla on riittävästi ihonalaista kudosta. Kullakin alueella voi olla useita injektiokohtia. Injektiokohtia on kierrätettävä sekä viikoittaisten että kuukausittaisten injektioiden kanssa. Samaa injektiokohtaa käytetään uudelleen aikaisintaan 8 viikon kuluttua viikoittaisen injektioinnin kanssa. Ei ole olemassa kliinisiä tietoja, jotka tukisivat kuukausittaisen injektioinnin antamista samaan kohtaan. Tämä tuskin on turvallisuutta koskeva huolenaihe. Päätöksen uudelleen injektioimisesta samaan kohtaan pitää myös perustua hoitavan lääkärin kliiniseen harkintaan. Potilaalle annettava annos tulee antaa yhtenä

kertainjektiona, eikä sitä saa jakaa useampiin injektioihin. Annosta ei saa antaa suoneen (laskimoon), lihakseen tai ihonsisäisesti (ihoon) (ks. kohta 4.4). Anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hengityksen vajaatoiminta

Vaikea maksan vajaatoiminta

Akuutti alkoholismi tai *delirium tremens*

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anto

Buvidal-vahinkoinjektioita on pyrittävä välttämään. Annosta ei saa antaa suoneen (laskimoon), lihakseen tai ihoon.

Verisuoneen, kuten laskimoon, annettu injektio voisi aiheuttaa vakavaa vahinkoa, koska Buvidal muodostaa kiinteän massan joutuessaan kosketuksiin elimistön nesteiden kanssa. Tämä voisi aiheuttaa verisuonivaurion tai -tukoksen tai tromboembolisia tapahtumia.

Väärinkäytön ja viihdekäytön riskin minimoimiseksi lääkärin tulee noudattaa asianmukaisia varotoimia buprenorfiinia määrätessään ja annostellessaan. Terveystieteiden ammattilaisen on annettava Buvidal suoraan potilaalle. Potilas ei saa viedä valmistetta kotiin eikä ottaa sitä itse. Potilasta on seurattava hoidon aikana depot-valmisteen poistoyritysten varalta.

Depot-ominaisuudet

Tämän valmisteen depot-ominaisuudet on otettava huomioon hoidon aikana ja myös hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Etenkin potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkevalmisteita ja/tai joilla on samanaikaisia sairauksia, on seurattava buprenorfiinipitoisuuksien suurenemisesta tai pienemisestä johtuvien toksisuuden tai yliannostuksen merkkien ja oireiden sekä vieroitusoireiden varalta.

Tietoa farmakokineettisistä ominaisuuksista on kohdassa 5.2 ja tietoa hoidon lopettamisesta kohdassa 4.2.

Hengityslama

Useita hengityslamasta johtuneita kuolemantapauksia on raportoitu, erityisesti kun buprenorfiinia on käytetty yhdessä bentsodiatsepiinien kanssa (ks. kohta 4.5), tai kun buprenorfiinia on käytetty ohjeiden vastaisesti. Kuolemantapauksia on myös raportoitu liittyen buprenorfiinin samanaikaiseen käyttöön muiden lamaavien aineiden, kuten alkoholin, gabapentinioidien (kuten pregabaliinin ja gabapentiinin) (ks. kohta 4.5) tai muiden opioidien kanssa.

Buprenorfiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on hengityksen vajaatoimintaa (esim. keuhkohtaumatauti, astma, cor pulmonale, heikentynyt hengityskapasiteetti, hypoksia, hyperkapnia, aiempi hengityslama tai kyfoskolioosi).

Buprenorfiini saattaa aiheuttaa vaikean ja mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman lapsilla ja muilla kuin opioideista riippuvaisilla henkilöillä, jos sitä joutuu vahingossa tai tarkoituksella heidän elimistönsä.

Keskushermoston lamaantuminen

Buprenorfiini voi aiheuttaa uneliaisuutta, erityisesti jos sitä otetaan yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kuten bentsodiatsepiinien, rauhoittavien aineiden, sedatiivien, gabapentinioidien tai unilääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

Riippuvuus

Buprenorfiini on osittainen myy-opiaattireseptorien agonisti, ja sen jatkuva käyttö voi saada aikaan opioidiriippuvuuden.

Hepatiitti ja maksasairaudet

Ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa tehdä lähtötilanteen maksan toimintakokeet ja dokumentoida mahdollinen virushepatiitti. Potilailla, joilla on viruksen aiheuttama maksatulehdus, joilla on käytössään samanaikaisia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) ja/tai joiden maksan toiminta on heikentynyt, maksavaurion vaara on suurentunut. Maksan toiminnan säännöllinen seuranta on suositeltavaa.

Opioidiriippuvaisilla potilailla on raportoitu akuutteja maksavaurioita sekä kliinisissä tutkimuksissa että buprenorfiinia sisältävien lääkevalmisteiden markkinoilletulon jälkeisissä haittavaikutusraporteissa. Raportoidut poikkeavuudet vaihtelevat ohimenevästä, oireettomasta maksan transaminaasiarvojen kohoamisesta sytolyyttistä hepatiittia, maksan toimintahäiriötä, maksanekroosia, hepatorenaalista oireyhtymää, hepaattista enkefalopatiaa ja kuolemaa koskeviin tapauksiksi. Monissa tapauksissa saattaa aiemmalla maksaentsyymien poikkeamalla, geneettisellä sairaudella, B- tai C-hepatiittivirusinfektioilla, alkoholin väärinkäytöllä, anoreksialla, muiden mahdollisesti maksatoksisien lääkeaineiden käytöllä tai käytössä olevalla pistettävällä aineella olla kausaalinen tai edesauttava rooli. Nämä taustatekijät tulee ottaa huomioon ennen buprenorfiinin määräämistä sekä hoidon aikana. Maksasairautta epäiltäessä tarvitaan biologisia ja etiologisia lisäselvityksiä. Löydöksistä riippuen Buvidal-hoito voidaan joutua keskeyttämään. Seurannan jatkaminen viikoittaista ja kuukausittaista hoitajaksoa pidempään voi olla tarpeen. Jos hoitoa jatketaan, maksan toimintaa tulee seurata tarkasti.

Opioidivieroitusoireyhtymän provosoiminen

Buprenorfiinihoitoa aloitettaessa on tärkeää ottaa huomioon, että buprenorfiini on osittainen agonisti. Buprenorfiinivalmisteet ovat provosoineet vieroitusoireita opioidiriippuvaisilla potilailla, kun niitä on annettu ennen kuin äskettäisen opioidien käytön tai väärinkäytön aiheuttamat agonistivaikutukset ovat hävinneet. Jotta vältettäisiin vieroitusoireiden provosoituminen, induktiohoito tulisi aloittaa vasta silloin, kun lieviä tai keskivaikeita vieroitusoireita on objektiivisesti havaittavissa (ks. kohta 4.2). Hoidon keskeyttäminen voi aiheuttaa viiveellä ilmaantuvan vieroitusoireyhtymän.

Maksan vajaatoiminta

Buprenorfiini metaboloituu suurena määrin maksassa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata buprenorfiinipitoisuuksien suurenemisen aiheuttamien opioidivieroitusoireiden ja toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta. Buprenorfiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti hoidon aikana. Buprenorfiinin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Buprenorfiinin metaboliitit kertyvät potilaisiin, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ks. kohdat 4.2 ja 5.2.

QT-ajan pidentyminen

Varovaisuutta on noudatettava, jos Buvidal-valmistetta annetaan samanaikaisesti muiden QT-väliä pidentävien lääkevalmisteiden kanssa ja potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt pitkä QT -oireyhtymää tai muita QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä.

Akuutin kivun hoito

Akuutin kivun hoito jatkuvan Buvidal-hoidon aikana voi vaatia yhdistelmähoitoa opioideilla, joiden affiniteetti myy-opioidireseptoreihin on suuri (esim. fentanyl), muilla kuin opioidikipuläkkeillä ja paikallisanestesiolla. Suun kautta tai laskimoon annettavien lyhytvaikutteisten opioidikipuläkkeiden (välittömästi vapautuva morfiini, oksikodoni tai fentanyl) titraaminen halutulle analgeettiselle tasolle voi vaatia suurempia annoksia, jos potilas saa Buvidal-hoitoa. Potilaita on seurattava hoidon aikana.

Käyttö lapsille ja nuorille

Buprenorfiinin turvallisuutta ja tehoa alle 16-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2). Johtuen tietojen puutteesta nuorten kohdalla (16–17-vuotiaat), tämän ikäryhmän potilaita tulisi seurata tarkasti hoidon aikana.

Luokkavaikutukset

Opioidit saattavat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota.

Opioidit saattavat lisätä aivo-selkäydinnesteen painetta, mikä saattaa aiheuttaa kohtauksia. Siksi opioideja on käytettävä varoen potilailla, joilla on pään vamma, kallonsisäisiä leesioita, muita aivo-selkäydinnesteen paineen kohoamista aiheuttavia tiloja tai joilla on ollut aikaisempia kouristuskohtauksia.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa opioideja potilaille, joilla on hypotensio, eturauhasen liikakasvu tai virtsaputken ahtauma.

Opioidien aiheuttama mioosi, tajunnan tason muutokset tai kipuaistimuksen muutokset taudin oireina saattavat haitata potilaan arviointia tai vaikeuttaa diagnoosin tekemistä tai samanaikaisen sairauden kliinisen kulun seurantaa.

Opioideja on käytettävä varoen, jos potilaalla on myksedeema, kilpirauhasen vajaatoimintaa tai lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (esimerkiksi Addisonin tauti).

Opioidien on todettu kohottavan sapenjohtinten painetta, ja niitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on sappiteiden toimintahäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Buvidal-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Buprenorfiinia tulee käyttää varoen samanaikaisesti seuraavien aineiden kanssa:

- bentsodiatsepiinit: Tämä yhdistelmä saattaa johtaa kuolemaan keskushermostoperäisen hengityslaman seurauksena. Annoksia tulee siksi valvoa tarkasti, ja tätä yhdistelmää tulee välttää, jos väärinkäytön riski on olemassa. Potilaita tulee varoittaa siitä, että on äärimmäisen vaarallista ottaa itsehoitona lääkemääräysten ulkopuolisia bentsodiatsepiinejä samanaikaisesti tämän valmisteiden kanssa, ja heitä tulee kehottaa käyttämään bentsodiatsepiinejä samanaikaisesti tämän lääkevalmisteiden kanssa ainoastaan lääkärin määräämänä (ks. kohta 4.4).
- gabapentinoideit: Tämä yhdistelmä saattaa johtaa kuolemaan hengityslaman seurauksena. Annoksia tulee siksi valvoa tarkasti, ja tätä yhdistelmää tulee välttää, jos väärinkäytön riski on olemassa. Potilaita tulee kehottaa käyttämään gabapentinoideja (kuten pregabaliinia ja gabapentiinia) samanaikaisesti tämän lääkevalmisteiden kanssa ainoastaan lääkärin määräämänä (ks. kohta 4.4).
- alkoholijuomat tai alkoholia sisältävät lääkkeet, sillä alkoholi vahvistaa buprenorfiinin sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.7).
- muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet: muut opioidijohdannaiset (esim. metadoni, analgeetit ja antitussiivit), eräät masennuslääkkeet, sedatiiviset H₁-reseptoriantagonistit, barbituraatit, muut anksiolyytit kuin bentsodiatsepiinit, psykoosilääkkeet, klonidiini ja sen sukuiset aineet.

Nämä yhdistelmät voimistavat keskushermostolamaa. Vireystilan lasku saattaa heikentää vaarallisesti ajokykyä ja kykyä käyttää koneita (ks. kohta 4.7).

- opioidikipulääkkeet: Riittävää kivunlievitystä saattaa olla vaikea saada aikaan annettaessa vahvaa opioidiagonistia potilaille, jotka saavat buprenorfiinia. Siksi vahvan agonistin käyttöön liittyy yliannostuksen mahdollisuus, etenkin, jos yritetään toipua buprenorfiinin osittaisesta agonistivaikutuksesta tai jos buprenorfiinin pitoisuudet plasmassa ovat laskussa (ks. kohta 4.4).
- naltreksoni ja nalmefeeni: Nämä ovat opioidiantagonisteja, jotka saattavat estää buprenorfiinin farmakologiset vaikutukset. Naltreksoni voi provosoida äkillisiä, pitkittyneitä ja voimakkaita vieroitusoireita opioidiriippuvaisilla potilailla, jotka saavat parhaillaan buprenorfiinihoitoa. Naltreksonihoitoa saavilla potilailla naltreksoni saattaa estää buprenorfiinin annolla tavoiteltavat hoitovaikutukset.
- Buprenorfiini metaboloituu norbuprenorfiiniksi pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Vaikutuksia buprenorfiinialtistukseen Buvidal-hoitoa saavilla potilailla ei ole tutkittu. Yhteisvaikutuksia samanaikaisesti annettujen induktorien tai inhibiittorien kanssa on selvitetty tutkimuksissa, joissa käytettiin transmukosaalista ja transdermaalista buprenorfiinia. Buprenorfiini metaboloituu myös buprenorfiini-3 β -glukuronidiksi UGT1A1:n vaikutuksesta.
 - CYP3A4:n inhibiittorit saattavat estää buprenorfiinin metaboliaa, mikä johtaa buprenorfiinin ja norbuprenorfiinin suurentuneisiin C_{max} - ja AUC-arvoihin. Ensikierron vaikutukset eivät koske Buvidal-valmistetta, ja CYP3A4:n inhibiittoreilla (esim. proteaasineistäjillä kuten ritonaviirilla, nelfinaviirilla ja indinaviirilla, tai atsolisieniläkkeillä kuten ketokonatsolilla ja itrakonatsolilla, tai makrolidiantibiooteilla) odotetaan olevan vähemmän vaikutuksia buprenorfiinin metaboliaan, jos niitä käytetään samanaikaisesti Buvidal-valmisteen kanssa verrattuna tilanteeseen, jossa niitä käytetään samanaikaisesti kielen alle annosteltavan buprenorfiinin kanssa. Seuranta voi olla tarpeen siirryttäessä kielen alle annosteltavasta buprenorfiinista Buvidal-hoitoon, jotta plasman riittävästä buprenorfiinipitoisuudesta voidaan varmistua. Jos potilas saa jo Buvidal-hoitoa ja aloittaa hoidon CYP3A4:n inhibiittorilla, Buvidal-valmistetta tulee antaa viikoittain ja potilasta on seurattava ylihoidon merkkien ja oireiden varalta. Jos potilas taas saa samanaikaisesti Buvidal-valmistetta ja CYP3A4:n inhibiittoria ja lopettaa CYP3A4:n inhibiittorin käytön, häntä on seurattava vieroitusoireiden varalta.
 - CYP3A4:n induktorit voivat indusoida buprenorfiinin metaboliaa, mikä johtaa alentuneisiin buprenorfiiniarvoihin. Ensikierron vaikutukset eivät koske Buvidal-valmistetta, ja CYP3A4:n induktoreilla (esim. fenobarbitaalilla, karbamatsepiinilla, fenytoiinilla tai rifampisiinilla) odotetaan olevan vähemmän vaikutuksia buprenorfiinin metaboliaan, jos niitä käytetään samanaikaisesti Buvidal-valmisteen kanssa verrattuna tilanteeseen, jossa niitä käytetään samanaikaisesti kielen alle annosteltavan buprenorfiinin kanssa. Seuranta voi olla tarpeen siirryttäessä kielen alle annosteltavasta buprenorfiinista Buvidal-hoitoon, jotta plasman riittävästä buprenorfiinipitoisuudesta voidaan varmistua. Jos potilas saa jo Buvidal-hoitoa ja aloittaa hoidon CYP3A4:n induktorilla, Buvidal-valmistetta tulee antaa viikoittain ja potilasta on seurattava vieroitusoireiden varalta. Jos potilas taas saa samanaikaisesti Buvidal-valmistetta ja CYP3A4:n induktoria ja lopettaa CYP3A4:n induktorin käytön, häntä on seurattava ylihoidon oireiden varalta.
 - UGT1A1:n inhibiittorit saattavat vaikuttaa systeemiseen buprenorfiinialtistumiseen.
- monoamiinioksidaasin estäjät (MAO-estäjät): Morfiinista saatujen kokemusten perusteella opioidien vaikutukset saattavat voimistua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Buprenorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa lisääntymistoksisuuteen (katso kohta 5.3). Buprenorfiinia pitäisi käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ovat sikiölle aiheuttavia riskejä suuremmat.

Raskauden loppuvaiheessa buprenorfiiniannokset voivat aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneillä vauvoilla jopa lyhytaikaisen käytön jälkeen. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireyhtymän vastasyntyneellä (esim. hypertoniaa,

vastasyntyneen vapinaa, vastasyntyneen kiihtymystä, myoklonusta tai kouristuksia). Oireyhtymä alkaa yleensä vasta useita tunteja tai useita päiviä syntymän jälkeen.

Buprenorfiinin pitkän puoliintumisajan vuoksi on harkittava vastasyntyneen useiden päivien ajan kestävää seuranta syntymän jälkeen, jotta voidaan estää vastasyntyneen lapsen hengityslama tai vieroitusoireyhtymä.

Imetys

Buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon, ja Buvidal-valmistetta on käytettävä varoen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Buprenorfiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa riittävästi tietoja. Buprenorfiinin ei ole todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen eläimillä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Buprenorfiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn silloin, kun sitä annetaan opioidiriippuvaisille potilaille. Buprenorfiini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta tai huimausta tai heikentää ajattelukykyä, erityisesti hoidon induktiovaiheessa ja annoksen säätövaiheessa. Jos valmistetta käytetään yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa, vaikutus on todennäköisesti merkittävämpi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Potilasta tulee varoittaa ajamisesta ja vaarallisten koneiden käytöstä tätä lääkettä käytettäessä, kunnes tiedetään, miten lääke vaikuttaa potilaaseen. Hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen on annettava yksilöllinen suositus.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä buprenorfiinin käytön yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, pahoinvointi, liikkahikoilu, unettomuus, vieroitusoireyhtymä ja kipu.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 3 on lueteltu buprenorfiinin (myös Buvidal-valmisteen) käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset. Käytössä ovat seuraavat termit ja esiintymistiheydet: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3. Haittatapahtumat elinjärjestelmän mukaan				
Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Infektio Influenssa Nielutulehdus Nuha	Injektiokohdan selluliitti	
Veri ja imukudos		Lymfadenopatia		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus Agitaatio Masennus		Hallusinaatiot Euforia

Taulukko 3. Haittatapahtumat elinjärjestelmän mukaan				
Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
		Vihamielisyys Hermostuneisuus Epänormaalit ajatukset Vainoharhaisuus Lääkeriippuvuus		
Hermosto	Päänsärky	Uneliaisuus Huimaus Migreeni Parestesia Pyörtyminen Vapina Hypertonia Puhehäiriöt		
Silmät		Kyynelerityksen häiriö Mydriaasi Mioosi		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Sydän		Sydämentykytys		
Verisuonisto		Vasodilataatio Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä Hengenahdistus Haukottelu Astma Bronkiitti		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ummetus Oksentelu Vatsakipu Ilmavaivat Dyspepsia Suun kuivuminen Ripuli Ruoansulatuskanavan häiriö		
Maksa ja sappi			Alaniiniaminotransferaasi koholla Aspartaattiaminotransferaasi koholla Maksaentsyymit koholla	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina Urtikaria	Makulaarinen ihottuma	Eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Selkäkipu Lihaskipu Lihaskrampit Niskakipu Luukipu		
Munuaiset ja virtsatiet				Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat		Dysmenorrea		

Taulukko 3. Haittatapahtumat elinjärjestelmän mukaan				
Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Liikahikoilu Vieroitusoireyhtymä Kipu	Injektiokohdan kipu Injektiokohdan kutina Injektiokohdan punoitus Injektiokohdan turvotus Injektiokohdan reaktio Injektiokohdan kovettuma Injektiokohdan kyhmy Perifeerinen turvotus Astenia Huonovointisuus Kuume Vilunväristykset Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä Rintakipu	Injektiokohdan tulehdus Injektiokohdan mustelma Injektiokohdan urtikaria	
Tutkimukset		Poikkeava maksan toimintakokeen tulos		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Huimaus toimenpiteen aikana	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Injektiokohdan reaktiot

Kaksoissokkoutetussa vaiheen 3 tehokkuustutkimuksessa injektiokohtaan liittyviä haittavaikutuksia todettiin Buvidal-hoitoryhmässä 36 potilaalla (16,9 %) 213:sta (5 % annetuista injektioista).

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiookohdan kipu (8,9 %), injektiookohdan kutina (6,1 %) ja injektiookohdan punoitus (4,7 %). Injektiokohdan reaktiot olivat kaikki lieviä tai keskivaikeita, ja useimmat tapahtumat olivat ohimeneviä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Keskushermoston lamasta johtuva hengityslama on tärkein hoitoa vaativa oire buprenorfiinin yliannostustapauksissa, sillä se voi johtaa hengityksen pysähtymiseen ja kuolemaan. Liikahikoilu, uneliaisuus, heikkonäköisyys, mioosi, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja/tai puheen häiriöt voivat myös olla merkkejä yliannostuksesta.

Hoito

Yleinen elintoimintoja ylläpitävä hoito tulee aloittaa, mukaan lukien potilaan hengityksen ja sydämen tilan tarkka seuranta. Normaaliin tehohoitoon siirtämisen jälkeen tulee antaa oireenmukaista

hengityslamaan liittyvää hoitoa. On varmistettava, että hengitystiet pysyvät auki ja hengitystä on avustettava tai tarkkailtava. Potilas tulee siirtää paikkaan, jossa täydelliset elvytysvälineet ovat saatavilla. Jos potilas oksentaa, on tärkeää estää oksennuksen joutuminen hengitysteihin. Opioidiantagonistin (esim. naloksoni) antamista suositellaan, vaikka sillä onkin heikompi teho buprenorfiinin aiheuttamien hengitysoireiden kumoamisessa verrattuna sen tehoon puhtaisiin agonistiopioideihin.

Buprenorfiinin pitkä vaikutusaika ja hidas vapautuminen Buvidal-valmisteesta tulee ottaa huomioon, kun päätetään yliannostuksen aiheuttamien vaikutusten kumoamiseen tarvittavan hoidon kestosta (ks. kohta 4.4). Naloksoni saattaa poistua elimistöstä buprenorfiinia nopeammin, jolloin aiemmin hallinnassa olleet buprenorfiinin yliannostuksen oireet saattavat palata.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BC01

Vaikutusmekanismi

Buprenorfiini on osittainen opioidiagonisti/-antagonisti, joka kiinnittyy aivojen μ - (myy) ja κ - (kappa)-opioidireseptoreihin. Sen vaikutus opioidiriippuvuuden ylläpito-hoidossa perustuu sen hitaasti reversiibleihin ominaisuuksiin μ -opioidireseptoreiden suhteen, joka saattaa minimoida opioidiriippuvaisen potilaan aineiden tarpeen pitkään.

Opioidiagonistin kattovaikutus havaittiin kliinistä farmakologiaa selvittävässä tutkimuksessa opioidiriippuvaisilla henkilöillä.

Kliininen teho

Buvidal-valmisteen tehoa ja turvallisuutta opioidiriippuvuuden hoidossa selvitettiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kahdella lumelääkkeellä ja joustavilla annoksilla tehdyssä, aktiivikontrolloidussa avaintutkimuksessa potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea opioidiriippuvuus. Tässä tutkimuksessa 428 potilasta satunnaistettiin jompaankumpaan kahdesta hoitoryhmästä. Buvidal-ryhmän potilaat (n = 213) saivat injektioita viikoittain (16–32 mg) ensimmäisten 12 viikon ajan ja sen jälkeen kuukausittain (64–160 mg) viimeisten 12 viikon ajan. Sen lisäksi he saivat lumelääkettä sisältäneitä resoriblettejä päivittäin koko hoitovaiheen ajan. Kielen alle annosteltavaa buprenorfiini- ja naloksonivalmistetta saaneessa ryhmässä potilaat (n = 215) saivat lumeinjektioita viikoittain ensimmäisten 12 viikon ajan ja sen jälkeen kuukausittain viimeisten 12 viikon ajan. Sen lisäksi he saivat buprenorfiinia ja naloksonia sisältäneitä resoriblettejä koko hoitovaiheen ajan (8–24 mg ensimmäisten 12 viikon ajan ja 8–32 mg viimeisten 12 viikon ajan). Niiden 12 viikon aikana, jolloin injektioita annettiin kuukausittain, molempien ryhmien potilaille voitiin antaa tarvittaessa yksi 8 mg:n viikoittainen Buvidal-lisäannos kuukaudessa. Potilaat kävivät 12 käynnillä viikoittain ensimmäisten 12 viikon ajan ja 6 käynnillä viimeisten 12 viikon ajan (3 sovittua käyntiä kuukausittain ja 3 satunnaisena ajankohtana järjestettyä käyntiä virtsan huumeeseulaa varten). Kullakin käynnillä arvioitiin tehon ja turvallisuuden tulosmuuttajat.

Satunnaistettuja potilaita oli yhteensä 428, ja 69,0 % (147/213) Buvidal-hoitoryhmän potilaista ja 72,6 % (156/215) kielen alle annosteltavaa buprenorfiini- ja naloksonivalmistetta saaneen ryhmän potilaista suoritti 24 viikkoa kestäneen hoitovaiheen loppuun.

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen päätetapahtuma eli yhdenveroisuus niiden virtsanäytteiden keskimääräisessä prosenttiosuudessa, joista ei todettu kiellettyjä opioideja hoitoviikkojen 1–24 aikana Buvidal-ryhmässä kielen alle annosteltavaa buprenorfiini- ja naloksonivalmistetta saaneeseen ryhmään verrattuna (taulukko 4). Toissijaisen päätetapahtuman (kertymäfunktio [CDF] opioidinegatiivisten virtsanäytteiden prosenttiosuudelle hoitoviikoilla 4–24) suhteen osoitettiin Buvidal-valmisteen

paremmuus kielen alle annosteltavaan buprenorfiini- ja naloksonivalmisteeseen nähden (ennalta määritetty testausjärjestys) (taulukko 4).

Taulukko 4. Tehokkuusmuuttajat vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kahdella lumelääkkeellä ja joustavilla annoksilla tehdyssä, aktiivikontrolloidussa avaintutkimuksessa potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea opioidiriippuvuus					
Tehokkuusmuuttaja	Tilasto	Buvidal	SL BPN/NX	Hoitoero (%)^a (95 % CI)	P-arvo
Niiden virtsanäytteiden prosenttiosuus, joista ei todettu kiellettyjä opioideja	N	213	215		
	LS-keskiarvo (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	95 % CI	30,3–40,0	23,5–33,3	-0,1–13,6	
CDF niiden virtsanäytteiden prosenttiosuudelle, joista ei todettu kiellettyjä opioideja viikoilla 4–24	N	213	215		
	Mediaani	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kertymäfunktio, CI = luottamusväli, LS = pienin neliösumma; SE = keskivirhe, SL BPN/NX = kielen alle annosteltava buprenorfiini- ja naloksonivalmiste

^a Ero = Buvidal – SL BPN/NX.

^b P-arvo koski paremmuutta

Buvidal-valmisteella tehtiin pitkäkestoinen, avoin, vaiheen 3 turvallisuustutkimus, jossa viikoittain ja kuukausittain annettava Buvidal-valmistetta käytettiin joustavina annoksina 48 viikon ajan.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 227 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea opioidiriippuvuus. Näistä potilaista 190 siirrettiin kielen alle annosteltavasta buprenorfiinivalmisteesta (naloksonilla tai ilman) Buvidal-valmisteeseen, ja 37 potilasta ei ollut saanut aiemmin buprenorfiinihoitoa. 48 viikkoa kestäneen hoitovaiheen aikana potilaat voitiin siirtää viikoittain annettavista Buvidal-injektioista kuukausittain annettaviin injektioihin tai päinvastoin, ja heidän annostaan voitiin muuttaa (8–32 mg Buvidal-valmistetta viikossa ja 64–160 mg Buvidal-valmistetta kuukaudessa) lääkärin harkinnan mukaan.

Niistä potilaista, joiden hoito vaihdettiin kielen alle annosteltavasta buprenorfiinista Buvidal-valmisteeseen, 78,8 %:lla ei todettu virtsanäytteestä kiellettyjä opioideja lähtötilanteessa ja 84,0 %:lla 48 viikkoa kestäneen hoitovaiheen lopussa. Niistä potilaista, jotka eivät olleet saaneet aiemmin buprenorfiinihoitoa, 0,0 %:lla ei todettu virtsanäytteestä kiellettyjä opioideja lähtötilanteessa ja 63,0 %:lla 48 viikkoa kestäneen hoitovaiheen lopussa. Yhteensä 156 potilasta (68,7 %) suoritti 48 viikkoa kestäneen hoitovaiheen loppuun.

5.2 Farmakokinetiikka

Viikoittain käytetty Buvidal

Imeytyminen

Injektion jälkeen buprenorfiinin pitoisuus plasmassa suurenee huippuunsa (t_{max}) noin 24 tunnin mediaaniajassa. Buvidal-valmisteen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on täydellinen. Vakaan tilan altistustaso saavutetaan neljännen viikkoannoksen kohdalla.

Altistuksen annoksesta riippuvaa suurenemista todetaan annosalueella 8–32 mg.

Jakautuminen

Buprenorfiinin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1 900 l. Buprenorfiini sitoutuu noin 96-prosenttisesti proteiineihin, pääasiassa alfa- ja beetaglobuliiniin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Buprenorfiini metaboloituu oksidatiivisesti 14-N-dealkylaation kautta N-desalkyylibuprenorfiiniksi (kutsutaan myös norbuprenorfiiniksi) sytokromi P450 CYP3A4:n vaikutuksesta sekä kantamolekyylin ja dealkyloituneen metaboliitin glukurokonjugaation kautta. Norbuprenorfiini on μ -opioidiagonisti, jolla on heikko luontainen aktiivisuus.

Buvidal-valmisteen antaminen ihon alle johtaa merkittävästi pienempiin norbuprenorfiinimetaboliitin pitoisuuksiin plasmassa verrattuna kielen alle annosteltavaan buprenorfiiniin ensikierron metabolian puuttumisen vuoksi.

Vapautumisnopeus rajoittaa Buvidal-valmisteen sisältämän buprenorfiinin eliminaatiota, ja terminaalinen puoliintumisaika on 3–5 päivää.

Buprenorfiini eliminoituu glukurokonjugoitujen metaboliittien sappierityksen kautta pääasiallisesti (70 %) ulosteisiin, loppu eliminoituu virtsaan. Buprenorfiinin kokonaispuhdistuma on noin 68 l/h.

Erietyiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Tietoa farmakokineetikasta iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla ei ole saatavana.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta tapahtuvalla eliminoitumisella on suhteellisen vähäinen osuus (\approx 30 %) buprenorfiinin kokonaispuhdistumasta. Munuaisten toimintaan perustuvaa annoksen säätöä ei tarvita, mutta varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Taulukossa 5 on yhteenveto kliinisen tutkimuksen tuloksista. Tutkimuksessa buprenorfiinialtistus määriteltiin terveillä ja eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, joille annettiin buprenorfiinia ja naloksonia 2,0/0,5 mg sisältävä resoribletti.

Taulukko 5. Maksan vajaatoiminnan vaikutus buprenorfiinin farmakokineettisiin parametreihin, kun terveille ja eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville annettiin buprenorfiinia ja naloksonia (2,0/0,5 mg) sisältävää valmistetta kielen alle (muutos suhteessa terveisiin tutkittaviin)			
Farmakokineettinen parametri	Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka A) (n = 9)	Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka B) (n = 8)	Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C) (n = 8)
Buprenorfiini			
C_{max}	1,2-kertainen suurenema	1,1-kertainen suurenema	1,7-kertainen suurenema
AUC _{viimeinen}	Samaa luokkaa kuin verrokkiryhmässä	1,6-kertainen suurenema	2,8-kertainen suurenema

Kaiken kaikkiaan buprenorfiinialtistus plasmassa suureni noin 3-kertaisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä tietoja pediatriasta (alle 18-vuotiaista) potilaista ei ole saatavilla. Simuloiduissa buprenorfiinialtistustiedoissa 16-vuotiailla nuorilla näkyi alemmat C_{max} - ja AUC-arvot verrattuna havaittuihin arvoihin aikuisilla, jotka saivat Buvidalia viikoittain ja kuukausittain.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Buprenorfiinin akuuttia toksisuutta oraalisen ja parenteraalisen (laskimoon, vatsaonteloon) annon jälkeen on selvitetty hiirillä ja rotilla. Haittavaikutukset perustuivat buprenorfiinin tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen.

Buprenorfiinin kudos- ja biokemiallinen toksisuus osoittautui vähäiseksi, kun sitä annettiin beagleille ihon alle kuukauden ajan, reesusapinoille suun kautta kuukauden ajan ja rotille ja paviaaneille lihakseen kuuden kuukauden ajan.

Tutkittaessa teratologiaa ja lisääntymistoksisuutta lihaksensisäisellä annolla rotille ja kaniineille havaittiin, ettei buprenorfiini ole embryotoksinen tai teratogeeninen, eikä sillä ole merkittäviä vaikutuksia vieroitukseen rintamaidosta. Rotilla ei ilmennyt haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen tai lisääntymistoimintaan yleensä.

Rotilla ja koirilla tehdyt krooniset toksisuustutkimukset Buvidal-valmisteessa käytetyllä vehikkelillä eivät viitanneet erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Soijapavun fosfatidyylikoliini
Glyserolidioleaatit
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 ml:n esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa on männän pidike (fluoropolymeeripinnoitettua bromobutyylilikumia), neula (½ tuumaa, 23 G, 12 mm) ja neulansuojus (styreenibutadieenikumia). Esitäytetty ruisku on koottu turvalaitteeseen, joka estää injektion jälkeiset neulanpistot. Turvaruiskun neulansuojus voi sisältää luonnonkumia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita lateksiherkille henkilöille.

Pakkauskoost:

Pakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun, jossa on pidike, neula, neulansuojus, turvalaite ja yksi männän varsi.

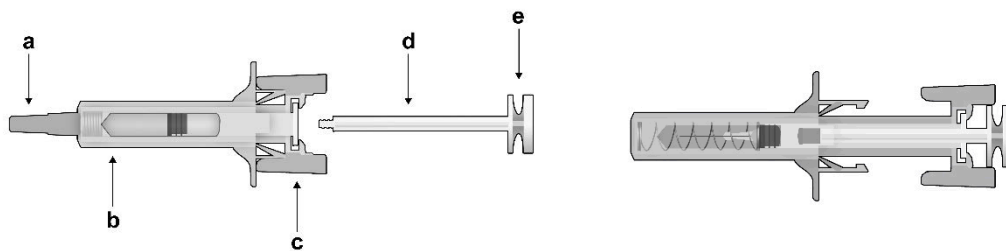
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tärkeää tietoa

- Lääke annetaan ihonalaiskudokseen.
- Lääkkeen antamista verisuoneen, lihakseen ja ihoon tulee välttää.
- Ei saa käyttää, jos turvaruisku on rikkoutunut tai pakkaus on vahingoittunut.
- Ruiskun neulansuojus voi sisältää luonnonkumia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita lateksiherkille henkilöille.
- Käsittele turvaruiskua varoen, jotta et pistä itseäsi vahingossa. Turvaruiskussa on neulanpistoilta suojaava turvalaite, joka aktivoituu, kun injektio on annettu. Älä poista turvaruiskun korkkia ennen kuin olet valmis antamaan injektion. Älä koskaan yritä laittaa korkkia takaisin neulan päälle.
- Hävitä käytetty turvaruisku välittömästi käytön jälkeen. Turvaruiskua ei saa käyttää uudelleen.

Ennen antoa

Turvaruiskun osat:



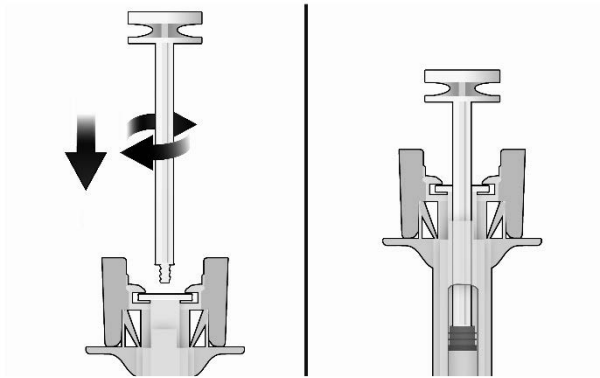
Kuva 1: Turvaruisku: ennen käyttöä
a) neulansuojus, b) ruiskun suojuksen runko-osa, c) ruiskun suojuksen siivekkeet, d) mäntä, e) männän pää

Turvaruisku: Käytön jälkeen
(kun neulan suojamekanismi on aktivoitunut)

Huomaa, että pienin injektoitava määrä näkyy annosikkunassa hädin tuskin, sillä turvalaitteen jousi "peittää" osan lasisesta sylinteristä lähellä neulaa.

Anto (ks. myös kohta 4.2)

- Ota ruisku pahvilaatikosta: tartu ruiskuun ruiskun suojuksen runko-osasta.
- Pitele ruiskua neulansuojuksesta ja työnnä männän varsi männän pidikkeeseen kiertämällä vartta varovasti myötöpäivään, kunnes se on tiukasti paikallaan (ks. kuva 2).

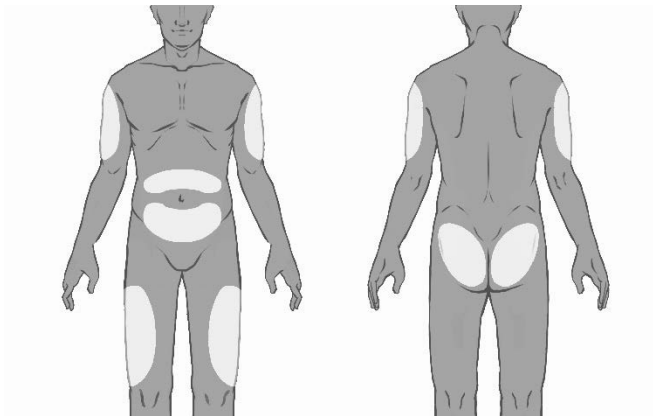


Kuva 2: Ennen

Jälkeen

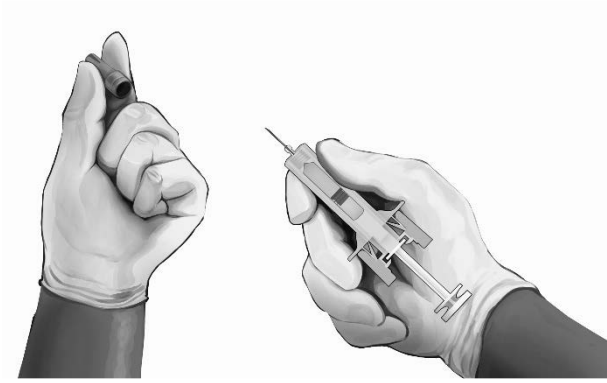
- Tarkasta turvaruisku huolellisesti:
 - Älä käytä turvaruiskua pahvilaatikossa tai ruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
 - Ruiskussa voi näkyä pieni ilmakupla. Se on normaalia.
 - Liuoksen tulee olla kirkasta. Älä käytä turvaruiskua, jos liuos sisältää näkyviä hiukkasia tai on sameaa.

- Valitse injektio kohta. Injektiot tulee antaa pakaralan, reiden, vatsan tai olkapäiden alueelle (ks. kuva 3) injektio kohtaa kierrättäen siten, että samaa kohtaa käytetään uudelleen aikaisintaan 8 viikon kuluttua. Lääkkeen pistämistä vyötärölle tai alle 5 cm:n etäisyydelle navasta tulee välttää.



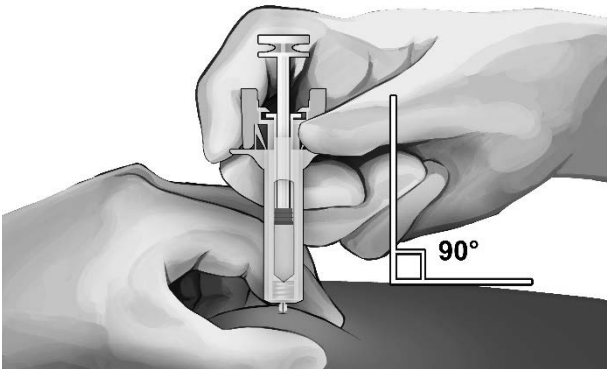
Kuva 3:

- Puhdista kädet ja puhdista injektio kohtaa alkoholipyyhkeellä (ei sisälly pakkaukseen) pyörivällä liikkeellä. Älä koske puhdistettuun alueeseen uudelleen ennen injektion antamista.
- Pitele turvaruiskua ruiskun suojuksen runko-osasta kuvan osoittamalla tavalla (ks. kuva 4) ja vedä neulansuojus varovasti suoraan pois neulan päältä. Hävitä neulansuojus välittömästi (älä koskaan yritä laittaa sitä takaisin neulan päälle). Neulan kärjessä voi näkyä pisara liuosta. Se on normaalia.



Kuva 4:

- Nipistä injektiokohdan iho poimulle peukalon ja etusormen väliin kuvan osoittamalla tavalla (ks. kuva 5).
- Pitele turvaruiskua kuvan osoittamalla tavalla ja työnnä neula tasaisella liikkeellä ihoon noin 90 asteen kulmassa (ks. kuva 5). Työnnä neula ihoon niin pitkälle kuin se menee.



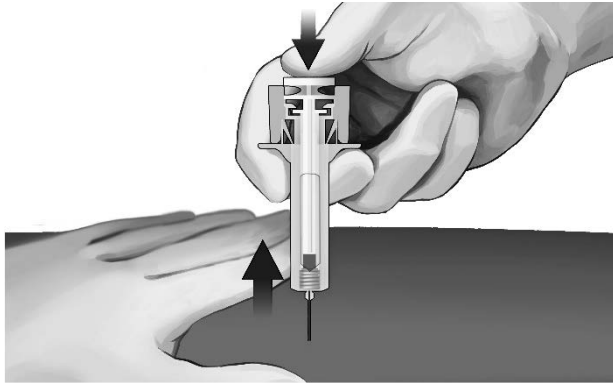
Kuva 5:

- Pitele ruiskua kuvan osoittamalla tavalla (ks. kuva 6) ja paina mäntää hitaasti, kunnes männän pää lukittuu ruiskun suojuksen siivekkeiden väliin ja liuos on kokonaan pistetty.



Kuva 6:

- Vedä neula varovasti pois ihosta. On suositeltavaa pitää mäntä pohjaan painettuna, kun neula vedetään varovasti suoraan pois injektiokohdasta (ks. kuva 7).



Kuva 7:

- Vapauta mäntä hitaasti heti, kun neula on vedetty kokonaan pois ihosta. Ruiskun suojuksen pitäisi nyt automaattisesti siirtyä peittämään neula (ks. kuva 8). Injektiokohdassa voi näkyä hiukan verta. Pyyhi kohta tarpeen mukaan vanulla tai harsotaitoksella.



Kuva 8:

Ruiskun hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Ruotsi
Puhelin: +800 2577 2577

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Buvidal depotinjektioneste, liuos (viikoittain käytettävä)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
20. marraskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buvidal 64 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 96 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 128 mg depotinjektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

64 mg depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 64 mg buprenorfiinia

96 mg depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 96 mg buprenorfiinia

128 mg depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 128 mg buprenorfiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotinjektioneste, liuos.
Kellertävä tai keltainen, kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidiriippuvuuden hoito osana lääketieteellistä, sosiaalista ja psykologista hoitoa. Hoito on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Buvidal-hoitoa saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset. Buprenorfiinin määrääminen ja anto vaativat asianmukaisia varotoimia, kuten potilaan seurantakäyntejä, joilla potilasta seurataan kliinisesti potilaan tarpeiden mukaan. Potilas ei saa viedä valmistetta kotiin eikä ottaa sitä itse.

Ennen hoidon aloittamista huomioon otettavat varotoimet

Jotta vältettäisiin vieroitusoireiden provosoituminen, Buvidal-hoito tulisi aloittaa vasta silloin, kun lieviä tai keskivaikeita vieroitusoireita on selvästi ja objektiivisesti havaittavissa (ks. kohta 4.4). Ennen hoidon aloittamista on tarkasteltava käytetyn opioidin tyyppiä (ts. pitkä- tai lyhytvaikutteinen opioidi), aikaa, joka on kulunut viimeisestä opioidin käyttökerrasta, ja minkä asteista opioidiriippuvuus on.

- Heroiinia tai lyhytvaikutteisia opioideja käyttävillä potilailla ensimmäinen Buvidal-annos annetaan aikaisintaan 6 tunnin kuluttua viimeisestä opioidien käyttökerrasta.
- Metadonia saavilla potilailla metadoniannosta tulee vähentää niin, että se on enintään 30 mg/vrk ennen Buvidal-hoidon aloittamista. Ensimmäinen Buvidal-annos annetaan aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä metadoniannoksesta. Buvidal saattaa provosoida metadonista riippuvaisten potilaiden vieroitusoireita.

Annostus

Hoidon aloitus potilailla, jotka eivät jo saa buprenorfiinia

Jos potilas ei ole aiemmin käyttänyt buprenorfiinia, hänelle tulee antaa 4 mg:n buprenorfiiniannos kielen alle ja häntä tulee tarkkailla tunnin ajan ennen ensimmäisen Buvidal-viikkoannoksen antamista. Näin varmistetaan, että potilas sietää buprenorfiinia.

Suosittelun aloitusannos on 16 mg ja yksi tai kaksi 8 mg:n lisäannosta vähintään 1 vuorokauden välein annettuna. Tavoiteannos on 24 mg tai 32 mg ensimmäisen hoitoviikon aikana. Suositeltu annos toisella hoitoviikolla on ensimmäisen hoitoviikon aikana annettu kokonaisannos.

Kun hoito on aloitettu viikoittain annettavalla Buvidal-valmisteella, kuukausittain annettavaan Buvidal-hoitoon voidaan siirtyä taulukossa 2 annettujen annoksen muunto-ohjeiden mukaisesti ja kun potilaat on stabiloitu viikoittaisella hoidolla (vähintään neljä viikkoa, jos käytännössä mahdollista).

Siirtyminen kielen alle annosteltavasta buprenorfiinista Buvidal-valmisteeseen

Potilaat, jotka ovat saaneet kielen alle annosteltavia buprenorfiinivalmisteita, voidaan siirtää suoraan viikoittain tai kuukausittain annettavaan Buvidal-hoitoon viimeistä päivittäistä kielen alle annettua buprenorfiiniannosta seuraavana päivänä taulukon 1 annossuositusten mukaisesti. Potilaan voimien tarkempaa seuranta suositellaan hoidon vaihtamista seuraavan annosjakson aikana.

Taulukko 1. Tavanomaiset päivittäiset hoitoannokset käytettäessä kielen alle annosteltavaa buprenorfiinia ja suositellut vastaavat viikoittaiset ja kuukausittaiset Buvidal-annokset		
Päivittäin käytettävän, kielen alle annosteltavan buprenorfiinin annos	Viikoittain annettavan Buvidal-valmisteen annos	Kuukausittain annettavan Buvidal-valmisteen annos
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

Milligrammoina laskettu buprenorfiiniannos voi vaihdella kielen alle annosteltavasta valmisteesta riippuen, ja mahdolliset valmistekohtaiset erot on otettava huomioon. Buvidal-valmisteen farmakokineettiset ominaisuudet on kuvattu kohdassa 5.2.

Ylläpitohoito ja annoksen säätäminen

Buvidal-hoitoa voidaan antaa viikoittain tai kuukausittain. Annoksia voidaan suurentaa tai pienentää, ja potilas voidaan siirtää viikoittain käytettävästä valmisteesta kuukausittain käytettävään valmisteeseen tai päinvastoin yksilöllisen tarpeen ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaan taulukossa 2 annettujen suositusten mukaisesti. Potilas voi tarvita tarkempaa seuranta hoidon vaihtamisen jälkeen. Pitkäaikaishoitoa koskevat arviot perustuvat 48 viikon ajalta kertyneisiin tietoihin.

Taulukko 2. Suositellut annosmuutokset siirryttäessä viikoittaisesta annostelusta kuukausittaiseen tai päinvastoin	
Viikoittainen Buvidal-annos	Kuukausittainen Buvidal-annos
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Lisäannokset

Potilaalle saa antaa korkeintaan yhden 8 mg:n suuruisen lisäannoksen Buvidal-valmistetta säännöllisten viikko- tai kuukausiannosten välisellä ylimääräisellä käynnillä, ja tämän tulee perustua yksittäisen potilaan tilapäiseen tarpeeseen. Suurin annos viikossa potilaille, jotka saavat viikoittaista Buvidal-hoitoa, on 32 mg, ja lisäksi yksi 8 mg:n annos. Suurin annos kuukaudessa potilaille, jotka saavat kuukausittaista Buvidal-hoitoa, on 128 mg, ja lisäksi yksi 8 mg:n annos.

Väliin jääneet annokset

Jotta vältetään annosten jääminen väliin, viikkoannoksen voi antaa enintään 2 päivää ennen tavanomaista viikoittaista antoajankohtaa tai enintään 2 päivää sen jälkeen, ja kuukausiannoksen voi antaa enintään viikkoa ennen tavanomaista kuukausittaista antoajankohtaa tai enintään viikon sen jälkeen.

Mikäli annos jää väliin, seuraava annos on annettava niin pian kuin se on käytännössä mahdollista.

Hoidon lopettaminen

Buvidal-hoitoa lopetettaessa valmisteen depot-ominaisuudet ja potilaan mahdolliset vieroitusoireet on otettava huomioon, ks. kohta 4.4. Jos potilaan hoito vaihdetaan kielen alle annosteltavaan buprenorfiiniin, se on tehtävä viikon kuluttua viimeisestä Buvidal-viikkoannoksesta tai kuukauden kuluttua viimeisestä Buvidal-kuukausiannoksesta taulukossa 1 annettujen suositusten mukaisesti.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Buprenorfiinin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole määritetty. Annostuksesta ei voida antaa suosituksia.

Yleisesti ottaen iäkkäille potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, suositellaan samaa annostusta kuin nuoremmille aikuispotilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Iäkkäiden potilaiden munuaisten/maksan toiminta voi kuitenkin olla heikentynyt, joten annoksen säätäminen voi olla tarpeen (ks. Maksan vajaatoiminta ja Munuaisten vajaatoiminta jäljempänä).

Maksan vajaatoiminta

Buprenorfiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Buprenorfiinin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Buprenorfiiniannoksen säätöä ei tarvita potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla munuaisten toiminta on vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Buprenorfiinin turvallisuutta ja tehoa alle 16-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4). Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Buvidal on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan ihon alle. Se annetaan hitaana injektiona kokonaan ihonalaiseen kudokseen kehon eri alueille (pakaraan, reiteen, vatsan alueelle tai olkavarteeseen), joilla on riittävästi ihonalaista kudosta. Kullakin alueella voi olla useita injektiokohtia. Injektiokohtia on kierrätettävä sekä viikoittaisten että kuukausittaisten injektioiden kanssa. Samaa injektiokohtaa käytetään uudelleen aikaisintaan 8 viikon kuluttua viikoittaisen injektioinnin kanssa. Ei ole olemassa kliinisiä tietoja, jotka tukisivat kuukausittaisen injektioinnin antamista samaan kohtaan. Tämä tuskin on turvallisuutta koskeva huolenaihe. Päätöksen uudelleen injektioimisesta samaan kohtaan pitää myös perustua hoitavan lääkärin kliiniseen harkintaan. Potilaalle annettava annos tulee antaa yhtenä kertainjektiona, eikä sitä saa jakaa useampiin injektioihin. Annosta ei saa antaa suoneen (laskimoon), lihakseen tai ihonsisäisesti (ihoon) (ks. kohta 4.4). Anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hengityksen vajaatoiminta

Vaikea maksan vajaatoiminta

Akuutti alkoholismi tai *delirium tremens*

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anto

Buvidal-vahinkoinjektioita on pyrittävä välttämään. Annosta ei saa antaa suoneen (laskimoon), lihakseen tai ihoon.

Verisuoneen, kuten laskimoon, annettu injektio voisi aiheuttaa vakavaa vahinkoa, koska Buvidal muodostaa kiinteän massan joutuessaan kosketuksiin elimistön nesteiden kanssa. Tämä voisi aiheuttaa verisuonivaurion tai -tukoksen tai tromboembolisia tapahtumia.

Väärinkäytön ja viihdekäytön riskin minimoimiseksi lääkärin tulee noudattaa asianmukaisia varotoimia buprenorfiinia määrätessään ja annostellessaan. Terveystieteiden ammattilaisen on annettava Buvidal suoraan potilaalle. Potilas ei saa viedä valmistetta kotiin eikä ottaa sitä itse. Potilasta on seurattava hoidon aikana depot-valmisteen poistoyritysten varalta.

Depot-ominaisuudet

Tämän valmisteen depot-ominaisuudet on otettava huomioon hoidon aikana ja myös hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Etenkin potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkevalmisteita ja/tai joilla on samanaikaisia sairauksia, on seurattava buprenorfiinipitoisuuksien suurenemisesta tai pienenemisestä johtuvien toksisuuden tai yliannostuksen merkkien ja oireiden sekä vieroitusoireiden varalta.

Tietoa farmakokineettisistä ominaisuuksista on kohdassa 5.2 ja tietoa hoidon lopettamisesta kohdassa 4.2.

Hengityslama

Useita hengityslamasta johtuneita kuolemantapauksia on raportoitu, erityisesti kun buprenorfiinia on käytetty yhdessä bentsodiatsepiinien kanssa (ks. kohta 4.5), tai kun buprenorfiinia on käytetty ohjeiden vastaisesti. Kuolemantapauksia on myös raportoitu liittyen buprenorfiinin samanaikaiseen käyttöön muiden lamaavien aineiden, kuten alkoholin, gabapentinioidien (kuten pregabaliinin ja gabapentiinin) (ks. kohta 4.5) tai muiden opioidien kanssa.

Buprenorfiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on hengityksen vajaatoimintaa (esim. keuhkohtaumatauti, astma, cor pulmonale, heikentynyt hengityskapasiteetti, hypoksia, hyperkapnia, aiempi hengityslama tai kyfoskolioosi).

Buprenorfiini saattaa aiheuttaa vaikean ja mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman lapsilla ja muilla kuin opioideista riippuvaisilla henkilöillä, jos sitä joutuu vahingossa tai tarkoituksella heidän elimistönsä.

Keskushermoston lamaantuminen

Buprenorfiini voi aiheuttaa uneliaisuutta, erityisesti jos sitä otetaan yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kuten bentsodiatsepiinien, rauhoittavien aineiden, sedatiivien, gabapentinioidien tai unilääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

Riippuvuus

Buprenorfiini on osittainen myy-opiaattireseptorien agonisti, ja sen jatkuva käyttö voi saada aikaan opioidiriippuvuuden.

Hepatiitti ja maksasairaudet

Ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa tehdä lähtötilanteen maksan toimintakokeet ja dokumentoida mahdollinen virushepatiitti. Potilailla, joilla on viruksen aiheuttama maksatulehdus, joilla on käytössään samanaikaisia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) ja/tai joiden maksan toiminta on heikentynyt, maksavaurion vaara on suurentunut. Maksan toiminnan säännöllinen seuranta on suositeltavaa.

Opioidiriippuvaisilla potilailla on raportoitu akuutteja maksavaurioita sekä kliinisissä tutkimuksissa että buprenorfiinia sisältävien lääkevalmisteiden markkinoilletulon jälkeisissä haittavaikutusraporteissa. Raportoidut poikkeavuudet vaihtelevat ohimenevästä, oireettomasta maksan transaminaasiarvojen kohoamisesta sytolyyttistä hepatiittia, maksan toimintahäiriötä, maksanekroosia, hepatorenaalista oireyhtymää, hepaattista enkefalopatiaa ja kuolemaa koskeviin tapauksertomuksiin. Monissa tapauksissa saattaa aiemmalla maksaentsyymien poikkeamalla, geneettisellä sairaudella, B- tai C-hepatiittivirusinfektiolla, alkoholin väärinkäytöllä, anoreksialla, muiden mahdollisesti maksatoksisien lääkeaineiden käytöllä tai käytössä olevalla pistettävällä aineella olla kausaalinen tai edesauttava rooli. Nämä taustatekijät tulee ottaa huomioon ennen buprenorfiinin määräämistä sekä hoidon aikana. Maksasairautta epäiltäessä tarvitaan biologisia ja etiologisia lisäselvityksiä. Löydöksistä riippuen Buvidal-hoito voidaan joutua keskeyttämään. Seurannan jatkaminen viikoittaista ja kuukausittaista hoitajaksoa pidempään voi olla tarpeen. Jos hoitoa jatketaan, maksan toimintaa tulee seurata tarkasti.

Opioidivieroitusoireyhtymän provosoiminen

Buprenorfiinihoitoa aloitettaessa on tärkeää ottaa huomioon, että buprenorfiini on osittainen agonisti. Buprenorfiinivalmisteet ovat provosoineet vieroitusoireita opioidiriippuvaisilla potilailla, kun niitä on annettu ennen kuin äskettäisen opioidien käytön tai väärinkäytön aiheuttamat agonistivaikutukset ovat hävinneet. Jotta vältettäisiin vieroitusoireiden provosoituminen, induktiohoito tulisi aloittaa vasta silloin, kun lieviä tai keskivaikeita vieroitusoireita on objektiivisesti havaittavissa (ks. kohta 4.2). Hoidon keskeyttäminen voi aiheuttaa viiveellä ilmaantuvan vieroitusoireyhtymän.

Maksan vajaatoiminta

Buprenorfiini metaboloituu suuressa määrin maksassa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata buprenorfiinipitoisuuksien suurenemisen aiheuttamien opioidivieroitusoireiden ja toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta. Buprenorfiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti hoidon aikana. Buprenorfiinin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Buprenorfiinin metaboliitit kertyvät potilaisiin, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ks. kohdat 4.2 ja 5.2.

QT-ajan pidentyminen

Varovaisuutta on noudatettava, jos Buvidal-valmistetta annetaan samanaikaisesti muiden QT-väliä pidentävien lääkkeiden kanssa ja potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt pitkä QT -oireyhtymää tai muita QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä.

Akuutin kivun hoito

Akuutin kivun hoito jatkuvan Buvidal-hoidon aikana voi vaatia yhdistelmähoitoa opioideilla, joiden affiniteetti myy-opioidireseptoreihin on suuri (esim. fentanyl), muilla kuin opioidikipuläkkeillä ja paikallisanestesiolla. Suun kautta tai laskimoon annettavien lyhytvaikutteisten opioidikipuläkkeiden

(välittömästi vapautuva morfiini, oksikodoni tai fentanyyli) titraaminen halutulle analgeettiselle tasolle voi vaatia suurempia annoksia, jos potilas saa Buvidal-hoitoa. Potilaita on seurattava hoidon aikana.

Käyttö lapsille ja nuorille

Buprenorfiinin turvallisuutta ja tehoa alle 16-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2). Johtuen tietojen puutteesta nuorten kohdalla (16–17-vuotiaat), tämän ikäryhmän potilaita tulisi seurata tarkasti hoidon aikana.

Luokkavaikutukset

Opioidit saattavat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota.

Opioidit saattavat lisätä aivo-selkäydinnesteen painetta, mikä saattaa aiheuttaa kohtauksia. Siksi opioideja on käytettävä varoen potilailla, joilla on pään vamma, kallonsisäisiä leesioita, muita aivo-selkäydinnesteen paineen kohoamista aiheuttavia tiloja tai joilla on ollut aikaisempia kouristuskohtauksia.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa opioideja potilaille, joilla on hypotensio, eturauhasen liikakasvu tai virtsaputken ahtauma.

Opioidien aiheuttama mioosi, tajunnan tason muutokset tai kipuaistimuksen muutokset taudin oireina saattavat haitata potilaan arviointia tai vaikeuttaa diagnoosin tekemistä tai samanaikaisen sairauden kliinisen kulun seurantaa.

Opioideja on käytettävä varoen, jos potilaalla on myksedeema, kilpirauhasen vajaatoimintaa tai lisämunaiskuoren vajaatoimintaa (esimerkiksi Addisonin tauti).

Opioidien on todettu kohottavan sapenjohtinten painetta, ja niitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on sappiteiden toimintahäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Buvidal-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Buprenorfiinia tulee käyttää varoen samanaikaisesti seuraavien aineiden kanssa:

- bentsodiatsepiinit: Tämä yhdistelmä saattaa johtaa kuolemaan keskushermostoperäisen hengityslaman seurauksena. Annoksia tulee siksi valvoa tarkasti, ja tätä yhdistelmää tulee välttää, jos väärinkäytön riski on olemassa. Potilaita tulee varoittaa siitä, että on äärimmäisen vaarallista ottaa itsehoitona lääkemääräysten ulkopuolisia bentsodiatsepiinejä samanaikaisesti tämän valmisteiden kanssa, ja heitä tulee kehottaa käyttämään bentsodiatsepiinejä samanaikaisesti tämän lääkevalmisteiden kanssa ainoastaan lääkärin määräämänä (ks. kohta 4.4).
- gabapentinoideit: Tämä yhdistelmä saattaa johtaa kuolemaan hengityslaman seurauksena. Annoksia tulee siksi valvoa tarkasti, ja tätä yhdistelmää tulee välttää, jos väärinkäytön riski on olemassa. Potilaita tulee kehottaa käyttämään gabapentinoideja (kuten pregabaliinia ja gabapentiinia) samanaikaisesti tämän lääkevalmisteiden kanssa ainoastaan lääkärin määräämänä (ks. kohta 4.4).
- alkoholi juomat tai alkoholia sisältävät lääkkeet, sillä alkoholi vahvistaa buprenorfiinin sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.7).
- muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet: muut opioidijohdannaiset (esim. metadoni, analgeetit ja antitussiiivit), eräät masennuslääkkeet, sedatiiviset H₁-reseptoriantagonistit, barbituraatit, muut anksiolyytit kuin bentsodiatsepiinit, psykoosilääkkeet, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat keskushermostolamaa. Vireystilan lasku saattaa heikentää vaarallisesti ajokykyä ja kykyä käyttää koneita (ks. kohta 4.7).
- opioidikipulälääkkeet: Riittävää kivunlievitystä saattaa olla vaikea saada aikaan annettaessa vahvaa opioidiagonistia potilaille, jotka saavat buprenorfiinia. Siksi vahvan agonistin käyttöön liittyy yliannostuksen mahdollisuus, etenkin, jos yritetään toipua buprenorfiinin osittaisesta agonistivaikutuksesta tai jos buprenorfiinin pitoisuudet plasmassa ovat laskussa (ks. kohta 4.4).

- naltreksoni ja nalmefeeni: Nämä ovat opioidiantagonisteja, jotka saattavat estää buprenorfiinin farmakologiset vaikutukset. Naltreksoni voi provosoida äkillisiä, pitkittyneitä ja voimakkaita vieroitusoireita opioidiriippuvaisilla potilailla, jotka saavat parhaillaan buprenorfiinihoitoa. Naltreksonihoitoa saavilla potilailla naltreksoni saattaa estää buprenorfiinin annolla tavoiteltavat hoitovaikutukset.
- Buprenorfiini metaboloituu norbuprenorfiiniksi pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Vaikutuksia buprenorfiinialtistukseen Buvidal-hoitoa saavilla potilailla ei ole tutkittu. Yhteisvaikutuksia samanaikaisesti annettujen induktorien tai inhibiittorien kanssa on selvitetty tutkimuksissa, joissa käytettiin transmukosaalista ja transdermaalista buprenorfiinia. Buprenorfiini metaboloituu myös buprenorfiini-3 β -glukuronidiksi UGT1A1:n vaikutuksesta.
 - CYP3A4:n inhibiittorit: saattavat estää buprenorfiinin metaboliaa, mikä johtaa buprenorfiinin ja norbuprenorfiinin suurentuneisiin C_{max}- ja AUC-arvoihin. Ensikierron vaikutukset eivät koske Buvidal-valmistetta, ja CYP3A4:n inhibiittoreilla (esim. proteaasinestäjillä kuten ritonaviirilla, nelfinaviirilla ja indinaviirilla, tai atsolisieniläkkeillä kuten ketokonatsolilla ja itrakonatsolilla, tai makrolidiantibiooteilla) odotetaan olevan vähemmän vaikutuksia buprenorfiinin metaboliaan, jos niitä käytetään samanaikaisesti Buvidal-valmisteen kanssa verrattuna tilanteeseen, jossa niitä käytetään samanaikaisesti kielen alle annosteltavan buprenorfiinin kanssa. Seuranta voi olla tarpeen siirryttäessä kielen alle annosteltavasta buprenorfiinista Buvidal-hoitoon, jotta plasman riittävästä buprenorfiinipitoisuudesta voidaan varmistua. Jos potilas saa jo Buvidal-hoitoa ja aloittaa hoidon CYP3A4:n inhibiittorilla, Buvidal-valmistetta tulee antaa viikoittain ja potilasta on seurattava ylihoidon merkkien ja oireiden varalta. Jos potilas taas saa samanaikaisesti Buvidal-valmistetta ja CYP3A4:n inhibiittoria ja lopettaa CYP3A4:n inhibiittorin käytön, häntä on seurattava vieroitusoireiden varalta.
 - CYP3A4:n induktorit: voivat *indusoida buprenorfiinin metaboliaa, mikä johtaa alentuneisiin buprenorfiiniarvoihin*. Ensikierron vaikutukset eivät koske Buvidal-valmistetta, ja CYP3A4:n induktoreilla (esim. fenobarbitaalilla, karbamatsepiinilla, fenytoiinilla tai rifampisiinilla) odotetaan olevan vähemmän vaikutuksia buprenorfiinin metaboliaan, jos niitä käytetään samanaikaisesti Buvidal-valmisteen kanssa verrattuna tilanteeseen, jossa niitä käytetään samanaikaisesti kielen alle annosteltavan buprenorfiinin kanssa. Seuranta voi olla tarpeen siirryttäessä kielen alle annosteltavasta buprenorfiinista Buvidal-hoitoon, jotta plasman riittävästä buprenorfiinipitoisuudesta voidaan varmistua. Jos potilas saa jo Buvidal-hoitoa ja aloittaa hoidon CYP3A4:n induktorilla, Buvidal-valmistetta tulee antaa viikoittain ja potilasta on seurattava vieroitusoireiden varalta. Jos potilas taas saa samanaikaisesti Buvidal-valmistetta ja CYP3A4:n induktoria ja lopettaa CYP3A4:n induktorin käytön, häntä on seurattava ylihoidon oireiden varalta.
 - UGT1A1:n inhibiittorit saattavat vaikuttaa systeemiseen buprenorfiinialtistumiseen.
- monoamiinioksidaasin estäjät (MAO-estäjät): Morfiinista saatujen kokemusten perusteella opioidien vaikutukset saattavat voimistua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Buprenorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa lisääntymistoksisuuteen (katso kohta 5.3). Buprenorfiinia pitäisi käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ovat sikiölle aiheuttavia riskejä suuremmat.

Raskauden loppuvaiheessa buprenorfiiniannokset voivat aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneillä vauvoilla jopa lyhytaikaisen käytön jälkeen. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireyhtymän vastasyntyneellä (esim. hypertoniaa, vastasyntyneen vapinaa, vastasyntyneen kiihtymystä, myoklonusta tai kouristuksia). Oireyhtymä alkaa yleensä vasta useita tunteja tai useita päiviä syntymän jälkeen.

Buprenorfiinin pitkän puoliintumisajan vuoksi on harkittava vastasyntyneen useiden päivien ajan kestävää seurantaa syntymän jälkeen, jotta voidaan estää vastasyntyneen lapsen hengityslama tai vieroitusoireyhtymä.

Imetys

Buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon, ja Buvidal-valmistetta on käytettävä varoen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Buprenorfiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa riittävästi tietoja. Buprenorfiinin ei ole todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen eläimillä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Buprenorfiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn silloin, kun sitä annetaan opioidiriippuvaisille potilaille. Buprenorfiini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta tai huimausta tai heikentää ajattelukykyä, erityisesti hoidon induktiovaiheessa ja annoksen säätövaiheessa. Jos valmistetta käytetään yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa, vaikutus on todennäköisesti merkittävämpi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Potilasta tulee varoittaa ajamisesta ja vaarallisten koneiden käytöstä tätä lääkettä käytettäessä, kunnes tiedetään, miten lääke vaikuttaa potilaaseen. Hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen on annettava yksilöllinen suositus.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä buprenorfiinin käytön yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, pahoinvointi, liikkahikoilu, unettomuus, vieroitusoireyhtymä ja kipu.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 3 on lueteltu buprenorfiinin (myös Buvidal-valmisteen) käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset. Käytössä ovat seuraavat termit ja esiintymistiheydet: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3. Haittatapahtumat elinjärjestelmän mukaan				
Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Infektio Influenssa Nielutulehdus Nuha	Injektiokohdan selluliitti	
Veri ja imukudos		Lymfadenopatia		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus Agitaatio Masennus Vihamielisyys Hermostuneisuus Epänormaalit ajatukset Vainoharhaisuus Lääkeriippuvuus		Hallusinaatiot Euforia
Hermosto	Päänsärky	Uneliaisuus Huimaus		

Taulukko 3. Haittatapahtumat elinjärjestelmän mukaan				
Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
		Migreeni Parestesia Pyörtyminen Vapina Hypertonია Puhehäiriöt		
Silmät		Kyynelerityksen häiriö Mydriaasi Mioosi		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Sydän		Sydämentykytys		
Verisuonisto		Vasodilataatio Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä Hengenahdistus Haukottelu Astma Bronkiitti		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ummetus Oksentelu Vatsakipu Ilmavaivat Dyspepsia Suun kuivuminen Ripuli Ruuansulatuskanavan häiriö		
Maksa ja sappi			Alaniniamino- transferaasi koholla Aspartaattiami- notransferaasi koholla Maksaentsyymit koholla	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina Urtikaria	Makulaarinen ihottuma	Eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Selkäkipu Lihaskipu Lihaskrampit Niskakipu Luukipu		
Munuaiset ja virtsatiet				Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat		Dysmenorrea		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Liikahikoilu Vieroitusoireyhtymä Kipu	Injektiokohdan kipu Injektiokohdan kutina Injektiokohdan punoitus Injektiokohdan turvotus Injektiokohdan reaktio	Injektiokohdan tulehdus Injektiokohdan mustelma Injektiokohdan urtikaria	

Taulukko 3. Haittatapahtumat elinjärjestelmän mukaan				
Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
		Injektiokohdan kovettuma Injektiokohdan kyhmy Perifeerinen turvotus Astenia Huonovointisuus Kuume Vilunväristykset Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä Rintakipu		
Tutkimukset		Poikkeava maksan toimintakokeen tulos		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Huimaus toimenpiteen aikana	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Injektiokohdan reaktiot

Kaksoissokkoutetussa vaiheen 3 tehokkuustutkimuksessa injektiokohtaan liittyviä haittavaikutuksia todettiin Buvidal-hoitoryhmässä 36 potilaalla (16,9 %) 213:sta (5 % annetuista injektioista). Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (8,9 %), injektiokohdan kutina (6,1 %) ja injektiokohdan punoitus (4,7 %). Injektiokohdan reaktiot olivat kaikki lieviä tai keskivaikeita, ja useimmat tapahtumat olivat ohimeneviä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Keskushermoston lamasta johtuva hengityslama on tärkein hoitoa vaativa oire buprenorfiinin yliannostustapauksissa, sillä se voi johtaa hengityksen pysähtymiseen ja kuolemaan. Liikahikoilu, uneliaisuus, heikkonäköisyys, mioosi, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja/tai puheen häiriöt voivat myös olla merkkejä yliannostuksesta.

Hoito

Yleinen elintoimintoja ylläpitävä hoito tulee aloittaa, mukaan lukien potilaan hengityksen ja sydämen tilan tarkka seuranta. Normaaliin tehohoitoon siirtämisen jälkeen tulee antaa oireenmukaista hengityslamaan liittyvää hoitoa. On varmistettava, että hengitystiet pysyvät auki ja hengitystä on avustettava tai tarkkailtava. Potilas tulee siirtää paikkaan, jossa täydelliset elvytysvälineet ovat saatavilla. Jos potilas oksentaa, on tärkeää estää oksennuksen joutuminen hengitysteihin. Opioidiantagonistin (esim. naloksoni) antamista suositellaan, vaikka sillä onkin heikompi teho buprenorfiinin aiheuttamien hengitysoireiden kumoamisessa verrattuna sen tehoon puhtaisiin agonistiopioideihin.

Buprenorfiinin pitkä vaikutusaika ja hidas vapautuminen Buvidal-valmisteesta tulee ottaa huomioon, kun päätetään yliannostuksen aiheuttamien vaikutusten kumoamiseen tarvittavan hoidon kestosta (ks. kohta 4.4). Naloksoni saattaa poistua elimistöstä buprenorfiinia nopeammin, jolloin aiemmin hallinnassa olleet buprenorfiinin yliannostuksen oireet saattavat palata.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BC01

Vaikutusmekanismi

Buprenorfiini on osittainen opioididiagonisti/-antagonisti, joka kiinnittyy aivojen μ - (myy) ja κ - (kappa)-opioidireseptoreihin. Sen vaikutus opioidiriippuvuuden ylläpito-hoidossa perustuu sen hitaasti reversiibeleihin ominaisuuksiin μ -opioidireseptoreiden suhteen, joka saattaa minimoida opioidiriippuvaisen potilaan aineiden tarpeen pitkään.

Opioididiagonistin kattovaikutus havaittiin kliinistä farmakologiaa selvittävässä tutkimuksessa opioidiriippuvaisilla henkilöillä.

Kliininen teho

Buvidal-valmisteen tehoa ja turvallisuutta opioidiriippuvuuden hoidossa selvitettiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kahdella lumelääkkeellä ja joustavilla annoksilla tehdyssä, aktiivikontrolloidussa avaintutkimuksessa potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea opioidiriippuvuus. Tässä tutkimuksessa 428 potilasta satunnaistettiin jompaankumpaan kahdesta hoitoryhmästä. Buvidal-ryhmän potilaat (n = 213) saivat injektioita viikoittain (16–32 mg) ensimmäisten 12 viikon ajan ja sen jälkeen kuukausittain (64–160 mg) viimeisten 12 viikon ajan. Sen lisäksi he saivat lumelääkettä sisältäneitä resoriblettejä päivittäin koko hoitovaiheen ajan. Kielen alle annosteltavaa buprenorfiini- ja naloksonivalmistetta saaneessa ryhmässä potilaat (n = 215) saivat lumeinjektioita viikoittain ensimmäisten 12 viikon ajan ja sen jälkeen kuukausittain viimeisten 12 viikon ajan. Sen lisäksi he saivat buprenorfiinia ja naloksonia sisältäneitä resoriblettejä koko hoitovaiheen ajan (8–24 mg ensimmäisten 12 viikon ajan ja 8–32 mg viimeisten 12 viikon ajan). Niiden 12 viikon aikana, jolloin injektioita annettiin kuukausittain, molempien ryhmien potilaille voitiin antaa tarvittaessa yksi 8 mg:n viikoittainen Buvidal-lisäannos kuukaudessa. Potilaat kävivät 12 käynnillä viikoittain ensimmäisten 12 viikon ajan ja 6 käynnillä viimeisten 12 viikon ajan (3 sovittua käyntiä kuukausittain ja 3 satunnaisena ajankohtana järjestettyä käyntiä virtsan huumeeseulaa varten). Kullakin käynnillä arvioitiin tehon ja turvallisuuden tulosmuuttajat.

Satunnaistettuja potilaita oli yhteensä 428, ja 69,0 % (147/213) Buvidal-hoitoryhmän potilaista ja 72,6 % (156/215) kielen alle annosteltavaa buprenorfiini- ja naloksonivalmistetta saaneen ryhmän potilaista suoritti 24 viikkoa kestäneen hoitovaiheen loppuun.

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen päätetapahtuma eli yhdenveroisuus niiden virtsanäytteiden keskimääräisessä prosenttiosuudessa, joista ei todettu kiellettyjä opioideja hoitoviikkojen 1–24 aikana Buvidal-ryhmässä kielen alle annosteltavaa buprenorfiini- ja naloksonivalmistetta saaneeseen ryhmään verrattuna (taulukko 4).

Toissijaisen päätetapahtuman (kertymäfunktio (CDF) opioidinegatiivisten virtsanäytteiden prosenttiosuudelle hoitoviikoilla 4–24) suhteen osoitettiin Buvidal-valmisteen paremmuus kielen alle annosteltavaan buprenorfiini- ja naloksonivalmisteseen nähden (ennalta määritetty testausjärjestys) (taulukko 4).

Taulukko 4. Tehokkuusmuuttajat vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kahdella lumelääkkeellä ja joustavilla annoksilla tehdyssä, aktiivikontrolloidussa avaintutkimuksessa potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea opioidiriippuvuus					
Tehokkuusmuuttaja	Tilasto	Buvidal	SL BPN/NX	Hoitoero (%)^a (95 % CI)	P-arvo
CDF niiden virtsanäytteiden prosenttiosuudelle, joista ei todettu kiellettyjä opioideja	N	213	215		
	LS-keskiarvo (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	95 % CI	30,3–40,0	23,5–33,3	-0,1–13,6	
Niiden virtsanäytteiden prosenttiosuuden CDF, joista ei todettu kiellettyjä opioideja viikoilla 4–24	N	213	215		
	Mediaani	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kertymäfunktio, CI = luottamusväli, LS = pienin neliösumma; SE = keskivirhe, SL BPN/NX = kielen alle annosteltava buprenorfiini- ja naloksonivalmiste

^a Ero = Buvidal – SL BPN/NX.

^b P-arvo koski paremmuutta

Buvidal-valmisteella tehtiin pitkäkestoinen, avoin, vaiheen 3 turvallisuustutkimus, jossa viikoittain ja kuukausittain annettava Buvidal-valmistetta käytettiin joustavina annoksina 48 viikon ajan. Tutkimukseen otettiin yhteensä 227 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea opioidiriippuvuus. Näistä potilaista 190 siirrettiin kielen alle annosteltavasta buprenorfiinivalmisteesta (naloksonilla tai ilman) Buvidal-valmisteseen, ja 37 potilasta ei ollut saanut aiemmin buprenorfiinihoitoa. 48 viikkoa kestäneen hoitovaiheen aikana potilaat voitiin siirtää viikoittain annettavista Buvidal-injektioista kuukausittain annettaviin injektioihin tai päivittäin, ja heidän annostaan voitiin muuttaa (8–32 mg Buvidal-valmistetta viikossa ja 64–160 mg Buvidal-valmistetta kuukaudessa) lääkärin harkinnan mukaan.

Niistä potilaista, joiden hoito vaihdettiin kielen alle annosteltavasta buprenorfiinista Buvidal-valmisteseen, 78,8 %:lla ei todettu virtsanäytteestä kiellettyjä opioideja lähtötilanteessa ja 84,0 %:lla 48 viikkoa kestäneen hoitovaiheen lopussa. Niistä potilaista, jotka eivät olleet saaneet aiemmin buprenorfiinihoitoa, 0,0 %:lla ei todettu virtsanäytteestä kiellettyjä opioideja lähtötilanteessa ja 63,0 %:lla 48 viikkoa kestäneen hoitovaiheen lopussa. Yhteensä 156 potilasta (68,7 %) suoritti 48 viikkoa kestäneen hoitovaiheen loppuun.

5.2 Farmakokinetiikka

Kuukausittain käytetty Buvidal

Imeytyminen

Injektion jälkeen buprenorfiinin pitoisuus plasmassa suurenee huippuunsa (t_{max}) 6–10 tunnin mediaaniajassa. Buvidal-valmisteen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on täydellinen. Vakaan tilan altistustaso saavutetaan neljännen kuukausiannoksen kohdalla.

Altistuksen annoksesta riippuvaa suurenemista todetaan annosalueella 64–128 mg.

Jakautuminen

Buprenorfiinin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1 900 l. Buprenorfiini sitoutuu noin 96-prosenttisesti proteiineihin, pääasiassa alfa- ja beetaglobuliiniin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Buprenorfiini metaboloituu oksidatiivisesti 14-N-dealkylaation kautta N-desalkyylibuprenorfiiniksi (kutsutaan myös norbuprenorfiiniksi) sytokromi P450 CYP3A4:n vaikutuksesta sekä kantamolekyylin ja dealkyloituneen metaboliitin glukurokonjugaation kautta. Norbuprenorfiini on μ -opioidiagonisti, jolla on heikko luontainen aktiivisuus.

Buvidal-valmisteiden antaminen ihon alle johtaa merkittävästi pienempiin norbuprenorfiinimetaboliitin pitoisuuksiin plasmassa verrattuna kielen alle annosteltavaan buprenorfiiniin ensikierron metabolian puuttumisen vuoksi.

Vapautumisnopeus rajoittaa Buvidal-valmisteiden sisältämän buprenorfiinin eliminaatiota, ja terminaalinen puoliintumisaika on 19–25 päivää.

Buprenorfiini eliminoituu glukurokonjugoitujen metaboliittien sappierityksen kautta pääasiallisesti (70 %) ulosteisiin, loppu eliminoituu virtsaan. Buprenorfiinin kokonaispuhdistuma on noin 68 l/h.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Tietoa farmakokineetikasta iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla ei ole saatavana.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta tapahtuvalla eliminoitumisella on suhteellisen vähäinen osuus ($\approx 30\%$) buprenorfiinin kokonaispuhdistumasta. Munuaisten toimintaan perustuvaa annoksen säätöä ei tarvita, mutta varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Taulukossa 5 on yhteenveto kliinisen tutkimuksen tuloksista. Tutkimuksessa buprenorfiinialtistus määriteltiin terveillä ja eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, joille annettiin buprenorfiinia ja naloksonia 2,0/0,5 mg sisältävä resoribletti.

Taulukko 5. Maksan vajaatoiminnan vaikutus buprenorfiinin farmakokineettisiin parametreihin, kun terveille ja eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville annettiin buprenorfiinia ja naloksonia (2,0/0,5 mg) sisältävää valmistetta kielen alle (muutos suhteessa terveisiin tutkittaviin)			
Farmakokineettinen parametri	Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka A) (n = 9)	Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka B) (n = 8)	Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C) (n = 8)
Buprenorfiini			
C_{\max}	1,2-kertainen suurenema	1,1-kertainen suurenema	1,7-kertainen suurenema
AUC _{viimeinen}	Samaa luokkaa kuin verrokiryhmässä	1,6-kertainen suurenema	2,8-kertainen suurenema

Kaiken kaikkiaan buprenorfiinialtistus plasmassa suureni noin 3-kertaisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettisiä tietoja pediatriisista (alle 18-vuotiaista) potilaista ei ole saatavilla. Simuloiduissa buprenorfiinialtistustiedoissa 16-vuotiailla nuorilla näkyi alemmat C_{\max} - ja AUC-arvot verrattuna havaittuihin arvoihin aikuisilla, jotka saivat Buvidalia viikoittain ja kuukausittain.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Buprenorfiinin akuuttia toksisuutta oraalisen ja parenteraalisen (laskimoon, vatsaonteloon) annon jälkeen on selvitetty hiirillä ja rotilla. Haittavaikutukset perustuivat buprenorfiinin tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen.

Buprenorfiinin kudos- ja biokemiallinen toksisuus osoittautui vähäiseksi, kun sitä annettiin beagleille ihon alle kuukauden ajan, reesusapinoille suun kautta kuukauden ajan ja rotille ja paviaaneille lihakseen kuuden kuukauden ajan.

Tutkittaessa teratologiaa ja lisääntymistoksisuutta lihaksensisäisellä annolla rotille ja kaniineille havaittiin, ettei buprenorfiini ole embryotoksinen tai teratogeeninen, eikä sillä ole merkittäviä vaikutuksia vieroitukseen rintamaidosta. Rotilla ei ilmennyt haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen tai lisääntymistoimintaan yleensä.

Rotilla ja koirilla tehdyt krooniset toksisuustutkimukset Buvidal-valmisteessa käytetyllä vehikkelillä eivät viitanneet erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg:

Soijapavun fosfatidyylikoliini
Glyserolidioleaatit
N-metyylipyrrolidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto-aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 ml:n esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa on männän pidike (fluoropolymeeripinnoitteista bromobutylikumia), neula (½ tuumaa, 23 G, 12 mm) ja neulansuojus (styreenibutadieenikumia). Esitäytetty ruisku on koottu turvalaitteeseen, joka estää injektion jälkeiset neulanpistot. Turvaruiskun neulansuojus voi sisältää luonnonkumia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita lateksiherkille henkilöille.

Pakkauskoost:

Pakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun, jossa on pidike, neula, neulansuojus, turvalaite ja yksi männän varsi.

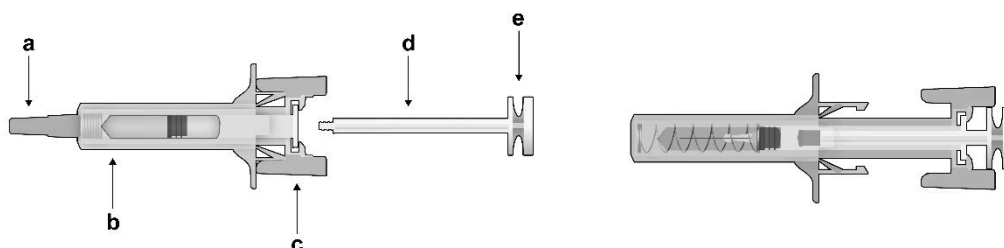
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tärkeää tietoa

- Lääke annetaan ihonalaiskudokseen.
- Lääkkeen antamista verisuoneen, lihakseen ja ihoon tulee välttää.
- Ei saa käyttää, jos turvaruisku on rikkoutunut tai pakkaus on vahingoittunut.
- Ruiskun neulansuojus voi sisältää luonnonkumia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita lateksiherkille henkilöille.
- Käsittele turvaruiskua varoen, jotta et pistä itseäsi vahingossa. Turvaruiskussa on neulanpistoilta suojaava turvalaite, joka aktivoituu, kun injektio on annettu. Älä poista turvaruiskun korkkia ennen kuin olet valmis antamaan injektion. Älä koskaan yritä laittaa korkkia takaisin neulan päälle.
- Hävitä käytetty turvaruisku välittömästi käytön jälkeen. Turvaruiskua ei saa käyttää uudelleen.

Ennen antoa

Turvaruiskun osat:



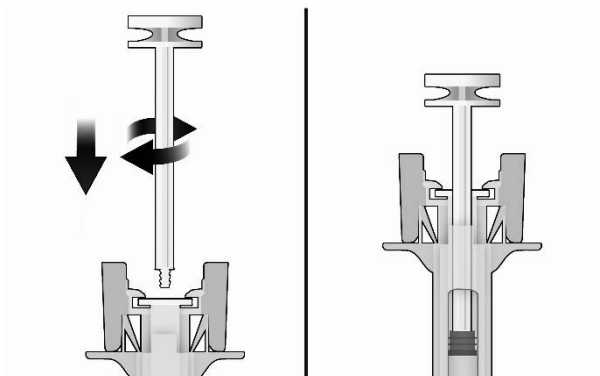
Kuva 1: Turvaruisku: ennen käyttöä
a) neulansuojus, b) ruiskun suojuksen runko-osa, c) ruiskun suojuksen siivekkeet, d) mäntä, e) männän pää

Turvaruisku: Käytön jälkeen (kun neulan suojamekanismi on aktivoitunut)

Huomaa, että pienin injektoitava määrä näkyy annosikkunassa hädin tuskin, sillä turvalaitteen jousi "peittää" osan lasisesta sylinteristä lähellä neulaa.

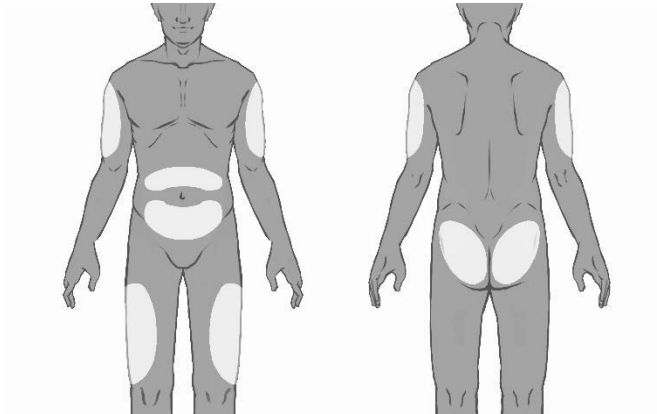
Anto (ks. myös kohta 4.2)

- Ota ruisku pahvilaatikosta: tartu ruiskuun ruiskun suojuksen runko-osasta.
- Pitele ruiskua neulansuojuksesta ja työnnä männän varsi männän pidikkeeseen kiertämällä vartta varovasti myötäpäivään, kunnes se on tiukasti paikallaan (ks. kuva 2).



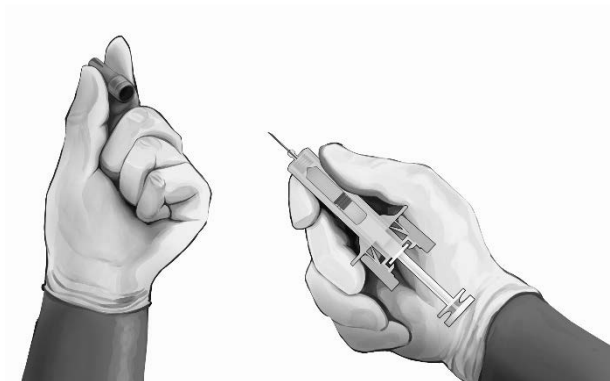
Kuva 2: Ennen Jälkeen

- Tarkasta turvaruisku huolellisesti:
 - Älä käytä turvaruiskua pahvilaatikossa tai ruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
 - Ruiskussa voi näkyä pieni ilmakupla. Se on normaalia.
 - Liuoksen tulee olla kirkasta. Älä käytä turvaruiskua, jos liuos sisältää näkyviä hiukkasia tai on sameaa.
- Valitse injektio kohta. Injektiot tulee antaa pakaralan, reiden, vatsan tai olkapäiden alueelle (ks. kuva 3) injektio kohtaa kierrättäen siten, että samaa kohtaa käytetään uudelleen aikaisintaan 8 viikon kuluttua. Lääkkeen pistämistä vyötärölle tai alle 5 cm:n etäisyydelle navasta tulee välttää.



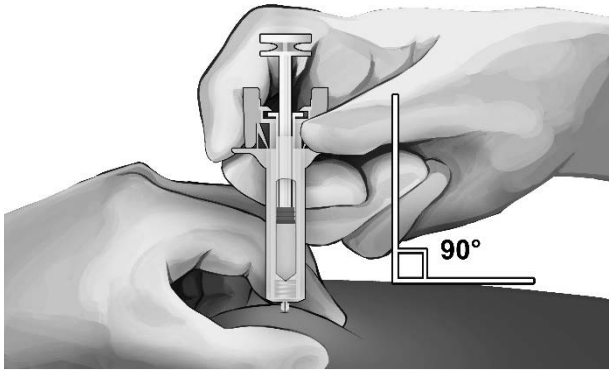
Kuva 3:

- Puhdista käsi ja puhdista injektio kohta alkoholipyyhkeellä (ei sisälly pakkaukseen) pyörivällä liikkeellä. Älä koske puhdistettuun alueeseen uudelleen ennen injektio n antamista.
- Pitele turvaruiskua ruiskun suojuksen runko-osasta kuvan osoittamalla tavalla (ks. kuva 4) ja vedä neulansuojus varovasti suoraan pois neulan päältä. Hävitä neulansuojus välittömästi (älä koskaan yritä laittaa sitä takaisin neulan päälle). Neulan kärjessä voi näkyä pisara liuosta. Se on normaalia.



Kuva 4:

- Nipistä injektio kohdan iho peukalon ja etusormen väliin kuvan osoittamalla tavalla (ks. kuva 5).
- Pitele turvaruiskua kuvan osoittamalla tavalla ja työnnä neula tasaisella liikkeellä ihoon noin 90 asteen kulmassa (ks. kuva 5). Työnnä neula ihoon niin pitkälle kuin se menee.



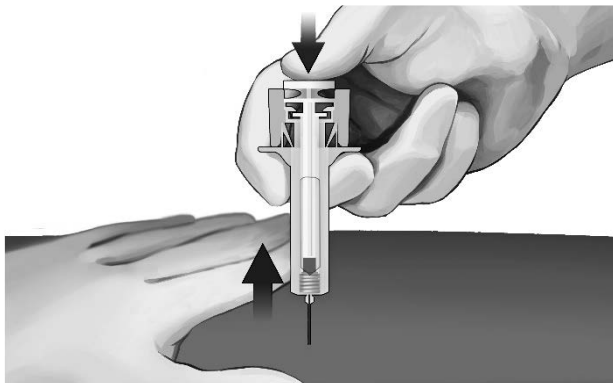
Kuva 5:

- Pitele ruiskua kuvan osoittamalla tavalla (ks. kuva 6) ja paina mäntää hitaasti, kunnes männän pää lukittuu ruiskun suojuksen siivekkeiden väliin ja liuos on kokonaan pistetty.



Kuva 6:

- Vedä neula varovasti pois ihosta. On suositeltavaa pitää mäntä pohjaan painettuna, kun neula vedetään varovasti suoraan pois injektio kohdasta (ks. kuva 7).



Kuva 7:

- Vapauta mäntä hitaasti heti, kun neula on vedetty kokonaan pois ihosta. Ruiskun suojuksen pitäisi nyt automaattisesti siirtyä peittämään neula (ks. kuva 8). Injektio kohdassa voi näkyä hiukan verta. Pyyhi kohta tarpeen mukaan vanulla tai harsotaitoksella.



Kuva 8:

Ruiskun hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Ruotsi
Puhelin: +800 2577 2577

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Buvidal depotinjektioneste, liuos (kuukausittain käytettävä)
EU/1/18/1336/005 [64 mg buprenorfiinia/0,18 ml]
EU/1/18/1336/006 [96 mg buprenorfiinia/0,27 ml]
EU/1/18/1336/007 [128 mg buprenorfiinia/0,36 ml]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
20. marraskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
Limhamn
21613
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS
Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buvidal 8 mg depotinjektioneste, liuos buprenorfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 8 mg buprenorfiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: soijapavun fosfatidyylikoliini, glyserolidioleaatti, etanoli, vedetön

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on turvalaite ja yksi männän varsi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Ihon alle

Kerran viikossa

Vain kertakäyttöön

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1336/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Buvidal 8 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

8 mg / 0,16 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS
Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buvidal 16 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 16 mg buprenorfiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: soijapavun fosfatidyylikoliini, glyserolidioleaatti, etanoli, vedetön

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on turvalaite ja yksi männän varsi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle
Vain kertakäyttöön
Kerran viikossa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1336/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Buvidal 16 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

16 mg / 0,32 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS
Esitötetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buvidal 24 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää 24 mg buprenorfiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: soijapavun fosfatidyylikoliini, glyserolidioleaatit, etanoli, vedetön

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotinjektioneste, liuos

Yksi esitötetty ruisku, jossa on turvalaite ja yksi männän varsi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle
Vain kertakäyttöön
Kerran viikossa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1336/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Buvidal 24 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

24 mg / 0,48 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS
Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buvidal 32 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 32 mg buprenorfiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: soijapavun fosfatidyylikoliini, glyserolidioleaatti, etanoli, vedetön

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on turvalaite ja yksi männän varsi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle
Vain kertakäyttöön
Kerran viikossa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1336/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Buvidal 32 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

32 mg / 0,64 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS
Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buvidal 64 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 64 mg buprenorfiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: soijapavun fosfatidyylikoliini, glyserolidioleaatti, N-metyylipyrrolidoni

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on turvalaite ja yksi männän varsi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Ihon alle

Vain kertakäyttöön

Kerran kuukaudessa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1336/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Buvidal 64 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

64 mg / 0,18 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS
Esitötetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buvidal 96 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää 96 mg buprenorfiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: soijapavun fosfatidyylikoliini, glyserolidioleatti, N-metyylipyrrolidoni

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotinjektioneste, liuos

Yksi esitötetty ruisku, jossa on turvalaite ja yksi männän varsi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle
Vain kertakäyttöön
Kerran kuukaudessa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1336/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Buvidal 96 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

96 mg / 0,27 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS
Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buvidal 128 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 128 mg buprenorfiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: soijapavun fosfatidyylikoliini, glyserolidioleaatti, N-metyylipyrrolidoni

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotinjektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on turvalaite ja yksi männän varsi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle
Vain kertakäyttöön
Kerran kuukaudessa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1336/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Buvidal 128 mg depotinjektioneste, liuos
buprenorfiini
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

128 mg / 0,36 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Buvidal 8 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 16 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 24 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 32 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 64 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 96 mg depotinjektioneste, liuos
Buvidal 128 mg depotinjektioneste, liuos

buprenorfiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Buvidal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Buvidal-valmistetta
3. Miten Buvidal-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Buvidal-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Buvidal on ja mihin sitä käytetään

Buvidal sisältää vaikuttavana aineena buprenorfiinia, joka on tietyn tyyppinen opioidilääke. Sitä käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon potilailla, jotka saavat myös lääketieteellistä, sosiaalista ja psykologista tukea.

Buvidal on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Buvidal-valmistetta

Buvidal-valmistetta ei saa antaa:

- jos olet allerginen buprenorfiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vakavia hengitysvaikeuksia
- jos sinulla on vakavia maksaongelmia
- jos olet humalassa tai jos sinulla on alkoholin aiheuttamaa vapinaa, hikoilua, ahdistuneisuutta, sekavuutta tai hallusinaatioita.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Buvidal-valmistetta, jos sinulla on:

- astma tai muita hengitysongelmia
- jokin maksasairaus, kuten hepatiitti
- vaikea munuaisten toimintahäiriö
- tiettyjä sydämen rytmihäiriöitä (pitkä QT -oireyhtymä tai pitkä QT-väli)
- matala verenpaine

- äskettäinen päävamma tai aivosairaus
- virtsaamishäiriö (miehillä etenkin eturauhasen liikakasvuun liittyvä)
- kilpirauhasongelmia
- lisämunuaiskuoren häiriö (esim. Addisonin tauti)
- sappirakon ongelmia.

Asioita, jotka on tärkeää ottaa huomioon

- **Hengitysvaikeudet:** Buprenorfiinin ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (aineiden, jotka hidastavat joitakin aivotoimintoja) kuten bentsodiatsepiinien, alkoholin tai muiden opioidien samanaikainen käyttö on aiheuttanut joillekin henkilöille kuolemaan johtanutta hengityksen hidastumista ja pinnallistumista.
- **Uneliaisuus:** Tämä lääke voi aiheuttaa uneliaisuutta etenkin, jos sitä käytetään yhdessä alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (aineiden, jotka hidastavat joitakin aivotoimintoja) kuten bentsodiatsepiinien, muiden ahdistusta lievittävien tai uneliaisuutta aiheuttavien lääkkeiden, pregabaliinin tai gabapentiinin kanssa.
- **Riippuvuus:** Tämä lääke voi aiheuttaa riippuvuutta.
- **Maksavauriot:** Buprenorfiini voi aiheuttaa maksavaurioita etenkin väärinkäytön yhteydessä. Maksavauriot voivat johtua myös virusinfektioista (krooninen hepatiitti C), alkoholin väärinkäytöstä, anoreksiasta (syömishäiriö) tai muiden maksaa vaurioittavien lääkkeiden käytöstä. Lääkäri saattaa pyytää sinua käymään säännöllisesti verikokeissa maksasi kunnon tarkistamiseksi. Kerro lääkärille mahdollisista maksaongelmista ennen Buvidal-hoidon aloittamista.
- **Vieroitusoireet:** Tämä valmiste voi aiheuttaa vieroitusoireita, jos sitä otetaan alle 6 tuntia jonkin lyhytvaikutteisen opioidin (esim. morfiini, heroini) käyttämisen jälkeen tai alle 24 tuntia jonkin pitkävaikutteisen opioidin, kuten metadonin, käyttämisen jälkeen.
- **Verenpaine:** Tämä lääke saattaa laskea äkillisesti verenpainetta, mikä aiheuttaa huimausta noustessasi liian nopeasti istuma- tai makuuasennosta.
- **Hoitoon liittymättömien sairauksien diagnosointi:** Tämä lääke voi peittää kipuja ja vaikeuttaa joidenkin sairauksien diagnosointia. Muistathan kertoa lääkärille, että sinua hoidetaan tällä lääkkeellä.

Lapset ja nuoret

Buvidal-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 16-vuotiailla lapsilla. Jos olet nuori (16–17-vuotias), lääkäri seuraa vointiasi tarkemmin.

Muut lääkevalmisteet ja Buvidal

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkevalmisteet saattavat lisätä Buvidal-valmisteen haittavaikutuksia ja aiheuttaa hyvin vakavia reaktioita.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos otat jotakin seuraavista:

- **bentsodiatsepiinit** (käytetään ahdistuneisuuden tai unihäiriöiden hoitoon). Liian suurten bentsodiatsepiiniannosten ottaminen samanaikaisesti Buvidal-valmisteen kanssa voi johtaa kuolemaan, sillä molemmat lääkkeet voivat aiheuttaa hengityksen hidastumista ja pinnallistumista (hengityslamaa). Jos tarvitset bentsodiatsepiinia, lääkäri määrää sinulle oikean annoksen.
- **gabapentinoidit (gabapentiini tai pregabaliini)** (käytetään epilepsian tai neuropaattisen kivun hoitoon). Liian suurten gabapentinoidiannosten ottaminen voi johtaa kuolemaan, sillä molemmat lääkkeet voivat aiheuttaa hengityksen hidastumista ja pinnallistumista (hengityslamaa). Sinun on käytettävä annosta, jonka lääkäri on sinulle määrännyt.
- **alkoholi tai alkoholia sisältävät lääkkeet.** Alkoholi saattaa pahentaa tämän lääkkeen rauhoittavaa, sedatiivistä vaikutusta.
- **muut uneliaisuutta mahdollisesti aiheuttavat lääkkeet,** joita käytetään esim. ahdistuneisuuden, unettomuuden, kouristusten (kohtausten) ja kivun hoitoon. Nämä lääkkeet

yhdessä Buvidal-valmisteen kanssa käytettynä voivat hidastaa joitakin aivotoimintoja, laskea vireystilaa ja heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

Lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa uneliaisuutta tai laskea vireystilaa, ovat esimerkiksi:

- muut opioidit, kuten metadoni, tietyt kipulääkkeet ja yskänlääkkeet. Nämä lääkkeet voivat suurentaa myös opioidien yliannostuksen riskiä
 - depressiolääkkeet (käytetään masennuksen hoitoon)
 - sedatiiviset antihistamiinit (käytetään allergisten reaktioiden hoitoon)
 - barbituraatit (käytetään unilääkkeinä tai rauhoittavina lääkkeinä)
 - tietyt anksiolyytit (käytetään ahdistuneisuushäiriöiden hoitoon)
 - psykoosilääkkeet (käytetään psyykkisten häiriöiden kuten skitsofrenian hoitoon)
 - klonidiini (käytetään korkean verenpaineen hoitoon)
- **opioidikipulääkkeet.** Nämä lääkkeet eivät ehkä vaikuta halutulla tavalla, jos niitä käytetään samanaikaisesti Buvidal-valmisteen kanssa, ja ne voivat suurentaa yliannostuksen riskiä.
 - **naltreksoni ja nalmefeeni** (käytetään riippuvuushäiriöiden hoitoon), sillä ne voivat estää Buvidal-valmistetta vaikuttamasta halutulla tavalla. Älä ota niitä samanaikaisesti tämän lääkkeen kanssa.
 - **tietyt retroviruslääkkeet** (käytetään HIV-infektion hoitoon), kuten ritonaviiri, nelfinaviiri tai indinaviiri, sillä ne saattavat voimistaa tämän lääkkeen vaikutuksia.
 - **tietyt sienilääkkeet** (käytetään sieni-infektioiden hoitoon), kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli, sillä ne saattavat voimistaa tämän lääkkeen vaikutuksia.
 - **makrolidiantibiootit** (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon), kuten klaritromysiini ja erytromysiini, sillä ne saattavat voimistaa tämän lääkkeen vaikutuksia.
 - **tietyt epilepsialääkkeet** (käytetään epilepsian hoitoon), kuten fenobarbitaali, karbamatsapiini ja fenytoiini, sillä ne saattavat heikentää Buvidal-valmisteen vaikutusta.
 - **rifampisiini** (käytetään tuberkuloosin hoitoon). Rifampisiini saattaa heikentää Buvidal-valmisteen vaikutusta.
 - **monoamiinioksidaasin estäjät** (käytetään masennuksen hoitoon), kuten feneltsiini, isokarboksatsidi, iproniatsidi ja tranyylysyproomiini, sillä ne saattavat voimistaa tämän lääkkeen vaikutuksia.

Buvidal alkoholin kanssa

Alkoholin käyttäminen tämän lääkkeen kanssa voi lisätä uneliaisuutta ja suurentaa hengitysvaikeuksien riskiä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. Buvidal-valmisteen käytön aiheuttamia riskejä raskauden aikana ei tunneta. Lääkäri auttaa sinua päättämään, pitäisikö sinun jatkaa lääkkeen käyttämistä raskauden aikana.

Tämän lääkkeen käyttäminen raskauden loppuvaiheessa voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita ja hengitysvaikeuksia. Oireet saattavat alkaa useita tunteja tai useita päiviä syntymän jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Buvidal-valmistetta imetyksen aikana, sillä tämä lääke erittyy rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Buvidal saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta. Niitä esiintyy todennäköisemmin hoidon alussa ja annosmuutosten yhteydessä. Nämä vaikutukset voivat olla voimakkaampia, jos käytät alkoholia tai muita rauhoittavia lääkkeitä. Älä aja, käytä työkaluja tai koneita tai suorita vaarallisia toimintoja ennen kuin tiedät, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun.

Buvidal sisältää alkoholia

Buvidal-vahvuudet 8 mg, 16 mg, 24 mg ja 32 mg sisältävät pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg annosta kohden.

3. Miten Buvidal-valmistetta käytetään

Buvidal-valmisteen antaa aina terveydenhuollon ammattilainen.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg ja 32 mg annetaan viikoittain. Buvidal 64 mg, 96 mg ja 128 mg annetaan kuukausittain.

Lääkäri määrittää sinulle oikean annoksen. Lääkkeen tehosta riippuen lääkäri voi säätää annostasi hoidon aikana.

Hoidon aloittaminen

Saat ensimmäisen Buvidal-annoksen, kun sinulle kehittyy selkeitä vieroitusoireita.

Jos olet riippuvainen lyhytvaikutteisista opioideista (esim. morfiinista tai heroiinista), saat ensimmäisen Buvidal-annoksen aikaisintaan 6 tunnin kuluttua viimeisestä opioidien käyttökerrasta.

Jos olet riippuvainen pitkävaikutteisista opioideista (esim. metadonista), metadoniannoksesi pienennetään alle 30 mg:aan päivässä ennen Buvidal-hoidon aloittamista. Ensimmäinen annos tätä lääkettä annetaan aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä metadonin käyttökerrasta.

Jos et käytä kielen alle annosteltavaa buprenorfiinia (sama vaikuttava aine kuin Buvidal-valmisteessa), suositeltu aloitusannos on 16 mg ja yksi tai kaksi 8 mg:n Buvidal-lisäannosta, jotka annetaan vähintään yhden vuorokauden välein ensimmäisellä hoitoviikolla. Tavoiteannos on siis 24 mg tai 32 mg ensimmäisellä hoitoviikolla.

Jos et ole käyttänyt buprenorfiinia aiemmin, saat kielen alle annosteltavan 4 mg:n suuruisen annoksen buprenorfiinia, ja voitiasi seurataan tunnin ajan ennen ensimmäistä Buvidal-annosta.

Kuukausittain annettavaa Buvidal-valmistetta voidaan siirtyä käyttämään, jos se sopii sinulle, kun stabilointi on saatu aikaan viikoittaisella Buvidal-hoidolla (vähintään neljän viikon ajan, mikäli se on käytännössä mahdollista).

Jos käytät jo kielen alle annosteltavaa buprenorfiinia, voit aloittaa Buvidal-hoidon viimeistä hoitoannostasi seuraavana päivänä. Lääkäri määrää sinulle sopivan Buvidal-aloitusannoksen riippuen siitä, minkä suuruisena annoksena käytät nyt kielen alle annosteltavaa buprenorfiinia.

Hoidon jatkaminen ja annoksen säätäminen

Buvidal-hoidon jatkuessa lääkäri voi pienentää tai suurentaa annostasi tarpeesi mukaan. Sinut voidaan siirtää viikoittaisesta hoidosta kuukausittaiseen hoitoon tai päinvastoin. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen.

Hoidon jatkuessa voit saada yhden 8 mg:n suuruisen Buvidal-lisäannoksen viikoittaisten tai kuukausittaisten hoitokertojen välillä, jos se on lääkärin mielestä aiheellista.

Suurin viikoittainen annos, jos saat Buvidal-hoitoa viikoittain, on 32 mg ja 8 mg:n lisäannos. Suurin kuukausittainen annos, jos saat Buvidal-hoitoa kuukausittain, on 128 mg ja 8 mg:n lisäannos.

Antoreitti

Buvidal annetaan kertainjektiona pakarän, reiden, vatsan alueen tai olkavarren ihon alle (subkutaanisti). Samalle injektioalueelle voidaan antaa useita injektioita, mutta injektiokohtaa on vaihdettava jokaisen injektion yhteydessä ja täsmälleen samaan kohtaan saa antaa uuden viikoittaisen ja kuukausittaisen injektion vasta aikaisintaan 8 viikon kuluttua.

Jos käytät enemmän buprenorfiinia kuin sinun pitäisi

Jos olet saanut enemmän buprenorfiinia kuin sinun pitäisi, sinun on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin, sillä tämä voi aiheuttaa kuolemaan johtavaa hengityksen hidastumista ja pinnallistumista.

Jos käytät liikaa buprenorfiinia, sinun on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon, sillä yliannostus voi aiheuttaa vakavia ja hengenvaarallisia hengitysvaikeuksia. Yliannostuksen oireita saattavat olla tavallista hitaampi ja heikompi hengitys, tavallista voimakkaampi väsymys ja silmän mustuaisten supistuminen. Heikotuksen tunne, koska se voi olla matalan verenpaineen merkki; pahoinvointi, oksentelu ja/tai puuroutuva puhe.

Jos Buvidal-annos jää väliin

On hyvin tärkeää, että käyt vastaanotolla ottamassa kaikki Buvidal-annoksesi. Jos käynti jää väliin, kysy lääkäriltä, milloin seuraava annos annetaan.

Jos lopetat Buvidal-valmisteen käytön

Älä lopeta hoitoa keskustelematta asiasta ensin hoitavan lääkärin kanssa. Hoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa vieroitusoireita.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi tai hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, silmäluomien, kasvojen, kielen, huulten, nielun tai käsien turvotus, ihottuma tai kutina, etenkin jos sitä esiintyy koko kehon alueella. Ne saattavat olla merkkejä hengenvaarallisesta allergisesta reaktiosta.
- tavallista hitaampi tai pinnallisempi hengitys (hengityslama).
- heikotuksen tunne, koska se voi olla matalan verenpaineen merkki.

Kerro myös lääkärillesi välittömästi, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

- voimakas väsymys, ruokahaluttomuus tai ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus. Ne saattavat olla oireita maksavauriosta.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- unettomuus (kyvyttömyys nukkua)
- päänsärky
- pahoinvointi
- hikoilu, vieroitusoireyhtymä, kipu

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- infektio, influenssa, kurkkukipu ja nielemiskipu, nenän vuotaminen
- rauhasen (imusolmukkeiden) turvotus
- yliherkkyys
- ruokahaluttomuus
- ahdistuneisuus, kiihtymys, masennus, vihamielisyys, hermostuneisuus, poikkeavat ajatukset, vainoharhat
- uneliaisuus, huimaus, migreeni, käsien ja jalkojen kuumotus tai kihelmöinti, pyörtyminen, vapina, lihasjännityksen lisääntyminen, puhehäiriöt
- silmien vuotaminen, mustuaisten (silmän tumman osan) poikkeava laajeneminen tai supistuminen

- sydämentykytys
- matala verenpaine
- yskä, hengenahdistus, haukottelu, astma, keuhkoputkitulehdus
- ummetus, oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen, ripuli
- ihottuma, kutina, nokkosrokko
- nivelkipu, selkäkipu, lihaskipu, lihaskouristukset, niskakipu, luukipu
- kivuliaat kuukautiset
- injektiokohdan reaktiot, esim. kipu, kutina, ihon punoitus, turvotus ja ihon kovettuminen, nilkkojen, jalkaterien tai sormien turvotus, heikotus, huonovointisuus, kuume, vilunväreet, vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä, rintakipu
- poikkeavat tulokset maksakokeissa

Melko harvinaiset häirtävaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- ihoinfektio injektiokohdassa
- heite- tai kiertohuimaus (vertigo)

Ilmeneminen tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- aistiharhat, onnellisuuden ja innostuneisuuden tunne (euforia)
- epänormaali ihon punoitus
- virtsaamiskipu tai virtsaamisvaikeudet

Häirtävaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häirtävaikutuksia, kerro niistä lääkäriille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häirtävaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa häirtävaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häirtävaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Buvidal-valmisteen säilyttäminen

Buvidal-valmisteen antaa aina terveydenhuollon ammattilainen. Potilas ei saa viedä valmistetta kotiin eikä ottaa sitä itse.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai ruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos siinä on näkyviä hiukkasia tai jos se on sameaa.

Buvidal on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käytetty ruisku on hävitettävä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Buvidal sisältää

- Vaikuttava aine on buprenorfiini
- Muut aineet ovat soijapavun fosfatidyylikoliini, glyserolidioleatti, etanoli, vedetön (vain viikoittain annosteltavassa lääkemuoiossa) ja N-metyylipyrrolidoni (vain kuukausittain annosteltavassa lääkemuoiossa).

Saatavana on seuraavat ruiskut:

Viikoittainen injektio:

8 mg: Esitötetty ruisku, joka sisältää 8 mg buprenorfiinia 0,16 ml:ssa liuosta

16 mg: Esitäytetty ruisku, joka sisältää 16 mg buprenorfiinia 0,32 ml:ssa liuosta
24 mg: Esitäytetty ruisku, joka sisältää 24 mg buprenorfiinia 0,48 ml:ssa liuosta
32 mg: Esitäytetty ruisku, joka sisältää 32 mg buprenorfiinia 0,64 ml:ssa liuosta

Kuukausittainen injektio:

64 mg: Esitäytetty ruisku, joka sisältää 64 mg buprenorfiinia 0,18 ml:ssa liuosta
96 mg: Esitäytetty ruisku, joka sisältää 96 mg buprenorfiinia 0,27 ml:ssa liuosta
128 mg: Esitäytetty ruisku, joka sisältää 128 mg buprenorfiinia 0,36 ml:ssa liuosta

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Buvidal on depotinjektioneste, liuos. Yksi esitäytetty ruisku sisältää kellertävää tai keltaista, kirkasta liuosta.

Saatavana on seuraavat pakkauskoot:

Esitäytetyt ruiskut, jotka sisältävät 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg ja 128 mg injektionestettä.

Yksi pakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun, jossa on pidike, neula, neulansuojus, turvalaite ja yksi männän varsi.

Myyntiluvan haltija

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Ruotsi
Puh: +800 2577 2577

Valmistaja

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Ruotsi

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttöohjeet hoitoalan ammattilaisille

Sisältö:

- 1. Tärkeää tietoa**
- 2. Ennen antoa**
- 3. Anto**
- 4. Ruiskun hävittäminen**

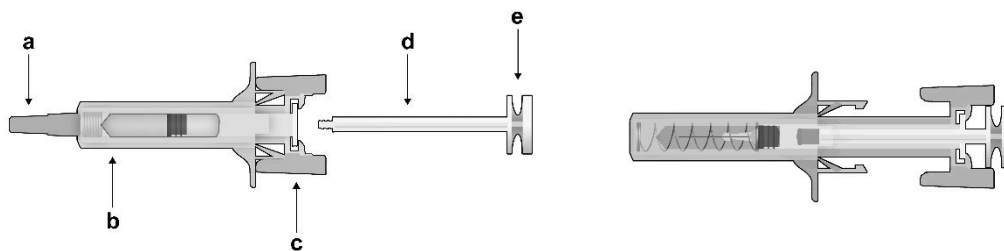
1. Tärkeää tietoa

- Lääke annetaan injektiona ihonalaiskudokseen. Ei saa käyttää, jos turvaruisku on rikkoutunut tai pakkaus on vahingoittunut.

- Turvaruiskun neulansuojus voi sisältää luonnonkumia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita lateksiherkille henkilöille.
- Käsittele turvaruiskua varoen, jotta et pistä itseäsi vahingossa. Turvaruiskussa on neulanpistoilta suojaava turvalaite, joka aktivoituu, kun injektio on annettu. Neulansuojus auttaa ehkäisemään neulanpistotapaturmia.
- Älä poista turvaruiskun korkkia ennen kuin olet valmis antamaan injektion. Älä koskaan yritä laittaa korkkia takaisin neulan päälle.
- Hävitä käytetty turvaruisku välittömästi käytön jälkeen. Turvaruiskua ei saa käyttää uudelleen.

2. Ennen antoa

Turvaruiskun osat



Kuva 1: Turvaruisku: Ennen käyttöä

- a) neulansuojus
- b) ruiskun suojuksen runko-osa
- c) ruiskun suojuksen siivekkeet
- d) mäntä,
- e) männän pää

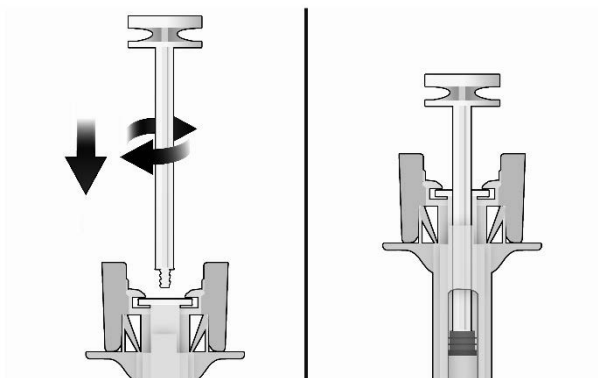
Turvaruisku: Käytön jälkeen

(kun neulan suojamekanismi on aktivoitunut)

Huomaa, että pienin injektoitava määrä näkyy annosikkunassa hädin tuskin, sillä turvalaitteen jousi "peittää" osan lasisesta sylinteristä lähellä neulaa.

3. Anto

- Ota ruisku pahvilaatikosta: tartu ruiskuun ruiskun suojuksen runko-osasta.
- Pitele ruiskua neulansuojuksesta ja työnnä männän varsi männän pidikkeeseen kiertämällä vartta varovasti myötäpäivään, kunnes se on tiukasti paikallaan (ks. kuva 2)

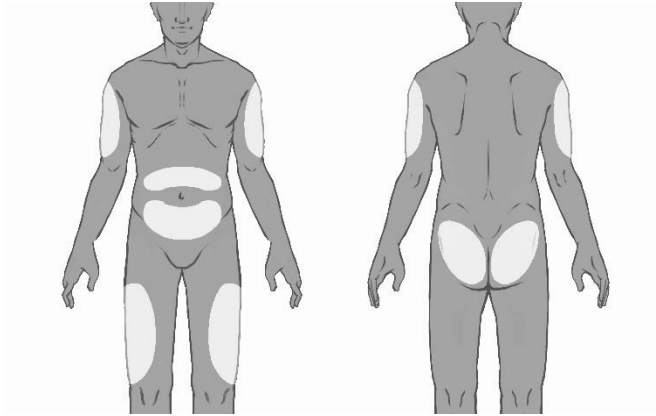


Kuva 2 Ennen

Jälkeen

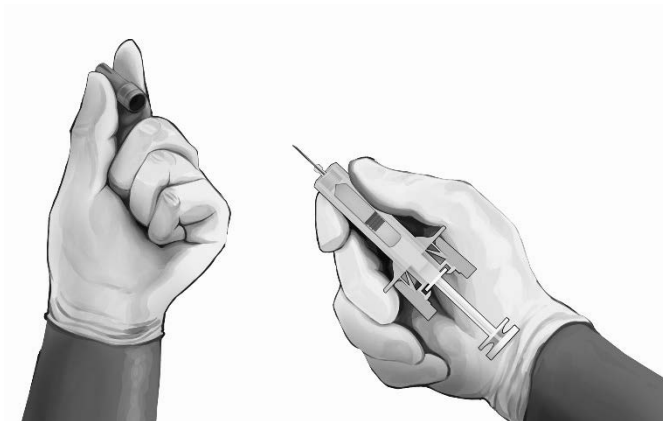
- Tarkasta turvaruisku huolellisesti:
 - Älä käytä turvaruiskua pahvilaatikossa tai ruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

- Ruiskussa voi näkyä pieni ilmakupla. Se on normaalia.
 - Liuoksen tulee olla kirkasta. Älä käytä turvaruiskua, jos liuos sisältää näkyviä hiukkasia tai on sameaa.
- Valitse injektio kohta. Injektiot tulee antaa pakaralan, reiden, vatsan tai olkapään alueelle (ks. kuva 3) injektio kohtaa kierrättäen siten, että samaa kohtaa käytetään uudelleen aikaisintaan 8 viikon kuluttua. Lääkkeen pistämistä vyötärölle tai alle 5 cm:n etäisyydelle navasta tulee välttää.



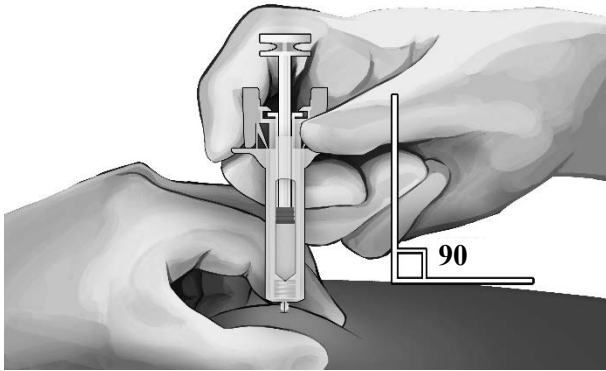
Kuva 3

- Puhdista kädet ja puhdista injektio kohta alkoholipyyhkeellä (ei sisälly pakkaukseen) pyörivällä liikkeellä. Älä koske puhdistettuun alueeseen uudelleen ennen injektion antamista.
- Pitele turvaruiskua ruiskun suojuksen runko-osasta kuvan osoittamalla tavalla (ks. kuva 4) ja vedä neulansuojus varovasti suoraan pois neulan päältä. Hävitä neulansuojus välittömästi (älä koskaan yritä laittaa sitä takaisin neulan päälle). Neulan kärjessä voi näkyä pisara liuosta. Se on normaalia.



Kuva 4

- Nipistä injektio kohdan iho peukalon ja etusormen väliin kuvan osoittamalla tavalla (ks. kuva 5).
- Pitele turvaruiskua kuvan osoittamalla tavalla ja työnnä neula tasaisella liikkeellä ihoon noin 90 asteen kulmassa (ks. kuva 5). Työnnä neula ihoon niin pitkälle kuin se menee.



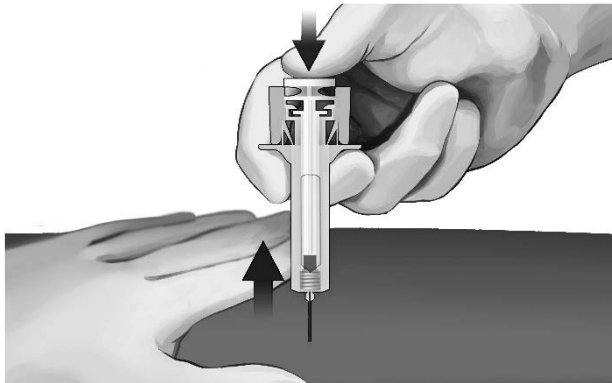
Kuva 5

- Pitele ruiskua kuvan osoittamalla tavalla (ks. kuva 6) ja paina mäntää hitaasti, kunnes männän pää lukittuu ruiskun suojuksen siivekkeiden väliin ja liuos on kokonaan pistetty.



Kuva 6

- Vedä neula varovasti pois ihosta. On suositeltavaa pitää mäntä pohjaan painettuna, kun neula vedetään varovasti suoraan pois injektiokohdasta (ks. kuva 7).



Kuva 7

- Vapauta mäntä hitaasti heti, kun neula on vedetty kokonaan pois ihosta. Ruiskun suojuksen pitäisi nyt automaattisesti siirtyä peittämään neula (ks. kuva 8). Injektiokohdassa voi näkyä hiukan verta. Pyyhi kohta tarpeen mukaan vanulla tai harsotaitoksella.



Kuva 8

4. Ruiskun hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.