

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buvidal 8 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 16 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 24 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 32 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Soluzione iniettabile da 8 mg a rilascio prolungato

Ogni siringa preriempita contiene 8 mg di buprenorfina

Soluzione iniettabile da 16 mg a rilascio prolungato

Ogni siringa preriempita contiene 16 mg di buprenorfina

Soluzione iniettabile da 24 mg a rilascio prolungato

Ogni siringa preriempita contiene 24 mg di buprenorfina

Soluzione iniettabile da 32 mg a rilascio prolungato

Ogni siringa preriempita contiene 32 mg di buprenorfina

Eccipiente(i) con effetti noti

Le concentrazioni da 8 mg, 16 mg, 24 mg e 32 mg contengono piccole quantità di etanolo (alcol), meno di 100 mg per dose.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato.
Liquido giallastro-giallo trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della dipendenza da oppioidi nell'ambito di un trattamento clinico medico, sociale e psicologico. Il trattamento è indicato negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 16 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di Buvidal è limitata agli operatori sanitari. Occorre adottare le dovute precauzioni nel prescrivere e dispensare buprenorfina, quali condurre le visite di follow-up del paziente con monitoraggio clinico, in base alle esigenze del paziente. Non sono consentiti né l'uso domestico né l'autosomministrazione del prodotto da parte dei pazienti.

Precauzioni da adottare prima di iniziare il trattamento

Per evitare il peggioramento dei sintomi di astinenza, il trattamento con Buvidal deve essere avviato quando sono evidenti segni chiari e oggettivi di astinenza da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

È necessario considerare i tipi di oppioidi usati (ovvero, oppioidi a lunga o breve durata d'azione), il tempo trascorso dall'ultima somministrazione di oppioidi e il relativo grado di dipendenza.

- Per i pazienti che fanno uso di eroina od oppioidi a breve durata d'azione, la dose iniziale di Buvidal non deve essere somministrata fino ad almeno 6 ore dopo l'ultima assunzione di oppioidi da parte del paziente.
- Per i pazienti che ricevono metadone, la dose di metadone deve essere ridotta a un massimo di 30 mg/giorno prima di iniziare il trattamento con Buvidal, che non deve essere somministrato fino ad almeno 24 ore dopo che il paziente ha assunto l'ultima dose di metadone. Buvidal potrebbe indurre sintomi da astinenza nei pazienti dipendenti dal metadone.

Posologia

Inizio del trattamento nei pazienti che non stanno già ricevendo buprenorfina

I pazienti precedentemente non esposti a buprenorfina devono ricevere una dose sottolinguale di buprenorfina da 4 mg ed essere osservati per un'ora prima della prima somministrazione di Buvidal settimanale per confermare la tollerabilità alla buprenorfina.

La dose iniziale raccomandata di Buvidal è 16 mg, con una o due dosi aggiuntive da 8 mg a distanza di almeno 1 giorno, fino a una dose target di 24 mg o 32 mg durante la prima settimana di trattamento. La dose raccomandata per la seconda settimana di trattamento è la dose totale somministrata durante la settimana iniziale.

Il trattamento con Buvidal mensile può essere iniziato una volta avviato il trattamento con Buvidal settimanale, in conformità alla conversione della dose riportata nella Tabella 2 e dopo che il paziente è stato stabilizzato sul trattamento settimanale (4 settimane o più se possibile).

Passaggio da prodotti contenenti buprenorfina sottolinguale a Buvidal

I pazienti trattati con buprenorfina sottolinguale possono passare direttamente a Buvidal settimanale o mensile, a partire dal giorno successivo all'ultima dose giornaliera di trattamento sottolinguale con buprenorfina in conformità alle raccomandazioni sul dosaggio riportate nella Tabella 1. Durante il periodo di dosaggio successivo al passaggio si raccomanda un monitoraggio più serrato dei pazienti.

Tabella 1. Dosi convenzionali di trattamento giornaliero con buprenorfina sottolinguale e dosi corrispondenti di Buvidal settimanale e mensile raccomandate		
Dose di buprenorfina sottolinguale giornaliera	Dose di Buvidal settimanale	Dose di Buvidal mensile
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

La dose di buprenorfina in mg può differire tra i prodotti sottolinguali, il che deve essere preso in considerazione valutando prodotto per prodotto. Le proprietà farmacocinetiche di Buvidal sono descritte nel paragrafo 5.2.

Trattamento di mantenimento e aggiustamenti della dose

Buvidal può essere somministrato con frequenza settimanale o mensile. Le dosi possono essere incrementate o ridotte e i pazienti possono cambiare tra prodotto settimanale e prodotto mensile in base alle necessità individuali del paziente e al giudizio clinico del medico curante come da raccomandazioni riportate nella Tabella 2. In seguito al passaggio, i pazienti potrebbero necessitare di un monitoraggio più serrato. La valutazione del trattamento a lungo termine si basa su dati di 48 settimane.

Tabella 2. Conversione della dose raccomandata nel passaggio da dosaggio settimanale a quello mensile o dal dosaggio mensile a quello settimanale	
Dose settimanale di Buvidal	Dose mensile di Buvidal
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Dosaggio supplementare

Al massimo un'ulteriore dose di Buvidal da 8 mg può essere somministrata in occasione di una visita non programmata tra le regolari dosi settimanali e mensili, a seconda delle necessità temporanee del singolo paziente.

La dose settimanale massima per i pazienti che ricevono un trattamento settimanale con Buvidal è 32 mg con una dose aggiuntiva di 8 mg. La dose mensile massima per i pazienti che ricevono un trattamento mensile con Buvidal è 128 mg con una dose aggiuntiva di 8 mg.

Dosi dimenticate

Per evitare di dimenticare delle dosi, la dose settimanale può essere somministrata fino a 2 giorni prima o dopo il punto temporale settimanale e la dose mensile può essere somministrata fino a 1 settimana prima o dopo il punto temporale mensile.

Qualora venga dimenticata una dose, la dose successiva deve essere somministrata il prima possibile dal punto di vista pratico.

Conclusione del trattamento

Se Buvidal viene interrotto, occorre prendere in considerazione le sue caratteristiche di rilascio prolungato nonché eventuali sintomi di astinenza manifestati dal paziente; vedere paragrafo 4.4. Se il paziente passa al trattamento con buprenorfina sottolinguale, il passaggio deve avvenire una settimana dopo l'ultima dose settimanale o un mese dopo l'ultima dose mensile di Buvidal conformemente alle raccomandazioni riportate nella Tabella 1.

Popolazioni speciali

Anziani

L'efficacia e la sicurezza di buprenorfina in pazienti anziani di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Non può essere effettuata alcuna raccomandazione sulla posologia.

In generale, il dosaggio raccomandato per pazienti anziani con funzione renale normale è lo stesso indicato per pazienti adulti più giovani con funzione renale normale. Tuttavia, dal momento che i pazienti anziani potrebbero presentare una funzione renale/epatica ridotta, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose (vedere Insufficienza epatica e Insufficienza renale di seguito).

Insufficienza epatica

Buprenorfina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con insufficienza epatica grave, l'uso di buprenorfina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

La modifica della dose di buprenorfina non è richiesta nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nel dosaggio per i pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina in bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Buvidal è destinato esclusivamente alla somministrazione sottocutanea. Deve essere iniettato lentamente e interamente nel tessuto sottocutaneo di aree differenti (gluteo, coscia, addome o parte superiore del braccio), a condizione che vi sia tessuto sottocutaneo sufficiente. Ogni area può avere più siti di iniezione. I siti di iniezione devono essere alternati sia in caso di iniezioni settimanali che mensili, con un minimo raccomandato di 8 settimane prima di eseguire nuovamente l'iniezione in un sito precedentemente usato nel caso delle dosi settimanali. Non sono disponibili dati clinici a supporto della possibilità di rieseguire l'iniezione della dose mensile nello stesso sito. È, tuttavia, improbabile che questo rappresenti un problema per la sicurezza. La decisione di rieseguire l'iniezione nello stesso sito deve basarsi sul giudizio clinico del medico curante. La dose deve essere somministrata in un'unica iniezione e non può essere suddivisa. La dose non deve essere somministrata per via intravascolare (endovenosa), intramuscolare o intradermica (nella cute) (vedere paragrafo 4.4). Per istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
Grave insufficienza respiratoria
Insufficienza epatica grave
Alcolismo acuto o *delirium tremens*

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Somministrazione

Occorre prestare cautela per evitare iniezioni accidentali di Buvidal. La dose non deve essere somministrata per via intravascolare (endovenosa), intramuscolare o intradermica.

L'iniezione intravascolare come quella endovenosa potrebbe comportare un serio rischio di danni in quanto Buvidal forma una massa solida a contatto con i liquidi corporei, il che potrebbe potenzialmente causare lesioni ai vasi sanguigni, occlusione o eventi tromboembolici.

Per ridurre al minimo il rischio di uso improprio, abuso e diversione, occorre adottare le dovute precauzioni nel prescrivere e dispensare buprenorfina. Gli operatori sanitari devono somministrare Buvidal direttamente al paziente. Non sono consentiti né l'uso domestico né l'autosomministrazione del prodotto da parte dei pazienti. Qualsiasi tentativo di rimuovere il depot deve essere monitorato durante l'intera durata del trattamento.

Proprietà di rilascio prolungato

Le proprietà di rilascio prolungato del prodotto devono essere prese in considerazione durante il trattamento, inclusi l'inizio e la conclusione. In particolare, i pazienti che assumono medicinali concomitanti e/o che presentano comorbidità devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di tossicità, sovradosaggio o astinenza causati dall'aumento o dalla diminuzione dei livelli di buprenorfina.

Per le proprietà farmacocinetiche vedere il paragrafo 5.2, mentre per la conclusione del trattamento vedere il paragrafo 4.2.

Depressione respiratoria

È stato segnalato un numero di casi di decesso a causa di depressione respiratoria in pazienti trattati con buprenorfina, soprattutto quando somministrata in combinazione con le benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) o quando la buprenorfina non è stata usata in base alle informazioni prescrittive. I decessi sono stati riportati anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e

di altre sostanze sedative come alcol, gabapentinoidi (come pregabalin e gabapentin) (vedere paragrafo 4.5) o altri oppioidi.

Buprenorfina deve essere utilizzata con attenzione nei pazienti con insufficienza respiratoria (ad esempio, broncopneumopatia ostruttiva cronica, asma, cuore polmonare, diminuzione della riserva respiratoria, ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi).

Buprenorfina può causare depressione respiratoria grave, potenzialmente fatale, nei bambini e nelle persone che non soffrono di dipendenza da oppioidi in caso di utilizzo accidentale o intenzionale.

Depressione del SNC

La buprenorfina può causare sonnolenza, in particolare quando assunta insieme ad alcol o a sedativi del sistema nervoso centrale come benzodiazepine, tranquillanti, sedativi, gabapentinoidi o ipnotici (vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

Dipendenza

La buprenorfina è un agonista parziale del recettore mu per gli oppioidi e la somministrazione cronica può causare dipendenza da oppioidi.

Epatite ed eventi epatici

Prima di iniziare la terapia sono raccomandati test di funzionalità epatica e la documentazione relativa allo stato dell'epatite virale. I pazienti che risultano positivi al test dell'epatite virale, che assumono determinati prodotti medicinali concomitanti (vedere paragrafo 4.5) e/o affetti da disfunzione epatica, sono a maggior rischio di lesione epatica. Si raccomanda un regolare monitoraggio della funzionalità epatica.

Casi di lesione epatica acuta sono stati riportati in pazienti dipendenti da oppioidi sia in studi clinici che in segnalazioni di reazioni avverse post-marketing con prodotti medicinali contenenti buprenorfina. Lo spettro di anomalie varia da aumenti asintomatici transitori delle transaminasi epatiche a casi segnalati di epatite citolitica, insufficienza epatica, necrosi epatica, sindrome epato-renale, encefalopatia epatica e decesso. In molti casi, la presenza di anomalie pre-esistenti degli enzimi epatici, malattia genetica, infezione da virus dell'epatite B o C, abuso di alcol, anoressia, uso concomitante di altri prodotti medicinali potenzialmente epatotossici e l'iniezione continua del farmaco possono essere causa o contribuire alle reazioni avverse. Questi fattori sottostanti devono essere presi in considerazione prima di prescrivere buprenorfina e durante il trattamento. Quando si sospetta un evento epatico, è richiesta ulteriore valutazione biologica ed eziologica. A seconda dei risultati, Buvidal può essere interrotto. Potrebbe essere necessario un monitoraggio oltre il periodo di trattamento settimanale e mensile. Se il trattamento è continuo, la funzionalità epatica deve essere monitorata attentamente.

Peggioramento della sindrome di astinenza da oppioidi

Quando si inizia il trattamento con buprenorfina, è importante essere a conoscenza del relativo profilo di agonista parziale. Prodotti a base di buprenorfina hanno causato un peggioramento dei sintomi di astinenza in pazienti dipendenti da oppioidi quando somministrati prima che diminuissero gli effetti agonisti derivanti dal recente uso o uso improprio di oppioidi. Per evitare di peggiorare l'astinenza, l'induzione deve essere intrapresa quando sono evidenti obiettivi segni e sintomi di astinenza da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2).

L'interruzione del trattamento può causare una sindrome da astinenza la cui insorgenza potrebbe essere ritardata.

Insufficienza epatica

La buprenorfina viene metabolizzata ampiamente nel fegato. I pazienti con insufficienza epatica moderata devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di peggioramento dell'astinenza

da oppioidi, tossicità o sovradosaggio causati da un aumento dei livelli di buprenorfina. Buprenorfina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzione epatica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, l'uso di buprenorfina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

I metaboliti della buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nel dosaggio per i pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Prolungamento dell'intervallo QT

Occorre prestare cautela nella somministrazione concomitante di Buvidal con altri prodotti medicinali che prolungano l'intervallo QT e nei pazienti con un'anamnesi di sindrome del QT lungo o altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT.

Gestione del dolore acuto

Per la gestione del dolore acuto durante l'uso continuo di Buvidal, potrebbe essere necessario un uso combinato di oppioidi con elevata affinità per il recettore mu degli oppioidi (es. fentanil), analgesici non a base di oppioidi e anestesia regionale. La titolazione di prodotti medicinali oppioidi orali o endovenosi a breve durata d'azione (morfina a rilascio immediato, ossicodone o fentanil) per raggiungere l'effetto analgesico desiderato nei pazienti trattati con Buvidal potrebbe richiedere dosi più alte. I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina in bambini di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2). A causa della scarsità di dati negli adolescenti (di età pari a 16 o 17 anni), i pazienti di età compresa in questo intervallo devono essere monitorati attentamente durante il trattamento.

Effetti di classe

Gli oppioidi possono causare ipotensione ortostatica.

Gli oppioidi possono far aumentare la pressione del liquido cerebrospinale, il che potrebbe causare crisi epilettiche. Pertanto, gli oppioidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti con lesione cranica, lesioni intracraniche e in altre circostanze in cui la pressione cerebrospinale può risultare aumentata o nel caso di anamnesi di crisi epilettiche.

Gli oppioidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti con ipotensione, ipertrofia prostatica o stenosi uretrale.

La miosi indotta da oppioidi, i cambiamenti nel livello di coscienza o i cambiamenti nella percezione del dolore come un sintomo della malattia possono interferire con la valutazione del paziente o nascondere la diagnosi o il decorso clinico della malattia concomitante.

Gli oppioidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti con mixedema, ipotiroidismo o insufficienza corticale surrenale (ad es. malattia di Addison).

Gli oppioidi hanno dimostrato di aumentare la pressione sanguigna intracoledocale e devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con disfunzione del tratto biliare.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Buvidal.

La buprenorfina deve essere usata con cautela quando co-somministrata con:

- benzodiazepine: questa combinazione potrebbe provocare il decesso a causa di depressione respiratoria di origine centrale. Pertanto, le somministrazioni devono essere attentamente monitorate e questa combinazione deve essere evitata nei casi in cui sussiste il rischio di uso improprio. I pazienti devono essere avvisati che è estremamente pericolosa l'autosomministrazione di benzodiazepine non prescritte durante l'assunzione di questo prodotto e devono inoltre essere avvisati di utilizzare le benzodiazepine in concomitanza con questo prodotto solo come indicato dal proprio medico (vedere paragrafo 4.4).
- gabapentinoidi: questa combinazione potrebbe provocare il decesso a causa di depressione respiratoria. Pertanto, le somministrazioni devono essere attentamente monitorate e questa combinazione deve essere evitata nei casi in cui sussiste il rischio di uso improprio. I pazienti devono essere avvisati del fatto che possono usare i gabapentinoidi (come pregabalin e gabapentin) in concomitanza con questo prodotto solo come indicato dal proprio medico (vedere paragrafo 4.4).
- bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol, in quanto l'alcol aumenta l'effetto sedativo della buprenorfina (vedere paragrafo 4.7).
- altri sedativi del sistema nervoso centrale: altri derivati da oppioidi (ad es., metadone, analgesici e sedativi della tosse), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti del recettore H₁, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, antipsicotici, clonidina e sostanze correlate. Queste combinazioni aumentano la depressione del sistema nervoso centrale. Il ridotto livello di vigilanza può rendere pericoloso guidare veicoli e utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.7).
- analgesici a base di oppioidi: un'analgesia adeguata può essere difficile da raggiungere quando si somministra un agonista completo degli oppioidi nei pazienti che ricevono buprenorfina. Esiste anche la possibilità di sovradosaggio con un agonista completo, specialmente quando si sta tentando di superare gli effetti di agonista parziale della buprenorfina o quando i livelli plasmatici di buprenorfina sono in diminuzione (vedere paragrafo 4.4).
- naltrexone e nalmefene: questi sono antagonisti degli oppioidi che possono bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. Per i pazienti dipendenti da oppioidi che attualmente ricevono il trattamento con buprenorfina, il naltrexone può precipitare la comparsa improvvisa di sintomi prolungati e intensi di astinenza da oppioidi. Per i pazienti che attualmente ricevono il trattamento con naltrexone, gli effetti terapeutici desiderati della somministrazione di buprenorfina possono essere bloccati dal naltrexone.
- La buprenorfina viene metabolizzata in norbuprenorfina prevalentemente dal CYP3A4. Gli effetti sull'esposizione alla buprenorfina nei pazienti trattati con Buvidal non sono stati studiati. In studi sulla somministrazione transmurale e transdermica di buprenorfina sono state riscontrate interazioni con induttori o inibitori co-somministrati. La buprenorfina viene anche metabolizzata in buprenorfina 3β-glucuronide da UGT1A1.
 - Gli inibitori di CYP3A4 possono inibire il metabolismo della buprenorfina risultando in un aumento di C_{max} e dell'AUC della buprenorfina e della norbuprenorfina. Buvidal evita gli effetti di primo passaggio e gli inibitori di CYP3A4 (es. inibitori proteasici come ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifungini azolici come ketoconazolo o itraconazolo, o antibiotici macrolidi) dovrebbero avere meno effetti sul metabolismo della buprenorfina quando somministrati in concomitanza con Buvidal rispetto a quando somministrati in associazione alla buprenorfina sottolinguale. Nel passare da buprenorfina sottolinguale a Buvidal, i pazienti potrebbero dover essere monitorati per garantire che i livelli plasmatici di buprenorfina siano adeguati.

I pazienti che già assumono Buvidal e che iniziano il trattamento con inibitori di CYP3A4 devono essere trattati con Buvidal settimanale ed essere monitorati per segni e sintomi di sovratrattamento. Al contrario, se un paziente trattato in concomitanza con Buvidal e un inibitore di CYP3A4 interrompe il trattamento con l'inibitore di CYP3A4, il paziente deve essere monitorato per sintomi di astinenza.

- Gli induttori di CYP3A4 possono indurre il metabolismo della buprenorfina dando come risultato una diminuzione dei livelli di buprenorfina. Buvidal evita gli effetti di primo passaggio e gli induttori di CYP3A4 (es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina o rifampicina) dovrebbero avere meno effetti sul metabolismo della buprenorfina quando somministrati in concomitanza con Buvidal rispetto a quando somministrati in associazione alla buprenorfina sottolinguale. Nel passare da buprenorfina sottolinguale a Buvidal, i pazienti potrebbero dover essere monitorati per garantire che i livelli plasmatici di buprenorfina siano adeguati. I pazienti che già assumono Buvidal e che iniziano il trattamento con induttori di CYP3A4 devono essere trattati con Buvidal settimanale ed essere monitorati per segni e sintomi di astinenza. Al contrario, se un paziente trattato in concomitanza con Buvidal e un induttore di CYP3A4 interrompe il trattamento con l'induttore di CYP3A4, deve essere monitorato per sintomi di sovratrattamento.
- Gli inibitori di UGT1A1 possono influire sull'esposizione sistemica della buprenorfina
- inibitori delle monoamino ossidasi (MAOI): possibile esacerbazione degli effetti degli oppioidi, in base all'esperienza con la morfina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di buprenorfina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono indicativi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La buprenorfina deve essere usata durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio per il feto.

Verso la fine della gravidanza, la buprenorfina può provocare depressione respiratoria nel neonato, anche dopo un breve periodo di somministrazione. La somministrazione a lungo termine durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può causare una sindrome da astinenza nel neonato (ad es., ipertonia, tremore neonatale, agitazione neonatale, mioclono o convulsioni). La sindrome si manifesta generalmente diverse ore o diversi giorni dopo la nascita.

Data la lunga emivita della buprenorfina, deve essere considerato il monitoraggio neonatale per diversi giorni dopo la nascita per prevenire il rischio di depressione respiratoria o di sindrome da astinenza nei neonati.

Allattamento

La buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno e Buvidal deve essere usato con cautela durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili o sono limitati i dati relativi agli effetti della buprenorfina sulla fertilità umana. Non sono stati osservati effetti della buprenorfina sulla fertilità negli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La buprenorfina altera da lievemente a moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari quando somministrata a pazienti con dipendenza da oppioidi. La buprenorfina può causare sonnolenza, capogiro o compromettere il pensiero, specialmente durante l'induzione del trattamento e durante l'aggiustamento della dose. Se assunta in concomitanza con alcol o sedativi del sistema nervoso centrale, è probabile che l'effetto sia più accentuato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I pazienti devono essere messi in guardia sul rischio di guidare o utilizzare macchinari pericolosi durante l'assunzione di questo farmaco fino a quando non sono noti gli effetti che tale farmaco ha sul paziente. Deve essere fornita una raccomandazione individuale dall'operatore sanitario curante.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente con la buprenorfina sono mal di testa, nausea, iperidrosi, insonnia, sindrome da astinenza farmacologica e dolore.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riporta le reazioni avverse segnalate con buprenorfina, incluso Buvidal. Si applicano i termini e le frequenze seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse elencate per sistema corporeo				
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Infezione Influenza Faringite Rinite	Cellulite nel sito di iniezione	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo di appetito		
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Agitazione Depressione Ostilità Nervosismo Pensieri anormali Paranoia Dipendenza medica		Allucinazioni Umore euforico
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sonnolenza Capogiro Emicrania Parestesia Sincope Tremore Ipertonìa Disturbi del linguaggio		
Patologie dell'occhio		Disturbo lacrimale Midriasi Miosi		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie cardiache		Palpitazioni		
Patologie vascolari		Vasodilatazione Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Dispnea Sbadiglio Asma Bronchite		

Tabella 3. Reazioni avverse elencate per sistema corporeo				
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Stipsi Vomito Dolore addominale Flatulenza Dispepsia Bocca secca Diarrea Patologie gastrointestinali		
Disturbi epatobiliari			Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi Aumento degli enzimi epatici	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Eruzione cutanea maculare	Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mal di schiena Mialgia Spasmi muscolari Dolore al collo Dolore alle ossa		
Patologie renali e urinarie				Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Dismenorrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Iperidrosi Sindrome da astinenza da stupefacenti Dolore	Dolore nel sito di iniezione Prurito nel sito di iniezione Eritema nel sito di iniezione Gonfiore nel sito di iniezione Reazione nel sito di iniezione Indurimento del sito di iniezione Massa nel sito di iniezione Edema periferico Astenia Malessere Piressia Brividi Sindrome neonatale da astinenza Dolore toracico	Infiammazione nel sito di iniezione Lividi nel sito di iniezione Orticaria nella sede di iniezione	
Esami diagnostici		Test di funzionalità epatica anomali		
Traumatismo, avvelenamento e			Capogiri da procedura	

Tabella 3. Reazioni avverse elencate per sistema corporeo				
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
complicazioni da procedura				

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni nel sito di iniezione

Nella sperimentazione di efficacia in doppio cieco di fase 3, sono state osservate reazioni avverse correlate al sito di iniezione in 36 (16,9%) dei 213 pazienti (5% delle iniezioni somministrate) nel gruppo di trattamento con Bupival. Le reazioni avverse più comuni sono state dolore nel sito di iniezione (8,9%), prurito nel sito di iniezione (6,1%) ed eritema a livello del sito di iniezione (4,7%). Le reazioni nel sito di iniezione erano tutte di severità lieve o moderata e la maggior parte degli eventi è stata transitoria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema di segnalazione nazionale riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La depressione respiratoria come conseguenza della depressione del sistema nervoso centrale è un sintomo primario che richiede l'intervento in caso di sovradosaggio di buprenorfina, perché può portare all'arresto respiratorio e al decesso. Sintomi precoci di sovradosaggio potrebbero inoltre includere sudorazione eccessiva, sonnolenza, ambliopia, miosi, ipotensione, nausea, vomito e/o disturbi del linguaggio.

Trattamento

È necessario adottare misure di supporto generali, incluso lo stretto monitoraggio dello stato respiratorio e cardiaco del paziente. In seguito all'adozione di misure di cure intensive standard, deve essere avviato il trattamento sintomatico della depressione respiratoria. Deve essere controllato che le vie aeree del paziente siano libere e deve essere garantita ventilazione assistita o controllata. Il paziente deve essere trasferito in un ambiente in cui siano disponibili attrezzature per la rianimazione completa. Se il paziente vomita, è necessario adottare le dovute precauzioni per prevenire l'aspirazione. L'uso di un antagonista degli oppioidi (ovvero, naloxone) è raccomandato, nonostante il modesto effetto che potrebbe avere sulla regressione dei sintomi respiratori della buprenorfina rispetto ai suoi effetti sugli agonisti completi degli oppioidi.

Deve essere tenuta in considerazione la lunga durata d'azione della buprenorfina e il rilascio prolungato da Bupival nel determinare la durata del trattamento necessaria a far regredire gli effetti di un sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4). Il naloxone può essere eliminato più rapidamente della buprenorfina, consentendo un ritorno dei sintomi da sovradosaggio della buprenorfina precedentemente controllati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso, farmaci impiegati nella dipendenza da oppioidi, codice ATC: N07BC01

Meccanismo d'azione

La buprenorfina è un agonista/antagonista parziale degli oppioidi, che si lega ai recettori per gli oppioidi μ (mu) e κ (kappa) del cervello. La sua attività nel trattamento di mantenimento a base di oppioidi è attribuita alle sue proprietà lentamente reversibili con i recettori μ degli oppioidi, le quali, nel corso di un periodo di tempo prolungato, possono ridurre al minimo la necessità di oppioidi illegali per i pazienti con dipendenza da oppioidi.

Gli effetti massimi degli agonisti degli oppioidi sono stati osservati durante gli studi di farmacologia clinica in persone con dipendenza da oppioidi.

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di Buvidal nel trattamento della dipendenza da oppioidi sono state stabilite in uno studio pivotal di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con doppia simulazione, con controllo attivo e dose flessibile in pazienti con dipendenza da oppioidi da moderata a grave. In questo studio, 428 pazienti sono stati randomizzati a uno dei due gruppi di trattamento. I pazienti nel gruppo con Buvidal (n = 213) hanno ricevuto iniezioni settimanali (da 16 a 32 mg) durante le prime 12 settimane seguite da iniezioni mensili (da 64 a 160 mg) durante le ultime 12 settimane, più dosi giornaliere di compresse sottolinguali di placebo durante il periodo di trattamento completo. I pazienti nel gruppo con buprenorfina/naloxone sottolinguale (n = 215) hanno ricevuto iniezioni settimanali di placebo durante le prime 12 settimane e iniezioni mensili di placebo durante le ultime 12 settimane, più compresse sottolinguali giornaliere di buprenorfina/naloxone durante il periodo di trattamento completo (da 8 a 24 mg durante le prime 12 settimane e da 8 a 32 mg durante le ultime 12 settimane). Durante le 12 settimane con iniezioni mensili, i pazienti in entrambi i gruppi potevano ricevere un'ulteriore dose settimanale di Buvidal da 8 mg al mese, ove necessario. I pazienti si sono sottoposti a 12 visite settimanali durante le prime 12 settimane e 6 visite durante le ultime 12 settimane (3 visite programmate ogni mese e 3 visite casuali di tossicologia urinaria). Ad ogni visita, sono state valutate le misure degli esiti di efficacia e sicurezza.

Dei 428 pazienti randomizzati, il 69,0% (147/213) dei pazienti nel gruppo di trattamento con Buvidal e il 72,6% (156/215) dei pazienti nel gruppo di trattamento con buprenorfina/naloxone sottolinguale hanno completato il periodo di trattamento di 24 settimane.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di non inferiorità nella percentuale media di campioni urinari negativi per gli oppioidi illegali durante le settimane di trattamento da 1 a 24 per il gruppo con Buvidal rispetto al gruppo con buprenorfina/naloxone sottolinguale (Tabella 4).

La superiorità di Buvidal rispetto a buprenorfina/naloxone sottolinguale è stata raggiunta (ordine di analisi pre-specificato) per l'endpoint secondario della funzione di distribuzione cumulativa (CDF) per la percentuale di campioni urinari negativi agli oppioidi durante le settimane di trattamento dalla 4 alla 24 (Tabella 4).

Tabella 4. Variabili di efficacia in uno studio pivotal di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con doppia simulazione, con controllo attivo e dose flessibile in pazienti con dipendenza da oppioidi da moderata a grave					
Variabile di efficacia	Statistica	Buvidal	SL BPN/NX	Differenze tra i trattamenti (%)^a (IC al 95%)	Valore p
Percentuale di campioni urinari negativi per gli oppioidi illegali	N	213	215		
	Media degli LS (%) (ES)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	IC al 95%	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
CDF della percentuale di campioni urinari negativi per gli oppioidi illegali nell'arco delle settimane 4-24	N	213	215		
	Mediana	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = funzione di distribuzione cumulativa, IC = intervallo di confidenza, ES = errore standard, LS = minimi quadrati, SL BPN/NX = buprenorfina/naloxone sottolinguale

^a Differenza = Buvidal - SL BPN/NX.

^b Il valore p era per la superiorità

È stato condotto uno studio a lungo termine, in aperto, di fase 3 sulla sicurezza del dosaggio flessibile di Buvidal settimanale e mensile per 48 settimane. Lo studio ha arruolato un totale di 227 pazienti con dipendenza da oppioidi da moderata a grave, dei quali 190 sono passati a buprenorfina sottolinguale (con o senza naloxone), mentre 37 erano nuovi al trattamento con buprenorfina. Durante il periodo di trattamento di 48 settimane, i pazienti potevano cambiare tra la somministrazione settimanale e quella mensile di Buvidal e passare da una dose all'altra (da 8 a 32 mg di Buvidal settimanale e tra 64 e 160 mg di Buvidal mensile) in base al giudizio clinico del medico.

Per i pazienti che erano passati dalla buprenorfina sottolinguale, la percentuale di pazienti con campioni urinari negativi per gli oppioidi illegali era del 78,8% al basale e 84,0% alla fine del periodo di trattamento di 48 settimane. Per i pazienti nuovi al trattamento, la percentuale di pazienti con campioni urinari negativi per gli oppioidi illegali era dello 0,0% al basale e 63,0% alla fine del periodo di trattamento di 48 settimane. Complessivamente, 156 pazienti (68,7%) hanno completato il periodo di trattamento di 48 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Buvidal settimanale

Assorbimento

Dopo l'iniezione, la concentrazione plasmatica di buprenorfina aumenta con un tempo mediano alla concentrazione plasmatica massima (t_{max}) di circa 24 ore. Buvidal presenta una biodisponibilità assoluta completa. L'esposizione allo stato stazionario viene raggiunta alla quarta dose settimanale.

Nell'intervallo di dosaggio compreso tra 8 e 32 mg si osservano incrementi nell'esposizione proporzionali alla dose.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione della buprenorfina è circa 1900 l. La buprenorfina è per circa il 96% legata a proteine, soprattutto globulina alfa e beta.

Biotrasformazione ed eliminazione

La buprenorfina viene ossidativamente metabolizzata mediante 14-N-dealchilazione in N-desalchilbuprenorfina (nota anche come norbuprenorfina) attraverso il citocromo P450 CYP3A4 e mediante glucuroconiugazione della molecola originaria e del metabolita dealchilato. La norbuprenorfina è un agonista dell'oppioide μ con debole attività intrinseca.

La somministrazione sottocutanea di Buvidal determina concentrazioni plasmatiche del metabolita norbuprenorfina significativamente più basse rispetto alla somministrazione di buprenorfina sottolinguale, in quanto viene evitato il metabolismo di primo passaggio.

L'eliminazione della buprenorfina da Buvidal è limitata dalla velocità di rilascio con un'emivita terminale compresa fra 3 e 5 giorni.

La buprenorfina viene eliminata prevalentemente nelle feci mediante l'escrezione biliare dei metaboliti glucuroconiugati (70%), mentre il resto viene eliminato nelle urine. La clearance totale della buprenorfina è circa 68 l/h.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è disponibile alcun dato sulla farmacocinetica nei pazienti anziani (età >65 anni).

Insufficienza renale

L'eliminazione per via renale gioca un ruolo relativamente piccolo ($\approx 30\%$) nella clearance complessiva della buprenorfina. Non è necessaria alcuna modifica della dose in base alla funzionalità renale, tuttavia si raccomanda cautela nel dosaggio per i soggetti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza epatica

Nella Tabella 5 sono riassunti i risultati di uno studio clinico in cui l'esposizione alla buprenorfina è stata determinata in seguito alla somministrazione di una compressa sottolinguale di buprenorfina/naloxone 2,0/0,5 mg in soggetti sani e in soggetti con gradi diversi di insufficienza epatica.

Tabella 5. Effetto dell'insufficienza epatica (variazione relativa ai soggetti sani) sui parametri farmacocinetici della buprenorfina in seguito alla somministrazione sottolinguale di buprenorfina/naloxone (2,0/0,5 mg) in soggetti sani e in soggetti con gradi diversi di insufficienza epatica			
Parametro farmacocinetico	Insufficienza epatica lieve (Classe A del punteggio Child-Pugh) (n = 9)	Insufficienza epatica moderata (Classe B del punteggio Child-Pugh) (n = 8)	Insufficienza epatica grave (Classe C del punteggio Child-Pugh) (n = 8)
Buprenorfina			
C_{max}	Aumento di 1,2 volte	Aumento di 1,1 volte	Aumento di 1,7 volte
AUC_{ult}	Simile al controllo	Aumento di 1,6 volte	Aumento di 2,8 volte

Complessivamente, l'esposizione plasmatica alla buprenorfina è aumentata di circa 3 volte nei soggetti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati sulla farmacocinetica disponibili per i pazienti pediatrici (età inferiore a 18 anni). L'esposizione simulata alla buprenorfina negli adolescenti di 16 anni di età ha mostrato un C_{max} e

un'AUC inferiori rispetto ai valori riscontrati negli adulti sia in caso di somministrazione settimanale che mensile di Buvidal.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta della buprenorfina è stata determinata in topi e ratti in seguito alla somministrazione orale e parenterale (endovenosa, intraperitoneale). Gli effetti indesiderati si basavano sull'attività farmacologica nota della buprenorfina.

La buprenorfina ha mostrato bassa tossicità tissutale e biochimica quando cani beagle sono stati trattati per via sottocutanea per un mese, scimmie rhesus per via orale per un mese e ratti e babbuini per via intramuscolare per sei mesi.

Studi di teratogenicità e tossicità riproduttiva condotti su ratti e conigli trattati per via intramuscolare hanno concluso che la buprenorfina non è né embriotossica né teratogena e non comporta alcun effetto significativo sul potenziale di svezzamento. Nei ratti non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità della funzione riproduttiva generale.

Da studi condotti in ratti e cani sulla tossicità cronica del veicolo usato per Buvidal non è emerso alcun rischio specifico per gli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Fosfatidilcolina di soia

Glicerolo dioleato

Etanolo anidro

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita da 1 ml (in vetro, tipo I) con tappo dello stantuffo (gomma bromobutilica ricoperta di fluoropolimero), ago (½ pollice, 23 gauge, 12 mm) e copriago (gomma di stirene-butadiene). La siringa preriempita viene assemblata in un dispositivo di sicurezza per la prevenzione di punture d'ago post-iniezione. Il copriago della siringa di sicurezza può contenere lattice di gomma che potrebbe causare reazioni allergiche in individui sensibili al lattice.

Dimensioni della confezione:

La confezione contiene 1 siringa preriempita con tappo, ago, copriago, dispositivo di sicurezza e 1 asta dello stantuffo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Informazioni importanti

- La somministrazione deve essere eseguita nel tessuto sottocutaneo
- Devono essere evitate la somministrazione intravascolare, intramuscolare e intradermica.
- Evitare l'uso in caso di rottura della siringa di sicurezza o danneggiamento della confezione.
- Il copriago della siringa può contenere lattice di gomma che potrebbe causare reazioni allergiche in individui sensibili al lattice.
- Maneggiare con cautela la siringa di sicurezza per evitare punture d'ago. La siringa di sicurezza è dotata di un dispositivo di sicurezza di protezione dell'ago che si attiverà alla fine dell'iniezione. Non rimuovere il copriago della siringa di sicurezza se prima non si è pronti a eseguire l'iniezione. Una volta rimosso il copriago, non provare mai a riposizionarlo sull'ago.
- Smaltire la siringa di sicurezza utilizzata subito dopo l'uso. Non riutilizzare la siringa di sicurezza.

Prima della somministrazione

Componenti della siringa di sicurezza:

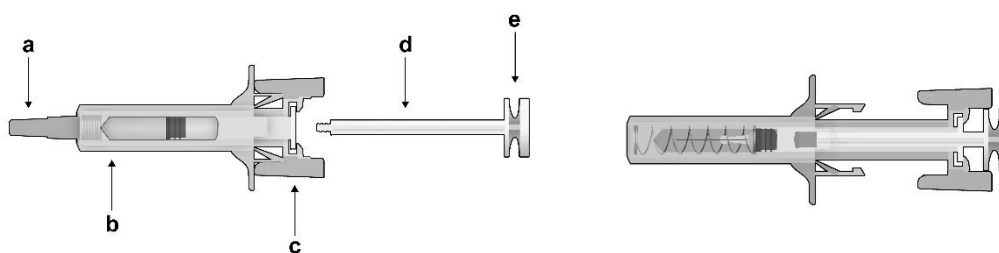


Figura 1: Siringa di sicurezza: prima dell'uso
a) Copriago, b) Corpo protettivo della siringa, c) Anelli protettivi della siringa, d) Stantuffo, e) Testa dello stantuffo

Siringa di sicurezza: dopo l'uso
(Con il meccanismo di protezione dell'ago attivato)

Si noti che il volume di iniezione minimo è appena visibile nella finestra di osservazione in quanto la sporgenza del dispositivo di sicurezza “copre” parte del cilindro di vetro in prossimità dell'ago.

Somministrazione (vedere paragrafo 4.2)

- Estrarre la siringa dalla scatola di cartone: prendere la siringa tenendola dal corpo protettivo.
- Tenendo la siringa a livello del copriago, inserire l'asta dello stantuffo nell'apposito tappo ruotando delicatamente l'asta dello stantuffo in senso orario fino a fissarlo (si veda Figura 2).

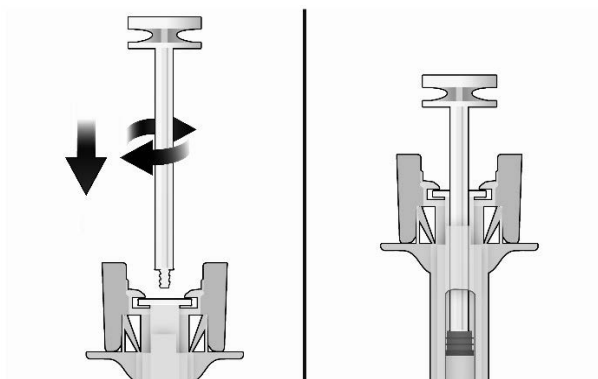


Figura 2: Prima Dopo

- Ispezionare attentamente la siringa di sicurezza:
 - Non usare la siringa di sicurezza dopo la data di scadenza riportata sulla scatola di cartone o sull'etichetta della siringa.
 - Potrebbe comparire una piccola bolla d'aria, il che è normale.
 - Il liquido deve essere trasparente. Non usare la siringa di sicurezza se il liquido contiene particelle visibili o è torbido.
- Scegliere il sito di iniezione. Le iniezioni devono essere alternate tra i vari siti a livello di gluteo, coscia, addome o parte superiore del braccio (si veda Figura 3) con un minimo di 8 settimane prima di eseguire nuovamente l'iniezione in un sito precedentemente utilizzato. Evitare le iniezioni a livello di girovita o entro 5 cm dall'ombelico.

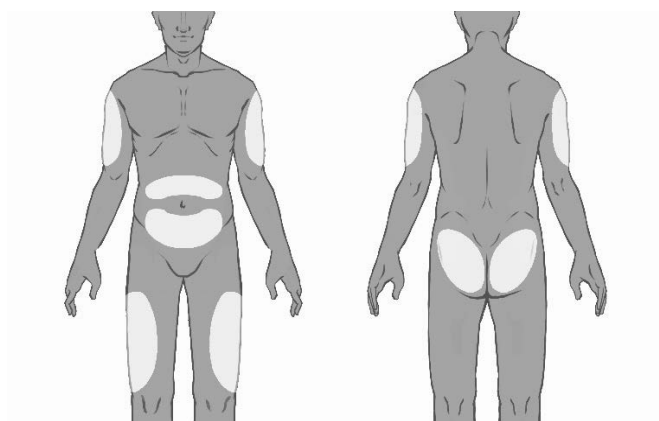


Figura 3:

- Indossare i guanti e disinfettare il sito di iniezione con un movimento circolare usando un panno imbevuto d'alcol (non fornito nella confezione). Non toccare nuovamente l'area disinfettata prima dell'iniezione.
- Tenendo in mano la siringa di sicurezza a livello del corpo protettivo come mostrato (si veda Figura 4), togliere delicatamente il copriago. Smaltire immediatamente il copriago (non cercare mai di riporlo sull'ago). All'estremità dell'ago potrebbe comparire una goccia di liquido. Questo è normale.

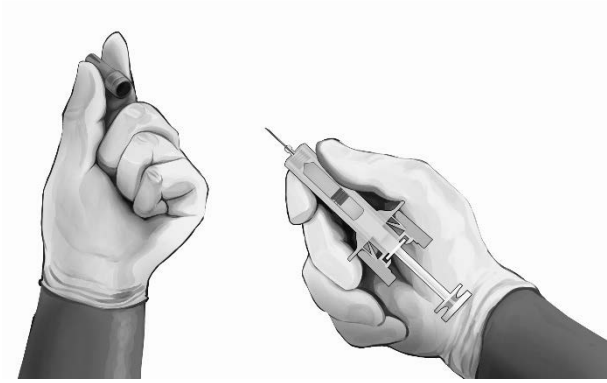


Figura 4:

- Sollevare la pelle a livello del sito di iniezione tenendola tra il pollice e un dito come illustrato (si veda Figura 5).
- Tenere la siringa di sicurezza come mostrato e inserire delicatamente l'ago a un angolo di circa 90° (si veda Figura 5). Spingere l'ago tutto dentro.

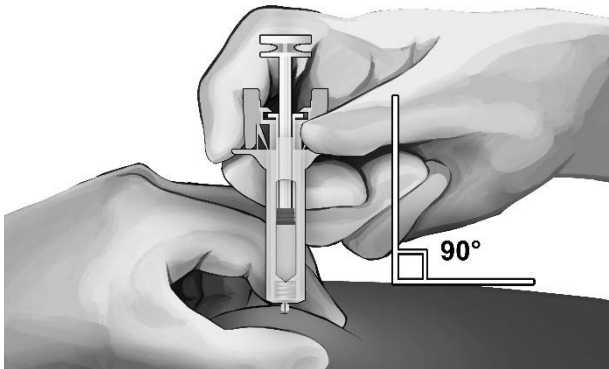


Figura 5:

- Tenendo la siringa come illustrato (si veda Figura 6), premere lentamente lo stantuffo fino a quando la testa dello stantuffo si blocca tra gli anelli protettivi della siringa e tutta la soluzione è stata iniettata.



Figura 6:

- Estrarre delicatamente l'ago dalla pelle. Si consiglia di mantenere lo stantuffo completamente premuto mentre l'ago viene attentamente sollevato dal sito di iniezione (si veda Figura 7).

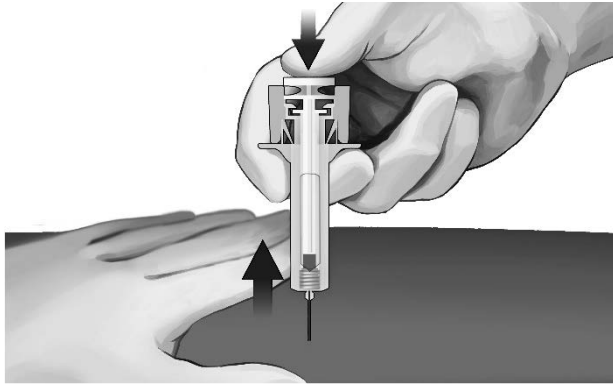


Figura 7:

- Non appena l'ago è stato completamente estratto dalla pelle, rimuovere lentamente il pollice dallo stantuffo e lasciare che la parte protettiva della siringa copra automaticamente l'ago esposto (si veda Figura 8). A livello del sito di iniezione ci potrebbe essere una piccola fuoriuscita di sangue; se necessario, asciugare con un batuffolo di cotone o una garza.



Figura 8:

Smaltimento della siringa

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Svezia
Telefono: +800 2577 2577

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Soluzione iniettabile di Buvidal a rilascio prolungato (settimanale)

EU/1/18/1336/001 [8 mg di buprenorfina/0,16 ml]

EU/1/18/1336/002 [16 mg di buprenorfina/0,32 ml]

EU/1/18/1336/003 [24 mg di buprenorfina/0,48 ml]

EU/1/18/1336/004 [32 mg di buprenorfina/0,64 ml]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
20 Novembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buvidal 64 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 96 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 128 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Soluzione iniettabile da 64 mg a rilascio prolungato

Ogni siringa preriempita contiene 64 mg di buprenorfina

Soluzione iniettabile da 96 mg a rilascio prolungato

Ogni siringa preriempita contiene 96 mg di buprenorfina

Soluzione iniettabile da 128 mg a rilascio prolungato

Ogni siringa preriempita contiene 128 mg di buprenorfina

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato.
Liquido giallastro-giallo trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della dipendenza da oppioidi nell'ambito di un trattamento clinico medico, sociale e psicologico. Il trattamento è indicato negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 16 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di Buvidal è limitata agli operatori sanitari. Occorre adottare le dovute precauzioni nel prescrivere e dispensare buprenorfina, quali condurre le visite di follow-up del paziente con monitoraggio clinico, in base alle esigenze del paziente. Non sono consentiti né l'uso domestico né l'autosomministrazione del prodotto da parte dei pazienti.

Precauzioni da adottare prima di iniziare il trattamento

Per evitare il peggioramento dei sintomi di astinenza, il trattamento con Buvidal deve essere avviato quando sono evidenti segni chiari e oggettivi di astinenza da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4). È necessario considerare i tipi di oppioidi usati (ovvero, oppioidi a lunga o breve durata d'azione), il tempo trascorso dall'ultima somministrazione di oppioidi e il relativo grado di dipendenza.

- Per i pazienti che fanno uso di eroina od oppioidi a breve durata d'azione, la dose iniziale di Buvidal non deve essere somministrata fino ad almeno 6 ore dopo l'ultima assunzione di oppioidi da parte del paziente.
- Per i pazienti che ricevono metadone, la dose di metadone deve essere ridotta a un massimo di 30 mg/giorno prima di iniziare il trattamento con Buvidal, che non deve essere somministrato

fino ad almeno 24 ore dopo che il paziente ha assunto l'ultima dose di metadone. Buvidal potrebbe indurre sintomi da astinenza nei pazienti dipendenti dal metadone.

Posologia

Inizio del trattamento nei pazienti che non stanno già ricevendo buprenorfina

I pazienti precedentemente non esposti a buprenorfina devono ricevere una dose sottolinguale di buprenorfina da 4 mg ed essere osservati per un'ora prima della prima somministrazione di Buvidal settimanale per confermare la tollerabilità alla buprenorfina.

La dose iniziale raccomandata di Buvidal è 16 mg, con una o due dosi aggiuntive da 8 mg a distanza di almeno 1 giorno, fino a una dose target di 24 mg o 32 mg durante la prima settimana di trattamento. La dose raccomandata per la seconda settimana di trattamento è la dose totale somministrata durante la settimana iniziale.

Il trattamento con Buvidal mensile può essere iniziato una volta avviato il trattamento con Buvidal settimanale, in conformità alla conversione della dose riportata nella Tabella 2 e dopo che il paziente è stato stabilizzato sul trattamento settimanale (4 settimane o più se possibile).

Passaggio da prodotti contenenti buprenorfina sottolinguale a Buvidal

I pazienti trattati con buprenorfina sottolinguale possono passare direttamente a Buvidal settimanale o mensile, a partire dal giorno successivo all'ultima dose giornaliera di trattamento sottolinguale con buprenorfina in conformità alle raccomandazioni sul dosaggio riportate nella Tabella 1. Durante il periodo di dosaggio successivo al passaggio si raccomanda un monitoraggio più serrato dei pazienti.

Tabella 1. Dosi convenzionali di trattamento giornaliero con buprenorfina sottolinguale e dosi corrispondenti di Buvidal settimanale e mensile raccomandate		
Dose di buprenorfina sottolinguale giornaliera	Dose di Buvidal settimanale	Dose di Buvidal mensile
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

La dose di buprenorfina in mg può differire tra i prodotti sottolinguali, il che deve essere preso in considerazione valutando prodotto per prodotto. Le proprietà farmacocinetiche di Buvidal sono descritte nel paragrafo 5.2.

Trattamento di mantenimento e aggiustamenti della dose

Buvidal può essere somministrato con frequenza settimanale o mensile. Le dosi possono essere incrementate o ridotte e i pazienti possono cambiare tra prodotto settimanale e prodotto mensile in base alle necessità individuali del paziente e al giudizio clinico del medico curante come da raccomandazioni riportate nella Tabella 2. In seguito al passaggio, i pazienti potrebbero necessitare di un monitoraggio più serrato. La valutazione del trattamento a lungo termine si basa su dati di 48 settimane.

Tabella 2. Conversione della dose raccomandata nel passaggio da dosaggio settimanale a quello mensile o dal dosaggio mensile a quello settimanale	
Dose settimanale di Buvidal	Dose mensile di Buvidal
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Dosaggio supplementare

Al massimo un'ulteriore dose di Buvidal da 8 mg può essere somministrata in occasione di una visita non programmata tra le regolari dosi settimanali e mensili, a seconda delle necessità temporanee del singolo paziente.

La dose settimanale massima per i pazienti che ricevono un trattamento settimanale con Buvidal è 32 mg con una dose aggiuntiva di 8 mg. La dose mensile massima per i pazienti che ricevono un trattamento mensile con Buvidal è 128 mg con una dose aggiuntiva di 8 mg.

Dosi dimenticate

Per evitare di dimenticare delle dosi, la dose settimanale può essere somministrata fino a 2 giorni prima o dopo il punto temporale settimanale e la dose mensile può essere somministrata fino a 1 settimana prima o dopo il punto temporale mensile.

Qualora venga dimenticata una dose, la dose successiva deve essere somministrata il prima possibile dal punto di vista pratico.

Conclusione del trattamento

Se Buvidal viene interrotto, occorre prendere in considerazione le sue caratteristiche di rilascio prolungato nonché eventuali sintomi di astinenza manifestati dal paziente; vedere paragrafo 4.4. Se il paziente passa al trattamento con buprenorfina sottolinguale, il passaggio deve avvenire una settimana dopo l'ultima dose settimanale o un mese dopo l'ultima dose mensile di Buvidal conformemente alle raccomandazioni riportate nella Tabella 1.

Popolazioni speciali

Anziani

L'efficacia e la sicurezza di buprenorfina in pazienti anziani di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Non può essere effettuata alcuna raccomandazione sulla posologia.

In generale, il dosaggio raccomandato per pazienti anziani con funzione renale normale è lo stesso indicato per pazienti adulti più giovani con funzione renale normale. Tuttavia, dal momento che i pazienti anziani potrebbero presentare una funzione renale/epatica ridotta, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose (vedere Insufficienza epatica e Insufficienza renale di seguito).

Insufficienza epatica

Buprenorfina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con insufficienza epatica grave, l'uso di buprenorfina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

La modifica della dose di buprenorfina non è richiesta nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nel dosaggio per i pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina in bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Buvidal è destinato esclusivamente alla somministrazione sottocutanea. Deve essere iniettato lentamente e interamente nel tessuto sottocutaneo di aree differenti (gluteo, coscia, addome o parte superiore del braccio), a condizione che vi sia tessuto sottocutaneo sufficiente. Ogni area può avere più siti di iniezione. I siti di iniezione devono essere alternati sia in caso di iniezioni settimanali che mensili, con un minimo raccomandato di 8 settimane prima di eseguire nuovamente l'iniezione in un sito precedentemente usato nel caso delle dosi settimanali. Non sono disponibili dati clinici a supporto della possibilità di rieseguire l'iniezione della dose mensile nello stesso sito. È, tuttavia, improbabile

che questo rappresenti un problema per la sicurezza. La decisione di rieseguire l'iniezione nello stesso sito deve basarsi sul giudizio clinico del medico curante. La dose deve essere somministrata in un'unica iniezione e non può essere suddivisa. La dose non deve essere somministrata per via intravascolare (endovenosa), intramuscolare o intradermica (nella cute) (vedere paragrafo 4.4). Per istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
Grave insufficienza respiratoria
Insufficienza epatica grave
Alcolismo acuto o *delirium tremens*

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Somministrazione

Occorre prestare cautela per evitare iniezioni accidentali di Buvidal. La dose non deve essere somministrata per via intravascolare (endovenosa), intramuscolare o intradermica.

L'iniezione intravascolare come quella endovenosa potrebbe comportare un serio rischio di danni in quanto Buvidal forma una massa solida a contatto con i liquidi corporei, il che potrebbe potenzialmente causare lesioni ai vasi sanguigni, occlusione o eventi tromboembolici.

Per ridurre al minimo il rischio di uso improprio, abuso e diversione, occorre adottare le dovute precauzioni nel prescrivere e dispensare buprenorfina. Gli operatori sanitari devono somministrare Buvidal direttamente al paziente. Non sono consentiti né l'uso domestico né l'autosomministrazione del prodotto da parte dei pazienti. Qualsiasi tentativo di rimuovere il depot deve essere monitorato durante l'intera durata del trattamento.

Proprietà di rilascio prolungato

Le proprietà di rilascio prolungato del prodotto devono essere prese in considerazione durante il trattamento, inclusi l'inizio e la conclusione. In particolare, i pazienti che assumono medicinali concomitanti e/o che presentano comorbidità devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di tossicità, sovradosaggio o astinenza causati dall'aumento o dalla diminuzione dei livelli di buprenorfina.

Per le proprietà farmacocinetiche vedere il paragrafo 5.2, mentre per la conclusione del trattamento vedere il paragrafo 4.2.

Depressione respiratoria

È stato segnalato un numero di casi di decesso a causa di depressione respiratoria in pazienti trattati con buprenorfina, soprattutto quando somministrata in combinazione con le benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) o quando la buprenorfina non è stata usata in base alle informazioni prescrittive. I decessi sono stati riportati anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e di altre sostanze sedative come alcol, gabapentinoidi (come pregabalin e gabapentin) (vedere paragrafo 4.5) o altri oppioidi.

Buprenorfina deve essere utilizzata con attenzione nei pazienti con insufficienza respiratoria (ad esempio, broncopneumopatia ostruttiva cronica, asma, cuore polmonare, diminuzione della riserva respiratoria, ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi).

Buprenorfina può causare depressione respiratoria grave, potenzialmente fatale, nei bambini e nelle persone che non soffrono di dipendenza da oppioidi in caso di utilizzo accidentale o intenzionale.

Depressione del SNC

La buprenorfina può causare sonnolenza, in particolare quando assunta insieme ad alcol o a sedativi del sistema nervoso centrale come benzodiazepine, tranquillanti, sedativi, gabapentinoidi o ipnotici (vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

Dipendenza

La buprenorfina è un agonista parziale del recettore mu per gli oppioidi e la somministrazione cronica può causare dipendenza da oppioidi.

Epatite ed eventi epatici

Prima di iniziare la terapia sono raccomandati test di funzionalità epatica e la documentazione relativa allo stato dell'epatite virale. I pazienti che risultano positivi al test dell'epatite virale, che assumono determinati prodotti medicinali concomitanti (vedere paragrafo 4.5) e/o affetti da disfunzione epatica, sono a maggior rischio di lesione epatica. Si raccomanda un regolare monitoraggio della funzionalità epatica.

Casi di lesione epatica acuta sono stati riportati in pazienti dipendenti da oppioidi sia in studi clinici che in segnalazioni di reazioni avverse post-marketing con prodotti medicinali contenenti buprenorfina. Lo spettro di anomalie varia da aumenti asintomatici transitori delle transaminasi epatiche a casi segnalati di epatite citolitica, insufficienza epatica, necrosi epatica, sindrome epato-renale, encefalopatia epatica e decesso. In molti casi, la presenza di anomalie pre-esistenti degli enzimi epatici, malattia genetica, infezione da virus dell'epatite B o C, abuso di alcol, anoressia, uso concomitante di altri prodotti medicinali potenzialmente epatotossici e l'iniezione continua del farmaco possono essere causa o contribuire alle reazioni avverse. Questi fattori sottostanti devono essere presi in considerazione prima di prescrivere buprenorfina e durante il trattamento. Quando si sospetta un evento epatico, è richiesta ulteriore valutazione biologica ed eziologica. A seconda dei risultati, Buvidal può essere interrotto. Potrebbe essere necessario un monitoraggio oltre il periodo di trattamento settimanale e mensile. Se il trattamento è continuo, la funzionalità epatica deve essere monitorata attentamente.

Peggioramento della sindrome di astinenza da oppioidi

Quando si inizia il trattamento con buprenorfina, è importante essere a conoscenza del relativo profilo di agonista parziale. Prodotti a base di buprenorfina hanno causato un peggioramento dei sintomi di astinenza in pazienti dipendenti da oppioidi quando somministrati prima che diminuissero gli effetti agonisti derivanti dal recente uso o uso improprio di oppioidi. Per evitare di peggiorare l'astinenza, l'induzione deve essere intrapresa quando sono evidenti obiettivi segni e sintomi di astinenza da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2).

L'interruzione del trattamento può causare una sindrome da astinenza la cui insorgenza potrebbe essere ritardata.

Insufficienza epatica

La buprenorfina viene metabolizzata ampiamente nel fegato. I pazienti con insufficienza epatica moderata devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di peggioramento dell'astinenza da oppioidi, tossicità o sovradosaggio causati da un aumento dei livelli di buprenorfina. Buprenorfina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzione epatica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, l'uso di buprenorfina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

I metaboliti della buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nel dosaggio per i pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Prolungamento dell'intervallo QT

Occorre prestare cautela nella somministrazione concomitante di Buvidal con altri prodotti medicinali che prolungano l'intervallo QT e nei pazienti con un'anamnesi di sindrome del QT lungo o altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT.

Gestione del dolore acuto

Per la gestione del dolore acuto durante l'uso continuo di Buvidal, potrebbe essere necessario un uso combinato di oppioidi con elevata affinità per il recettore mu degli oppioidi (es. fentanil), analgesici non a base di oppioidi e anestesia regionale. La titolazione di prodotti medicinali oppioidi orali o endovenosi a breve durata d'azione (morfina a rilascio immediato, ossicodone o fentanil) per raggiungere l'effetto analgesico desiderato nei pazienti trattati con Buvidal potrebbe richiedere dosi più alte. I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina in bambini di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2). A causa della scarsità di dati negli adolescenti (di età pari a 16 o 17 anni), i pazienti di età compresa in questo intervallo devono essere monitorati attentamente durante il trattamento.

Effetti di classe

Gli oppioidi possono causare ipotensione ortostatica.

Gli oppioidi possono far aumentare la pressione del liquido cerebrospinale, il che potrebbe causare crisi epilettiche. Pertanto, gli oppioidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti con lesione cranica, lesioni intracraniche e in altre circostanze dove la pressione cerebrospinale può aumentare o nel caso di anamnesi di crisi epilettiche.

Gli oppioidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti con ipotensione, ipertrofia prostatica o stenosi uretrale.

La miosi indotta da oppioidi, i cambiamenti nel livello di coscienza o i cambiamenti nella percezione del dolore come un sintomo della malattia possono interferire con la valutazione del paziente o nascondere la diagnosi o il decorso clinico della malattia concomitante.

Gli oppioidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti con mixedema, ipotiroidismo o insufficienza corticale surrenale (ad es. malattia di Addison).

Gli oppioidi hanno dimostrato di aumentare la pressione sanguigna intracoledocale e devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con disfunzione del tratto biliare.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Buvidal.

La buprenorfina deve essere usata con cautela quando co-somministrata con:

- benzodiazepine: questa combinazione potrebbe provocare il decesso a causa di depressione respiratoria di origine centrale. Pertanto, le somministrazioni devono essere attentamente monitorate e questa combinazione deve essere evitata nei casi in cui sussiste il rischio di uso improprio. I pazienti devono essere avvisati che è estremamente pericolosa l'autosomministrazione di benzodiazepine non prescritte durante l'assunzione di questo prodotto e devono inoltre essere avvisati di utilizzare le benzodiazepine in concomitanza con questo prodotto solo come indicato dal proprio medico (vedere paragrafo 4.4).
- gabapentinoidi: questa combinazione potrebbe provocare il decesso a causa di depressione respiratoria. Pertanto, le somministrazioni devono essere attentamente monitorate e questa combinazione deve essere evitata nei casi in cui sussiste il rischio di uso improprio. I pazienti devono essere avvisati del fatto che possono usare i gabapentinoidi (come pregabalin e gabapentin) in concomitanza con questo prodotto solo come indicato dal proprio medico (vedere paragrafo 4.4).
- bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol, in quanto l'alcol aumenta l'effetto sedativo della buprenorfina (vedere paragrafo 4.7).
- altri sedativi del sistema nervoso centrale: altri derivati da oppioidi (ad es., metadone, analgesici e sedativi della tosse), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti del recettore H_1 , barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, antipsicotici, clonidina e sostanze correlate. Queste combinazioni aumentano la depressione del sistema nervoso centrale. Il ridotto livello di vigilanza può rendere pericoloso guidare veicoli e utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.7).
- analgesici a base di oppioidi: un'analgesia adeguata può essere difficile da raggiungere quando si somministra un agonista completo degli oppioidi nei pazienti che ricevono buprenorfina. Esiste anche la possibilità di sovradosaggio con un agonista completo, specialmente quando si sta tentando di superare gli effetti di agonista parziale della buprenorfina o quando i livelli plasmatici di buprenorfina sono in diminuzione (vedere paragrafo 4.4).
- naltrexone e nalmefene: questi sono antagonisti degli oppioidi che possono bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. Per i pazienti dipendenti da oppioidi che attualmente ricevono il trattamento con buprenorfina, il naltrexone può precipitare la comparsa improvvisa di sintomi prolungati e intensi di astinenza da oppioidi. Per i pazienti che attualmente ricevono il trattamento con naltrexone, gli effetti terapeutici desiderati della somministrazione di buprenorfina possono essere bloccati dal naltrexone.
- La buprenorfina viene metabolizzata in norbuprenorfina prevalentemente dal CYP3A4. Gli effetti sull'esposizione alla buprenorfina nei pazienti trattati con Buvidal non sono stati studiati. In studi sulla somministrazione transmurale e transdermica di buprenorfina sono state riscontrate interazioni con induttori o inibitori co-somministrati. La buprenorfina viene anche metabolizzata in buprenorfina 3 β -glucuronide di UGT1A1.
 - Gli inibitori di CYP3A4 possono inibire il metabolismo della buprenorfina risultando in un aumento di C_{max} e dell'AUC della buprenorfina e della norbuprenorfina. Buvidal evita gli effetti di primo passaggio e gli inibitori di CYP3A4 (es. inibitori proteasici come ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifungini azolici come ketoconazolo o itraconazolo, o antibiotici macrolidi) dovrebbero avere meno effetti sul metabolismo della buprenorfina quando somministrati in concomitanza con Buvidal rispetto a quando somministrati in associazione alla buprenorfina sottolinguale. Nel passare da buprenorfina sottolinguale a Buvidal, i pazienti potrebbero dover essere monitorati per garantire che i livelli plasmatici di buprenorfina siano adeguati.

I pazienti che già assumono Buvidal e che iniziano il trattamento con inibitori di CYP3A4 devono essere trattati con Buvidal settimanale ed essere monitorati per segni e sintomi di sovratrattamento. Al contrario, se un paziente trattato in concomitanza con Buvidal e un inibitore di CYP3A4 interrompe il trattamento con l'inibitore di CYP3A4, il paziente deve essere monitorato per sintomi di astinenza.
 - Gli induttori di CYP3A4 possono indurre il metabolismo della buprenorfina dando come risultato una diminuzione dei livelli di buprenorfina. Buvidal evita gli effetti di primo passaggio e gli induttori di CYP3A4 (es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina o rifampicina) dovrebbero avere meno effetti sul metabolismo della buprenorfina quando somministrati in concomitanza con Buvidal rispetto a quando somministrati in

associazione alla buprenorfina sottolinguale. Nel passare da buprenorfina sottolinguale a Buvidal, i pazienti potrebbero dover essere monitorati per garantire che i livelli plasmatici di buprenorfina siano adeguati. I pazienti che già assumono Buvidal e che iniziano il trattamento con induttori di CYP3A4 devono essere trattati con Buvidal settimanale ed essere monitorati per segni e sintomi di astinenza. Al contrario, se un paziente trattato in concomitanza con Buvidal e un induttore di CYP3A4 interrompe il trattamento con l'induttore di CYP3A4, deve essere monitorato per sintomi di sovratrattamento.

- Gli inibitori di UGT1A1 possono influire sull'esposizione sistemica della buprenorfina
- inibitori delle monoamino ossidasi (MAOI): possibile esacerbazione degli effetti degli oppioidi, in base all'esperienza con la morfina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di buprenorfina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono indicativi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La buprenorfina deve essere usata durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio per il feto.

Verso la fine della gravidanza, la buprenorfina può provocare depressione respiratoria nel neonato, anche dopo un breve periodo di somministrazione. La somministrazione a lungo termine durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può causare una sindrome da astinenza nel neonato (ad es., ipertonia, tremore neonatale, agitazione neonatale, miocloni o convulsioni). La sindrome si manifesta generalmente diverse ore o diversi giorni dopo la nascita.

Data la lunga emivita della buprenorfina, deve essere considerato il monitoraggio neonatale per diversi giorni dopo la nascita per prevenire il rischio di depressione respiratoria o di sindrome da astinenza nei neonati.

Allattamento

La buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno e Buvidal deve essere usato con cautela durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili o sono limitati i dati relativi agli effetti della buprenorfina sulla fertilità umana. Non sono stati osservati effetti della buprenorfina sulla fertilità negli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La buprenorfina altera da lievemente a moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari quando somministrata a pazienti con dipendenza da oppioidi. La buprenorfina può causare sonnolenza, capogiro compromettere il pensiero, specialmente durante l'induzione del trattamento e durante l'aggiustamento della dose. Se assunta in concomitanza con alcol o sedativi del sistema nervoso centrale, è probabile che l'effetto sia più accentuato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I pazienti devono essere messi in guardia sul rischio di lavorare con macchinari pericolosi nel caso in cui la buprenorfina possa influire sulla loro capacità di svolgere tali attività.

I pazienti devono essere messi in guardia sul rischio di guidare o utilizzare macchinari pericolosi durante l'assunzione di questo farmaco fino a quando non sono noti gli effetti che tale farmaco ha sul paziente. Deve essere fornita una raccomandazione individuale dall'operatore sanitario curante.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente con la buprenorfina sono mal di testa, nausea, iperidrosi, insonnia, sindrome da astinenza farmacologica e dolore.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riporta le reazioni avverse segnalate con buprenorfina, incluso Buvidal. Si applicano i termini e le frequenze seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse elencate per sistema corporeo				
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Infezione Influenza Faringite Rinite	Cellulite nel sito di iniezione	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo di appetito		
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Agitazione Depressione Ostilità Nervosismo Pensieri anormali Paranoia Dipendenza medica		Allucinazioni Umore euforico
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sonnolenza Capogiro Emicrania Parestesia Sonnolenza Sincope Tremore Ipertonia Disturbi del linguaggio		
Patologie dell'occhio		Disturbo lacrimale Midriasi Miosi		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie cardiache		Palpitazioni		
Patologie vascolari		Vasodilatazione Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Dispnea Sbadiglio Asma Bronchite		

Tabella 3. Reazioni avverse elencate per sistema corporeo				
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Stipsi Vomito Dolore addominale Flatulenza Dispepsia Bocca secca Diarrea Patologie gastrointestinali		
Disturbi epatobiliari			Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi Aumento degli enzimi epatici	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Eruzione cutanea maculare	Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mal di schiena Mialgia Spasmi muscolari Dolore al collo Dolore alle ossa		
Patologie renali e urinarie				Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Dismenorrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Iperidrosi Sindrome da astinenza da stupefacenti Dolore	Dolore nel sito di iniezione Prurito nel sito di iniezione Eritema nel sito di iniezione Gonfiore nel sito di iniezione Reazione nel sito di iniezione Indurimento del sito di iniezione Massa nel sito di iniezione Edema periferico Astenia Malessere Piressia Brividi Sindrome neonatale da astinenza Dolore toracico	Infiammazione nel sito di iniezione Lividi nel sito di iniezione Orticaria nella sede di iniezione	
Esami diagnostici		Test di funzionalità epatica anomali		
Traumatismo, avvelenamento e			Capogiri da procedura	

Tabella 3. Reazioni avverse elencate per sistema corporeo				
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
complicazioni da procedura				

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni nel sito di iniezione

Nella sperimentazione di efficacia in doppio cieco di fase 3, sono state osservate reazioni avverse correlate al sito di iniezione in 36 (16,9%) dei 213 pazienti (5% delle iniezioni somministrate) nel gruppo di trattamento con Bupival. Le reazioni avverse più comuni sono state dolore nel sito di iniezione (8,9%), prurito nel sito di iniezione (6,1%) ed eritema a livello del sito di iniezione (4,7%). Le reazioni nel sito di iniezione erano tutte di severità lieve o moderata e la maggior parte degli eventi è stata transitoria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema di segnalazione nazionale riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La depressione respiratoria come conseguenza della depressione del sistema nervoso centrale è un sintomo primario che richiede l'intervento in caso di sovradosaggio di buprenorfina, perché può portare all'arresto respiratorio e al decesso. Sintomi precoci di sovradosaggio potrebbero inoltre includere sudorazione eccessiva, sonnolenza, ambliopia, miosi, ipotensione, nausea, vomito e/o disturbi del linguaggio.

Trattamento

È necessario adottare misure di supporto generali, incluso lo stretto monitoraggio dello stato respiratorio e cardiaco del paziente. In seguito all'adozione di misure di cure intensive standard, deve essere avviato il trattamento sintomatico della depressione respiratoria. Deve essere controllato che le vie aeree del paziente siano libere e deve essere garantita ventilazione assistita o controllata. Il paziente deve essere trasferito in un ambiente in cui siano disponibili attrezzature per la rianimazione completa. Se il paziente vomita, è necessario adottare le dovute precauzioni per prevenire l'aspirazione. L'uso di un antagonista degli oppioidi (ovvero, naloxone) è raccomandato, nonostante il modesto effetto che potrebbe avere sulla regressione dei sintomi respiratori della buprenorfina rispetto ai suoi effetti sugli agonisti completi degli oppioidi.

Deve essere tenuta in considerazione la lunga durata d'azione della buprenorfina e il rilascio prolungato da Bupival nel determinare la durata del trattamento necessaria a far regredire gli effetti di un sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4). Il naloxone può essere eliminato più rapidamente della buprenorfina, consentendo un ritorno dei sintomi da sovradosaggio della buprenorfina precedentemente controllati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso, farmaci impiegati nella dipendenza da oppioidi, codice ATC: N07BC01

Meccanismo d'azione

La buprenorfina è un agonista/antagonista parziale degli oppioidi, che si lega ai recettori per gli oppioidi μ (mu) e κ (kappa) del cervello. La sua attività nel trattamento di mantenimento a base di oppioidi è attribuita alle sue proprietà lentamente reversibili con i recettori μ degli oppioidi, le quali, nel corso di un periodo di tempo prolungato, possono ridurre al minimo la necessità di oppioidi illegali per i pazienti con dipendenza da oppioidi.

Gli effetti massimi degli agonisti degli oppioidi sono stati osservati durante gli studi di farmacologia clinica in persone con dipendenza da oppioidi.

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di Buvidal nel trattamento della dipendenza da oppioidi sono state stabilite in uno studio pivotal di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con doppia simulazione, con controllo attivo e dose flessibile in pazienti con dipendenza da oppioidi da moderata a grave. In questo studio, 428 pazienti sono stati randomizzati a uno dei due gruppi di trattamento. I pazienti nel gruppo con Buvidal (n = 213) hanno ricevuto iniezioni settimanali (da 16 a 32 mg) durante le prime 12 settimane seguite da iniezioni mensili (da 64 a 160 mg) durante le ultime 12 settimane, più dosi giornaliere di compresse sottolinguali di placebo durante il periodo di trattamento completo. I pazienti nel gruppo con buprenorfina/naloxone sottolinguale (n = 215) hanno ricevuto iniezioni settimanali di placebo durante le prime 12 settimane e iniezioni mensili di placebo durante le ultime 12 settimane, più compresse sottolinguali giornaliere di buprenorfina/naloxone durante il periodo di trattamento completo (da 8 a 24 mg durante le prime 12 settimane e da 8 a 32 mg durante le ultime 12 settimane). Durante le 12 settimane con iniezioni mensili, i pazienti in entrambi i gruppi potevano ricevere un'ulteriore dose settimanale di Buvidal da 8 mg al mese, ove necessario. I pazienti si sono sottoposti a 12 visite settimanali durante le prime 12 settimane e 6 visite durante le ultime 12 settimane (3 visite programmate ogni mese e 3 visite casuali di tossicologia urinaria). Ad ogni visita, sono state valutate le misure degli esiti di efficacia e sicurezza.

Dei 428 pazienti randomizzati, il 69,0% (147/213) dei pazienti nel gruppo di trattamento con Buvidal e il 72,6% (156/215) dei pazienti nel gruppo di trattamento con buprenorfina/naloxone sottolinguale hanno completato il periodo di trattamento di 24 settimane.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di non inferiorità nella percentuale media di campioni urinari negativi per gli oppioidi illegali durante le settimane di trattamento da 1 a 24 per il gruppo con Buvidal rispetto al gruppo con buprenorfina/naloxone sottolinguale (Tabella 4).

La superiorità di Buvidal rispetto a buprenorfina/naloxone sottolinguale è stata raggiunta (ordine di analisi pre-specificato) per l'endpoint secondario della funzione di distribuzione cumulativa (CDF) per la percentuale di campioni urinari negativi agli oppioidi durante le settimane di trattamento dalla 4 alla 24 (Tabella 4).

Tabella 4. Variabili di efficacia in uno studio pivotal di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con doppia simulazione, con controllo attivo e dose flessibile in pazienti con dipendenza da oppioidi da moderata a grave					
Variabile di efficacia	Statistica	Buvidal	SL BPN/NX	Differenze tra i trattamenti (%)^a (IC al 95%)	Valore p
Percentuale di campioni urinari negativi per gli oppioidi illegali	N	213	215		
	Media degli LS (%) (ES)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	IC al 95%	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
CDF della percentuale di campioni urinari negativi per gli oppioidi illegali nell'arco delle settimane 4-24	N	213	215		
	Mediana	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = funzione di distribuzione cumulativa, IC = intervallo di confidenza, ES = errore standard, LS = minimi quadrati, SL BPN/NX = buprenorfina/naloxone sottolinguale

^a Differenza = Buvidal - SL BPN/NX.

^b Il valore p era per la superiorità

È stato condotto uno studio a lungo termine, in aperto, di fase 3 sulla sicurezza del dosaggio flessibile di Buvidal settimanale e mensile per 48 settimane. Lo studio ha arruolato un totale di 227 pazienti con dipendenza da oppioidi da moderata a grave, dei quali 190 sono passati a buprenorfina sottolinguale (con o senza naloxone), mentre 37 erano nuovi al trattamento con buprenorfina. Durante il periodo di trattamento di 48 settimane, i pazienti potevano cambiare tra la somministrazione settimanale e quella mensile di Buvidal e passare da una dose all'altra (da 8 a 32 mg di Buvidal settimanale e tra 64 e 160 mg di Buvidal mensile) in base al giudizio clinico del medico.

Per i pazienti che erano passati dalla buprenorfina sottolinguale, la percentuale di pazienti con campioni urinari negativi per gli oppioidi illegali era del 78,8% al basale e 84,0% alla fine del periodo di trattamento di 48 settimane. Per i pazienti nuovi al trattamento, la percentuale di pazienti con campioni urinari negativi per gli oppioidi illegali era dello 0,0% al basale e 63,0% alla fine del periodo di trattamento di 48 settimane. Complessivamente, 156 pazienti (68,7%) hanno completato il periodo di trattamento di 48 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Buvidal mensile

Assorbimento

Dopo l'iniezione, la concentrazione plasmatica di buprenorfina aumenta con un tempo mediano alla concentrazione plasmatica massima (t_{max}) di 6-10 ore. Buvidal presenta una biodisponibilità assoluta completa. L'esposizione allo stato stazionario viene raggiunta alla quarta dose mensile.

Nell'intervallo di dosaggio compreso tra 64 e 128 mg si osservano incrementi nell'esposizione proporzionali alla dose.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione della buprenorfina è circa 1900 l. La buprenorfina è per circa il 96% legata a proteine, soprattutto globulina alfa e beta.

Biotrasformazione ed eliminazione

La buprenorfina viene ossidativamente metabolizzata mediante 14-N-dealchilazione in N-desalchilbuprenorfina (nota anche come norbuprenorfina) attraverso il citocromo P450 CYP3A4 e mediante glucuroconiugazione della molecola originaria e del metabolita dealchilato. La norbuprenorfina è un agonista dell'oppioide μ con debole attività intrinseca.

La somministrazione sottocutanea di Buvidal determina concentrazioni plasmatiche del metabolita norbuprenorfina significativamente più basse rispetto alla somministrazione di buprenorfina sottolinguale, in quanto viene evitato il metabolismo di primo passaggio.

L'eliminazione della buprenorfina da Buvidal è limitata dalla velocità di rilascio con un'emivita terminale compresa fra 19 e 25 giorni.

La buprenorfina viene eliminata prevalentemente nelle feci mediante l'escrezione biliare dei metaboliti glucuroconiugati (70%), mentre il resto viene eliminato nelle urine. La clearance totale della buprenorfina è circa 68 l/h.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è disponibile alcun dato sulla farmacocinetica nei pazienti anziani (età >65 anni).

Insufficienza renale

L'eliminazione per via renale gioca un ruolo relativamente piccolo ($\approx 30\%$) nella clearance complessiva della buprenorfina. Non è necessaria alcuna modifica della dose in base alla funzionalità renale, tuttavia si raccomanda cautela nel dosaggio per i soggetti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza epatica

Nella Tabella 5 sono riassunti i risultati di uno studio clinico in cui l'esposizione alla buprenorfina è stata determinata in seguito alla somministrazione di una compressa sottolinguale di buprenorfina/naloxone 2,0/0,5 mg in soggetti sani e in soggetti con gradi diversi di insufficienza epatica.

Tabella 5. Effetto dell'insufficienza epatica (variazione relativa ai soggetti sani) sui parametri farmacocinetici della buprenorfina in seguito alla somministrazione sottolinguale di buprenorfina/naloxone (2,0/0,5 mg) in soggetti sani e in soggetti con gradi diversi di insufficienza epatica			
Parametro farmacocinetico	Insufficienza epatica lieve (Classe A del punteggio Child-Pugh) (n = 9)	Insufficienza epatica moderata (Classe B del punteggio Child-Pugh) (n = 8)	Insufficienza epatica grave (Classe C del punteggio Child-Pugh) (n = 8)
Buprenorfina			
C_{max}	Aumento di 1,2 volte	Aumento di 1,1 volte	Aumento di 1,7 volte
AUC_{ult}	Simile al controllo	Aumento di 1,6 volte	Aumento di 2,8 volte

Complessivamente, l'esposizione plasmatica alla buprenorfina è aumentata di circa 3 volte nei soggetti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati sulla farmacocinetica disponibili per i pazienti pediatrici (età inferiore a 18 anni). L'esposizione simulata alla buprenorfina negli adolescenti di 16 anni di età ha mostrato un C_{max} e

un'AUC inferiori rispetto ai valori riscontrati negli adulti sia in caso di somministrazione settimanale che mensile di Buvidal.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta della buprenorfina è stata determinata in topi e ratti in seguito alla somministrazione orale e parenterale (endovenosa, intraperitoneale). Gli effetti indesiderati si basavano sull'attività farmacologica nota della buprenorfina.

La buprenorfina ha mostrato bassa tossicità tissutale e biochimica quando cani beagle sono stati trattati per via sottocutanea per un mese, scimmie rhesus per via orale per un mese e ratti e babbuini per via intramuscolare per sei mesi.

Studi di teratogenicità e tossicità riproduttiva condotti su ratti e conigli trattati per via intramuscolare hanno concluso che la buprenorfina non è né embriotossica né teratogena e non comporta alcun effetto significativo sul potenziale di svezzamento. Nei ratti non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità della funzione riproduttiva generale.

Da studi condotti in ratti e cani sulla tossicità cronica del veicolo usato per Buvidal non è emerso alcun rischio specifico per gli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Buvidal 64 mg, 96 mg 128 mg
Fosfatidilcolina di soia
Glicerolo dioleato
N-metilpirrolidone

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita da 1 ml (in vetro, tipo I) con tappo dello stantuffo (gomma bromobutilica ricoperta di fluoropolimero), ago (½ pollice, 23 gauge, 12 mm) e copriago (gomma di stirene-butadiene). La siringa preriempita viene assemblata in un dispositivo di sicurezza per la prevenzione di punture d'ago post-iniezione. Il copriago della siringa di sicurezza può contenere lattice di gomma che potrebbe causare reazioni allergiche in individui sensibili al lattice.

Dimensioni della confezione:

La confezione contiene 1 siringa preriempita con tappo, ago, copriago, dispositivo di sicurezza e 1 asta dello stantuffo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Informazioni importanti

- La somministrazione deve essere eseguita nel tessuto sottocutaneo
- Devono essere evitate la somministrazione intravascolare, intramuscolare e intradermica.
- Evitare l'uso in caso di rottura della siringa di sicurezza o danneggiamento della confezione.
- Il copriago della siringa può contenere lattice di gomma che potrebbe causare reazioni allergiche in individui sensibili al lattice.
- Maneggiare con cautela la siringa di sicurezza per evitare punture d'ago. La siringa di sicurezza è dotata di un dispositivo di sicurezza di protezione dell'ago che si attiverà alla fine dell'iniezione. Non rimuovere il copriago della siringa di sicurezza se prima non si è pronti a eseguire l'iniezione. Una volta rimosso il copriago, non provare mai a riposizionarlo sull'ago.
- Smaltire la siringa di sicurezza utilizzata subito dopo l'uso. Non riutilizzare la siringa di sicurezza.

Prima della somministrazione

Componenti della siringa di sicurezza:

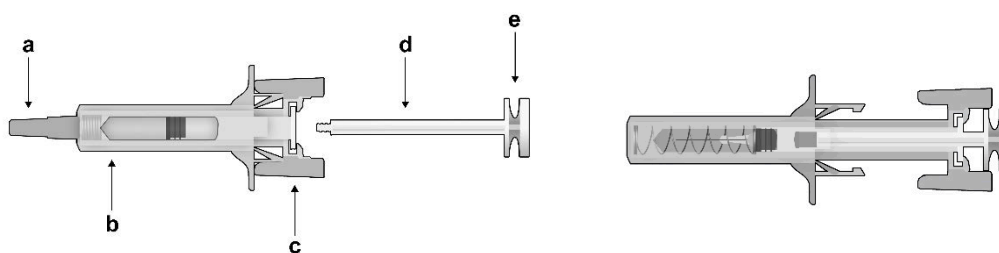


Figura 1: Siringa di sicurezza: prima dell'uso
a) Copriago, b) Corpo protettivo della siringa, c) Anelli protettivi della siringa, d) Stantuffo, e) Testa dello stantuffo

Siringa di sicurezza: dopo l'uso
(Con il meccanismo di protezione dell'ago attivato)

Si noti che il volume di iniezione minimo è appena visibile nella finestra di osservazione in quanto la sporgenza del dispositivo di sicurezza “copre” parte del cilindro di vetro in prossimità dell'ago.

Somministrazione (vedere paragrafo 4.2)

- Estrarre la siringa dalla scatola di cartone: prendere la siringa tenendola dal corpo protettivo.
- Tenendo la siringa a livello del copriago, inserire l'asta dello stantuffo nell'apposito tappo ruotando delicatamente l'asta dello stantuffo in senso orario fino a fissarlo (si veda Figura 2).

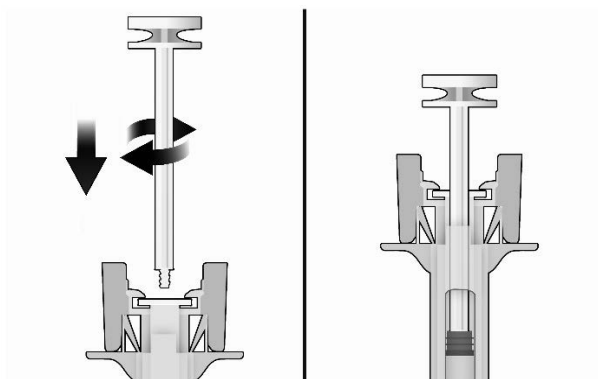


Figura 2: Prima Dopo

- Ispezionare attentamente la siringa di sicurezza:
 - Non usare la siringa di sicurezza dopo la data di scadenza riportata sulla scatola di cartone o sull'etichetta della siringa.
 - Potrebbe comparire una piccola bolla d'aria, il che è normale.
 - Il liquido deve essere trasparente. Non usare la siringa di sicurezza se il liquido contiene particelle visibili o è torbido.
- Scegliere il sito di iniezione. Le iniezioni devono essere alternate tra i vari siti a livello di gluteo, coscia, addome o parte superiore del braccio (si veda Figura 3) con un minimo di 8 settimane prima di eseguire nuovamente l'iniezione in un sito precedentemente utilizzato. Evitare le iniezioni a livello di girovita o entro 5 cm dall'ombelico.

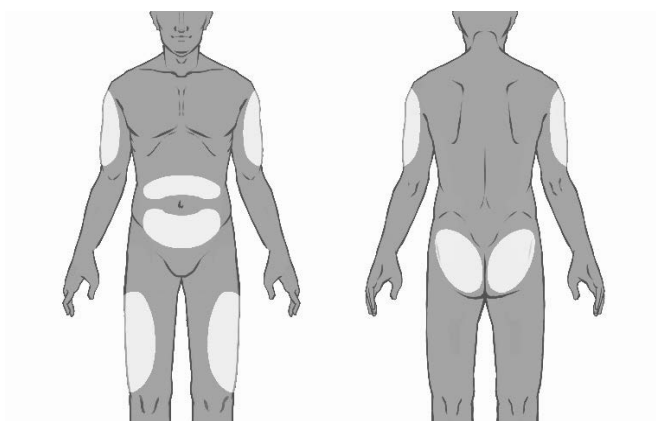


Figura 3:

- Indossare i guanti e disinfettare il sito di iniezione con un movimento circolare usando un panno imbevuto d'alcol (non fornito nella confezione). Non toccare nuovamente l'area disinfettata prima dell'iniezione.
- Tenendo in mano la siringa di sicurezza a livello del corpo protettivo come mostrato (si veda Figura 4), togliere delicatamente il copriago. Smaltire immediatamente il copriago (non cercare mai di riporlo sull'ago). All'estremità dell'ago potrebbe comparire una goccia di liquido. Questo è normale.

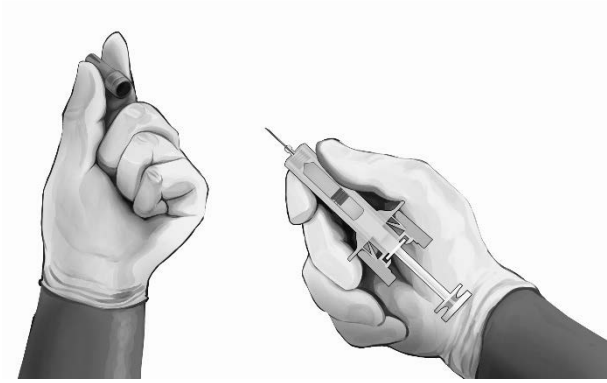


Figura 4:

- Sollevare la pelle a livello del sito di iniezione tenendola tra il pollice e un dito come illustrato (si veda Figura 5).
- Tenere la siringa di sicurezza come mostrato e inserire delicatamente l'ago a un angolo di circa 90° (si veda Figura 5). Spingere l'ago tutto dentro.

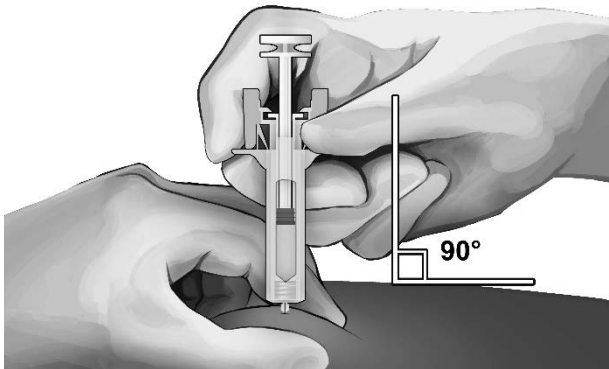


Figura 5:

- Tenendo la siringa come illustrato (si veda Figura 6), premere lentamente lo stantuffo fino a quando la testa dello stantuffo si blocca tra gli anelli protettivi della siringa e tutta la soluzione è stata iniettata.



Figura 6:

- Estrarre delicatamente l'ago dalla pelle. Si consiglia di mantenere lo stantuffo completamente premuto mentre l'ago viene attentamente sollevato dal sito di iniezione (si veda Figura 7).

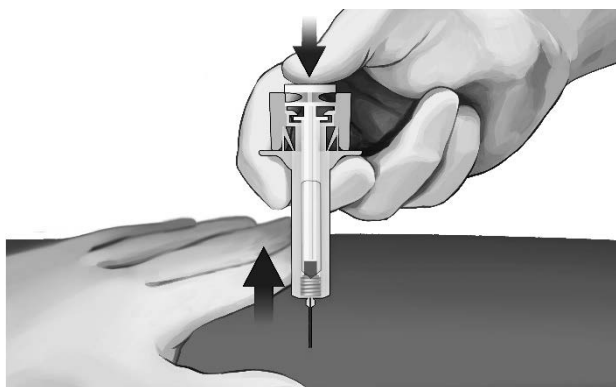


Figura 7:

- Non appena l'ago è stato completamente estratto dalla pelle, rimuovere lentamente il pollice dallo stantuffo e lasciare che la parte protettiva della siringa copra automaticamente l'ago esposto (si veda Figura 8). A livello del sito di iniezione ci potrebbe essere una piccola fuoriuscita di sangue; se necessario, asciugare con un batuffolo di cotone o una garza.



Figura 8:

Smaltimento della siringa

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Svezia
Telefono: +800 2577 2577

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Soluzione iniettabile di Buvidal a rilascio prolungato (mensile)

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

20 Novembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del rilascio dei lotti

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
Limhamn
21613
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA
Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buvidal 8 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato di buprenorfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 8 mg di buprenorfina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Fosfatidilcolina di soia, glicerolo dioleato, etanolo anidro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato

1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza e 1 asta dello stantuffo

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

Una volta a settimana

Solo per monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1336/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Buvidal 8 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8 mg/0,16 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buvidal 16 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 16 mg di buprenorfina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Fosfatidilcolina di soia, glicerolo dioleato, etanolo anidro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato

1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza e 1 asta dello stantuffo

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

Solo per monouso

Una volta a settimana

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1336/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Buvidal 16 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

16 mg/0,32 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****Siringa preriempita****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Buvidal 24 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 24 mg di buprenorfina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Fosfatidilcolina di soia, glicerolo dioleato, etanolo anidro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato

1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza e 1 asta dello stantuffo

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

Solo per monouso

Una volta a settimana

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1336/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Buvidal 24 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

24 mg/0,48 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buvidal 32 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 32 mg di buprenorfina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Fosfatidilcolina di soia, glicerolo dioleato, etanolo anidro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato

1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza e 1 asta dello stantuffo

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

Solo per monouso

Una volta a settimana

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1336/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Buvidal 32 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

32 mg/0,64 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buvidal 64 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 64 mg di buprenorfina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Fosfatidilcolina di soia, glicerolo dioleato, N-metilpirrolidone

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato

1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza e 1 asta dello stantuffo

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

Solo per monouso

Una volta al mese

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Camurus AB
Idea Science Park
SE-223 70 Lund, Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1336/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Buvidal 64 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

64 mg/0,18 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buvidal 96 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 96 mg di buprenorfina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Fosfatidilcolina di soia, glicerolo dioleato, N-metilpirrolidone

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato

1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza e 1 asta dello stantuffo

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

Solo per monouso

Una volta al mese

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1336/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Buvidal 96 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

96 mg/0,27 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buvidal 128 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 128 mg di buprenorfina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Fosfatidilcolina di soia, glicerolo dioleato, N-metilpirrolidone

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato

1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza e 1 asta dello stantuffo

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

Solo per monouso

Una volta al mese

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1336/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Buvidal 128 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buprenorfina
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

128 mg/0,36 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Buvidal 8 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 16 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 24 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 32 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 64 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 96 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato
Buvidal 128 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato

Buprenorfina

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Buvidal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Buvidal
3. Come prendere Buvidal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Buvidal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Buvidal e a cosa serve

Buvidal contiene il principio attivo buprenorfina, che è un tipo di farmaco oppioide. Viene usato per il trattamento della dipendenza da oppioidi in pazienti che ricevono anche supporto medico, sociale e psicologico.

Buvidal è indicato negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 16 anni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Buvidal

Non deve ricevere Buvidal:

- se è allergico alla buprenorfina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se soffre di gravi problemi respiratori
- se soffre di gravi problemi al fegato
- se è intossicato a causa di alcol oppure soffre di tremori, sudorazione, ansia, confusione o allucinazioni causate da alcol

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Buvidal se soffre di:

- asma o altri problemi respiratori
- qualsiasi malattia del fegato come epatite
- insufficienza renale grave
- alcune condizioni del ritmo cardiaco (sindrome del QT lungo o intervallo QT prolungato)
- pressione sanguigna bassa
- ha subito recentemente un trauma cranico o una malattia del cervello

- un disturbo urinario (soprattutto collegato all'ingrossamento della prostata negli uomini)
- problemi di tiroide
- un disturbo delle ghiandole surrenali (es. malattia di Addison)
- problemi della colecisti

Aspetti importanti di cui essere a conoscenza

- **Problemi respiratori:** alcune persone sono decedute a seguito di una respirazione molto lenta o superficiale causata dall'assunzione di buprenorfina con altri sedativi del sistema nervoso centrale (sostanze che rallentano alcune attività cerebrali) quali benzodiazepine, alcol o altri oppioidi.
- **Sonnolenza:** questo medicinale può causare sonnolenza soprattutto se usato con alcol o altri sedativi del sistema nervoso centrale (sostanze che rallentano alcune attività cerebrali) quali benzodiazepine, altri farmaci che riducono l'ansia o causano sonnolenza, pregabalin o gabapentin.
- **Dipendenza:** questo medicinale può causare dipendenza.
- **Danno epatico:** possono verificarsi danni epatici con buprenorfina, soprattutto se usata in modo improprio. Ciò potrebbe verificarsi anche a seguito di infezioni virali (epatite C cronica), abuso di alcol, anoressia (disturbo dell'alimentazione) o uso di altri farmaci che danneggiano il fegato. Il medico potrebbe chiederLe di sottoporsi a regolari esami del sangue per controllare il fegato. Informi il Suo medico se manifesta eventuali problemi al fegato prima che Lei inizi il trattamento con Buvidal.
- **Sintomi dell'astinenza:** questo medicinale può causare sintomi di astinenza qualora Lei lo assuma meno di 6 ore dopo l'utilizzo di un oppioide a breve durata d'azione (ad es., morfina, eroina) o meno di 24 ore dopo che Lei ha usato un oppioide a lunga durata d'azione, come ad esempio il metadone.
- **Pressione sanguigna:** questo medicinale può causare un abbassamento improvviso della pressione sanguigna, creando capogiri, se si alza in piedi troppo rapidamente dalla posizione seduta o distesa.
- **Diagnosi di condizioni mediche non correlate:** questo medicinale può mascherare il dolore e rendere difficile diagnosticare alcune malattie. Non dimentichi di informare il medico del Suo attuale trattamento con questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Buvidal non deve essere usato in bambini di età inferiore a 16 anni. Lei sarà sottoposto a un più stretto monitoraggio da parte del Suo medico qualora sia un adolescente (di età pari a 16-17 anni).

Altri medicinali e Buvidal

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni farmaci possono aumentare gli effetti collaterali di Buvidal e possono causare reazioni molto gravi.

È particolarmente importante che informi il Suo medico se sta assumendo:

- **benzodiazepine** (usate per trattare l'ansia o i disturbi del sonno). Assumere quantità eccessive di una benzodiazepina insieme con Buvidal potrebbe causare il decesso in quanto entrambi i farmaci possono far sì che la respirazione sia molto lenta e superficiale (depressione respiratoria). Se necessita di una benzodiazepina, il medico Le prescriverà la dose corretta.
- **gabapentinoidi (gabapentin o pregabalin)** (usati per trattare l'epilessia o il dolore neuropatico). Assumere quantità eccessive di un gabapentinoide insieme con Buvidal potrebbe causare il decesso in quanto entrambi i farmaci possono far sì che la respirazione sia molto lenta e superficiale (depressione respiratoria). Deve usare la dose che Le è stata prescritta dal medico.
- **alcol o medicinali contenenti alcol.** L'alcol può peggiorare l'effetto sedativo di questo medicinale.
- **altri farmaci che possono farLe venire sonno** che sono usati per trattare malattie quali ansia, insonnia, convulsioni (crisi epilettiche) e dolore. Questi medicinali se assunti insieme a Buvidal

possono rallentare alcune attività cerebrali e ridurre lo stato di allerta e l'efficienza alla guida e nell'uso di macchinari.

Esempi di medicinali che possono farLe venire sonno o ridurre lo stato di allerta includono:

- altri oppioidi, come ad esempio metadone, determinati antidolorifici e farmaci per la tosse. Questi medicinali possono anche aumentare il rischio di sovradosaggio da oppioidi
 - antidepressivi (usati per trattare la depressione)
 - antistaminici sedativi (usati per trattare le reazioni allergiche)
 - barbiturici (usati per indurre il sonno o la sedazione)
 - alcuni ansiolitici (usati per trattare i disturbi d'ansia)
 - antipsicotici (usati per trattare i disturbi psichiatrici come la schizofrenia)
 - clonidina (usata per trattare la pressione sanguigna alta)
- **antidolorifici oppioidi.** Questi medicinali potrebbero non funzionare correttamente se assunti insieme a Buvidal e potrebbero aumentare il rischio di sovradosaggio.
 - **naltrexone e nalmefene** (usati per trattare i disturbi da dipendenza) in quanto possono impedire a Buvidal di funzionare correttamente. Non deve assumerli contemporaneamente a questo medicinale.
 - **alcuni antiretrovirali** (utilizzati per trattare l'infezione da HIV) come ritonavir, nelfinavir o indinavir in quanto potrebbero amplificare gli effetti di questo farmaco.
 - **alcuni farmaci antimicotici** (utilizzati per trattare infezioni micotiche) come ad esempio ketoconazolo e itraconazolo in quanto potrebbero amplificare gli effetti di questo farmaco.
 - **antibiotici macrolidi** (usati per trattare le infezioni batteriche) come la claritromicina e l'eritromicina, in quanto potrebbero amplificare gli effetti di questo farmaco Buvidal.
 - **alcuni farmaci antiepilettici** (usati per trattare l'epilessia), come fenobarbital, carbamazepina e fenitoina, in quanto potrebbero ridurre l'effetto di Buvidal.
 - **rifampicina** (usata per trattare la tubercolosi). La rifampicina potrebbe ridurre l'effetto di Buvidal.
 - **inibitori delle monoamino ossidasi** (usati per trattare la depressione), come fenelzina, isocarbossazide, iponiazide e tranilcipromina, in quanto potrebbero amplificare gli effetti di questo farmaco.

Buvidal con alcol

Il consumo di alcol con questo medicinale potrebbe aumentare la sonnolenza e il rischio di problemi respiratori.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. I rischi associati all'uso di Buvidal nelle donne in gravidanza non sono noti. Il medico La aiuterà a decidere se sia opportuno continuare ad assumere il medicinale durante la gravidanza.

L'uso di questo medicinale durante le fasi tardive della gravidanza potrebbe causare sintomi di astinenza compresi problemi respiratori nel neonato. Questi potrebbero insorgere da diverse ore a diversi giorni dopo la nascita.

Verifichi con il Suo medico prima di usare Buvidal durante l'allattamento in quanto questo medicinale è escreto nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Buvidal può indurre sonnolenza e capogiri. Questi effetti sono più probabili durante l'induzione del trattamento e quando viene modificata la dose e possono peggiorare se beve alcol o assume altri sedativi. Non guidi, usi strumenti o macchinari, o esegua attività pericolose fino a quando Lei non saprà l'effetto che questo farmaco ha su di Lei.

Buvidal contiene alcol

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg e 32 mg contiene piccole quantità di etanolo (alcol), meno di 100 mg per dose.

3. Come usare Buvidal

Buvidal deve essere somministrato esclusivamente da operatori sanitari.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg e 32 mg viene somministrato una volta a settimana. Buvidal 64 mg, 96 mg e 128 viene somministrato una volta al mese.

Il Suo medico determinerà la dose migliore per Lei. Durante il trattamento, il medico potrebbe regolare la dose a seconda di quanto funziona bene il medicinale.

Trattamento iniziale

La prima dose di Buvidal Le verrà somministrata quando mostrerà evidenti segni di astinenza.

Se ha una dipendenza da oppioidi a breve durata d'azione (es. morfina o eroina), la prima dose di Buvidal Le verrà somministrata almeno 6 ore dopo il Suo ultimo utilizzo di un oppioide.

Se ha una dipendenza da oppioidi a lunga durata d'azione (es. metadone), la Sua dose di metadone verrà ridotta a meno di 30 mg al giorno prima di iniziare ad assumere Buvidal. La prima dose di questo medicinale Le verrà somministrata almeno 24 ore dopo il Suo ultimo utilizzo di metadone.

Se non sta già ricevendo buprenorfina (lo stesso principio attivo presente in Buvidal) sottolinguale (sotto la lingua), la dose iniziale raccomandata è 16 mg, con una o due dosi aggiuntive di Buvidal da 8 mg somministrate a distanza di almeno 1 giorno l'una dall'altra durante la prima settimana di trattamento. Ciò si traduce in una dose target di 24 mg o 32 mg durante la prima settimana di trattamento.

Se in precedenza non ha mai usato buprenorfina, riceverà una dose sottolinguale di buprenorfina da 4 mg e sarà sottoposto a osservazione per un'ora prima di ricevere la prima dose di Buvidal.

È possibile utilizzare Buvidal per il trattamento mensile, se è appropriato al Suo caso, una volta stabilizzato il trattamento con Buvidal, settimanale.

Se sta già assumendo buprenorfina sottolinguale, potrà iniziare a ricevere Buvidal il giorno successivo al Suo ultimo trattamento. Il medico Le prescriverà la dose iniziale di Buvidal adatta a Lei a seconda della dose di buprenorfina sottolinguale che sta attualmente assumendo.

Continuazione del trattamento e aggiustamento della dose

Durante il trattamento continuato con Buvidal, il medico potrebbe ridurre o aumentare la Sua dose in base alle Sue necessità. Lei potrebbe dover passare dal trattamento settimanale a quello mensile e dal trattamento mensile a quello settimanale. Il Suo medico Le prescriverà la dose giusta per Lei.

Durante il trattamento continuato, Lei potrebbe ricevere un'ulteriore dose di Buvidal da 8 mg tra i Suoi trattamenti settimanali o mensili qualora il medico lo ritenga appropriato per il Suo caso.

La dose settimanale massima per i pazienti che ricevono un trattamento settimanale con Buvidal è 32 mg con una dose aggiuntiva di 8 mg. La dose mensile massima per i pazienti che ricevono un trattamento mensile con Buvidal è 128 mg con una dose aggiuntiva di 8 mg.

Via di somministrazione

Buvidal viene somministrato mediante iniezione singola sotto la pelle (per via sottocutanea) in una qualsiasi delle sedi di iniezione consentite, quali glutei, coscia, addome o parte superiore del braccio. Lei potrà ricevere più iniezioni nella stessa area di iniezione, ma i siti di iniezione precisi saranno diversi per ciascuna iniezione, settimanale e mensile, per un periodo minimo di 8 settimane.

Se prende più buprenorfina di quanto deve

Se ha ricevuto una quantità di buprenorfina maggiore del dovuto, deve contattare immediatamente il Suo medico in quanto ciò potrebbe provocare una respirazione molto lenta e superficiale, il che potrebbe portare al decesso.

Se usa troppa buprenorfina, deve immediatamente richiedere assistenza medica in quanto il sovradosaggio potrebbe causare problemi respiratori gravi e potenzialmente letali. I sintomi del sovradosaggio possono includere una respirazione più lenta e più debole del solito, una maggiore sensazione di sonnolenza e pupille più piccole. Se inizia ad avvertire una sensazione di svenimento in quanto questo potrebbe essere un segno di pressione sanguigna bassa, sensazione di malessere, vomito e/o biassicamento.

Se dimentica una dose di Buvidal

È molto importante che rispetti tutti gli appuntamenti in cui deve assumere Buvidal. Se salta un appuntamento, si rivolga al Suo medico per sapere quando programmare la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Buvidal

Non interrompa il trattamento senza aver prima consultato il medico che si prende cura di Lei. L'interruzione del trattamento può causare sintomi di astinenza. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il Suo medico o richieda cure mediche urgenti se manifesta effetti collaterali quali:

- sibilo improvviso, difficoltà respiratoria, gonfiore di palpebre, viso, lingua, labbra, gola o mani; eruzione cutanea o prurito su tutto il corpo. Questi potrebbero essere segni di una reazione allergica grave.
- se inizia a respirare più lentamente o debolmente del solito (depressione respiratoria).
- se inizia a sentirsi svenire, in quanto questo potrebbe essere un segno di pressione sanguigna bassa.

Informi immediatamente il medico anche se manifesta effetti collaterali quali:

- forte stanchezza, mancanza di appetito o ingiallimento della pelle o degli occhi. Questi potrebbero essere sintomi di danno epatico.

Altri effetti collaterali:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10):

- insonnia (incapacità di dormire)
- Cefalea
- Nausea (sensazione di malessere)
- Sudorazione, sindrome da astinenza da farmaco, dolore

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- Infezione, influenza, mal di gola e dolore a deglutire, naso che cola
- Ghiandole (linfonodi) ingrossate
- Ipersensibilità
- Calo di appetito
- Ansia, agitazione, depressione, ostilità, nervosismo, pensieri strani, paranoia

- Sonnolenza, sensazione di capogiri, emicrania, sensazione di bruciore o formicolio alle mani e ai piedi, svenimento, tremore, aumento della tensione muscolare, disturbi del linguaggio
- Lacrimazione, allargamento o restringimento anomalo della pupilla (la parte nera dell'occhio)
- Palpitazioni
- Pressione sanguigna bassa
- Tosse, respiro affannoso, sbadigli, asma, bronchite
- Stitichezza, vomito (malessere), dolore alla pancia, flatulenza (gas intestinali), indigestione, bocca secca, diarrea
- Eruzione cutanea, prurito, orticaria
- Dolore articolare, dolore alla schiena, dolore muscolare, spasmi muscolari, dolore al collo, dolore alle ossa
- Dolore durante il ciclo mestruale
- Reazioni nel sito di iniezione, come dolore, prurito, arrossamento cutaneo, gonfiore e indurimento della pelle, gonfiore alle caviglie, ai piedi o alle dita, debolezza, sensazione di malessere, febbre, brividi, sindrome da astinenza da farmaco nel neonato, dolore al torace
- Anomalie nei risultati dei test epatici

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100):

- Infezione cutanea a livello del sito di iniezione
- Sensazione di capogiri o giramento di testa (vertigini)

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Allucinazioni, sensazione di felicità ed eccitazione (euforia)
- Arrossamento anomalo della pelle
- Minzione dolorosa o difficoltosa

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Buvidal

Buvidal deve essere somministrato solo da operatori sanitari. Non sono consentiti né l'uso domestico né l'autosomministrazione del prodotto da parte dei pazienti.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sulla siringa dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non refrigerare o congelare.

Non utilizzi questo medicinale se nota particelle visibili o se è torbido.

Buvidal è esclusivamente monouso. Tutte le siringhe utilizzate devono essere scartate.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Buvidal

- Il principio attivo è la buprenorfina
- Gli altri ingredienti sono fosfatidilcolina di soia, glicerolo dioleato, etanolo anidro (solo nella formulazione settimanale) e N-metilpirrolidone (solo nella formulazione mensile).

Sono disponibili le seguenti siringhe:

Iniezione settimanale:

8 mg: siringa preriempita contenente 8 mg di buprenorfina in 0,16 ml di soluzione
16 mg: siringa preriempita contenente 16 mg di buprenorfina in 0,32 ml di soluzione
24 mg: siringa preriempita contenente 24 mg di buprenorfina in 0,48 ml di soluzione
32 mg: siringa preriempita contenente 32 mg di buprenorfina in 0,64 ml di soluzione

Iniezione mensile:

64 mg: siringa preriempita contenente 64 mg di buprenorfina in 0,18 ml di soluzione
96 mg: siringa preriempita contenente 96 mg di buprenorfina in 0,27 ml di soluzione
128 mg: siringa preriempita contenente 128 mg di buprenorfina in 0,36 ml di soluzione

Descrizione dell'aspetto di Buvidal e contenuto della confezione

Buvidal è una soluzione iniettabile a rilascio prolungato. Ogni siringa preriempita contiene un liquido giallastro-giallo trasparente.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

Siringhe preriempite contenenti 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg e 128 mg di soluzione iniettabile.

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita con tappo, ago, copriago, dispositivo di sicurezza e 1 asta dello stantuffo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Svezia
Tel: +800 2577 2577

Produttore

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Svezia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso per il personale sanitario

Contenuto:

- 1. Informazioni importanti**
- 2. Prima della somministrazione**
- 3. Somministrazione**
- 4. Smaltimento della siringa**

1. Informazioni importanti

- L'iniezione deve essere eseguita nel tessuto sottocutaneo. Non usare in caso di rottura della siringa di sicurezza o danneggiamento della confezione.
- Il copriago della siringa di sicurezza può contenere lattice di gomma che potrebbe causare reazioni allergiche in individui sensibili al lattice.
- Maneggiare con cautela la siringa di sicurezza per evitare punture d'ago. La siringa di sicurezza è dotata di un dispositivo di sicurezza di protezione dell'ago che si attiverà alla fine dell'iniezione. Il copriago aiuterà a prevenire lesioni da puntura d'ago.
- Non rimuovere il copriago della siringa di sicurezza se prima non si è pronti a eseguire l'iniezione. Una volta rimosso il copriago, non provare mai a riposizionarlo sull'ago.
- Smaltire la siringa di sicurezza utilizzata subito dopo l'uso. Non riutilizzare la siringa di sicurezza.

2. Prima della somministrazione

Componenti della siringa di sicurezza

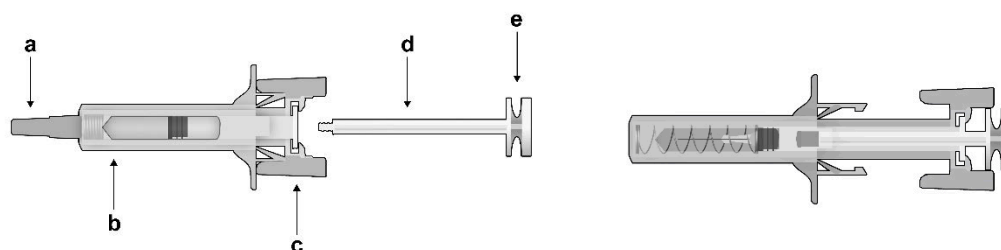


Figura 1: Siringa di sicurezza: prima dell'uso

- a) Copriago
- b) Corpo protettivo della siringa
- c) Anelli protettivi della siringa
- d) Stantuffo,
- e) Testa dello stantuffo

Siringa di sicurezza: dopo l'uso

(Con il meccanismo di protezione dell'ago attivato)

Si noti che il volume di iniezione minimo è appena visibile nella finestra di osservazione in quanto la sporgenza del dispositivo di sicurezza “copre” parte del cilindro di vetro in prossimità dell'ago.

3. Somministrazione

- Estrarre la siringa dalla scatola di cartone: prendere la siringa tenendola dal corpo protettivo.
- Tenendo la siringa a livello del copriago, inserire l'asta dello stantuffo nell'apposito tappo ruotando delicatamente l'asta dello stantuffo in senso orario fino a fissarlo (si veda Figura 2)

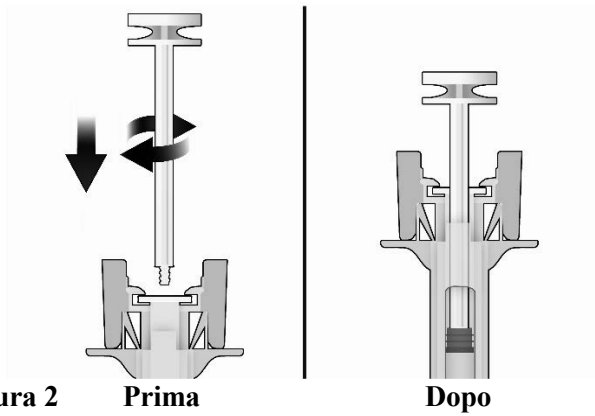


Figura 2 Prima

Dopo

- Ispezionare attentamente la siringa di sicurezza:
 - Non usare la siringa di sicurezza dopo la data di scadenza riportata sulla scatola di cartone o sull'etichetta della siringa.
 - Potrebbe comparire una piccola bolla d'aria, il che è normale.
 - Il liquido deve essere trasparente. Non usare la siringa di sicurezza se il liquido contiene particelle o è torbido.
- Scegliere il sito di iniezione. Le iniezioni devono essere alternate tra i vari siti a livello di gluteo, coscia, addome o parte superiore del braccio (si veda Figura 3) con un minimo di 8 settimane prima di eseguire nuovamente l'iniezione in un sito precedentemente utilizzato. Evitare le iniezioni a livello di girovita o entro 5 cm dall'ombelico.

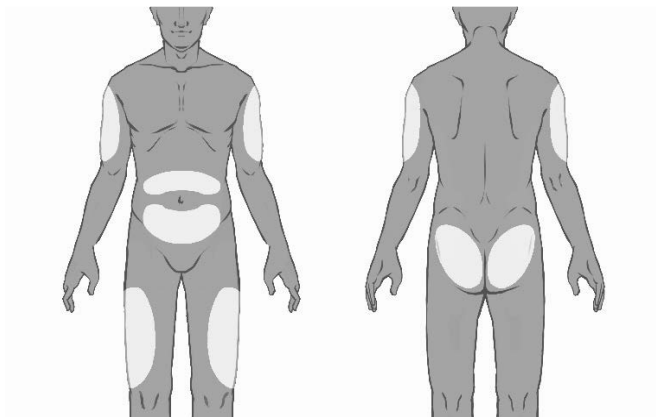


Figura 3

- Indossare i guanti e disinfettare il sito di iniezione con un movimento circolare usando un panno imbevuto d'alcol (non fornito nella confezione). Non toccare nuovamente l'area disinfettata prima dell'iniezione.
- Tenendo in mano la siringa di sicurezza a livello del corpo protettivo come mostrato (si veda Figura 4), togliere delicatamente il copriago. Smaltire immediatamente il copriago (non cercare mai di riporlo sull'ago). All'estremità dell'ago potrebbe comparire una goccia di liquido. Questo è normale.

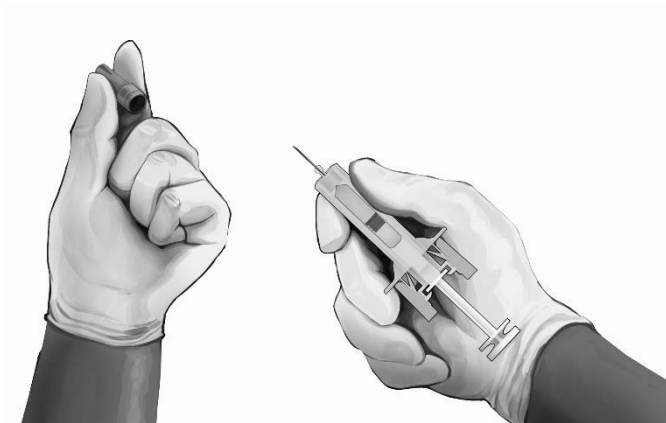


Figura 4

- Sollevare la pelle a livello del sito di iniezione tenendola tra il pollice e un dito come illustrato (si veda Figura 5).
- Tenere la siringa di sicurezza come mostrato e inserire delicatamente l'ago a un angolo di circa 90° (si veda Figura 5). Spingere l'ago tutto dentro.

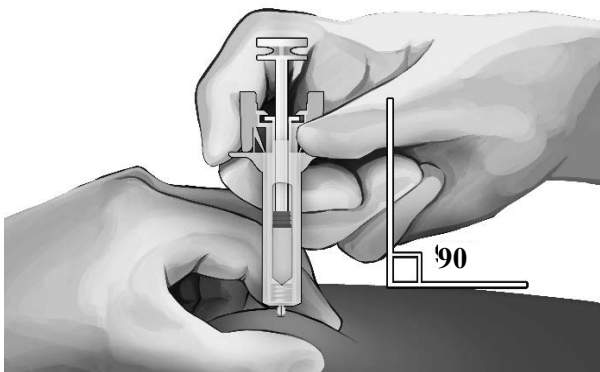


Figura 5

- Tenendo la siringa come illustrato (si veda Figura 6), premere lentamente lo stantuffo fino a quando la testa dello stantuffo si blocca tra gli anelli protettivi della siringa e tutta la soluzione è stata iniettata.



Figura 6

- Estrarre delicatamente l'ago dalla pelle. Si consiglia di mantenere lo stantuffo completamente premuto mentre l'ago viene attentamente sollevato dal sito di iniezione (si veda Figura 7).

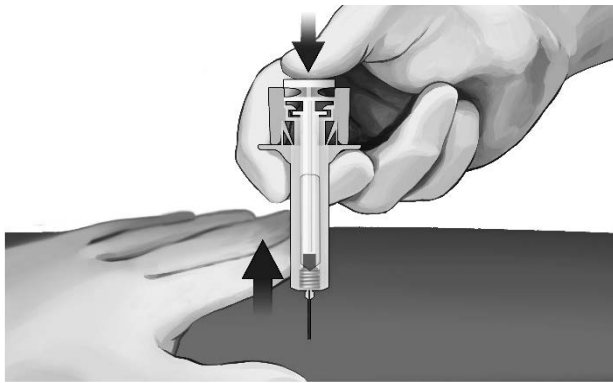


Figura 7

- Non appena l'ago è stato completamente estratto dalla pelle, rimuovere lentamente il pollice dallo stantuffo e lasciare che la parte protettiva della siringa copra automaticamente l'ago esposto (si veda Figura 8). A livello del sito di iniezione ci potrebbe essere una piccola fuoriuscita di sangue; se necessario, asciugare con un batuffolo di cotone o una garza.



Figura 8

4. Smaltimento della siringa

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.