

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Buvidal 8 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 16 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 24 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 32 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

8 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

Katrā pilnšļircē ir 8 mg buprenorfīna (buprenorphine).

16 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

Katrā pilnšļircē ir 16 mg buprenorfīna (buprenorphine).

24 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

Katrā pilnšļircē ir 24 mg buprenorfīna (buprenorphine).

32 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

Katrā pilnšļircē ir 32 mg buprenorfīna (buprenorphine).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

8 mg, 16 mg, 24 mg un 32 mg stipruma šķīdumā ir neliels daudzums etilspirta (alkohola), kas ir mazāk par 100 mg katrā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Dzeltenīgs līdz dzeltens, dzidrs šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Opioidu atkarības ārstēšanas terapija medicīniskas, sociālas un psiholoģiskas ārstēšanas ietvaros. Terapiju paredzēts lietot pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Buvidal ievadīt drīkst tikai veselības aprūpes speciālisti. Buprenorfīna izrakstīšanā un izsniegšanā jāievēro pienācīga piesardzība, lai pacienta apsekošanas vizītes notiktu ar klīnisko novērošanu atbilstoši pacienta vajadzībām. Pacienti nav atļauts šīs zāles lietot mājās vai ievadīt pašiem.

Pirms terapijas sākšanas jāievēro piesardzība.

Lai izvairītos no atcelšanas simptomu izraisīšanas, Buvidal terapija jāuzsāk tad, kad novērojamas objektīvas un skaidras vidējas līdz vieglas atcelšanas pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms

ārstēšanas uzsākšanas jānovērtē opioīdu atkarības veids (t. i., ilgstošas vai īslaicīgas darbības opioīds), laiks kopš pēdējās opioīdu lietošanas reizes un opioīdu atkarības smaguma pakāpe.

- Pacientiem, kuri lieto heroīnu vai īslaicīgas darbības opioīdus, sākotnējo Buvidal devu nedrīkst ievadīt, pirms nav pagājušas vismaz 6 stundas, kopš pacients pēdējoreiz lietojis opioīdus.
- Pacientiem, kuri saņem metadonu, metadona deva jāsamazina līdz ne vairāk par 30 mg/dienā, pirms sākt ārstēšanu ar Buvidal, ko nedrīkst ievadīt, līdz nav pagājušas vismaz 24 stundas, kopš pacients pēdējoreiz saņēmis metadona devu. No metadona atkarīgiem pacientiem Buvidal var aktivēt atcelšanas simptomus.

Devas

Ārstēšanas uzsākšana pacientiem, kuri iepriekš buprenorfīnu nav lietojuši

Pacientiem, kuri iepriekš buprenorfīnu nav lietojuši, jāsaņem zem mēles lietojama 4 mg buprenorfīna deva, un viņi jānovēro stundu pirms pirmās iknedēļas Buvidal devas lietošanas, lai pārlicinātos par buprenorfīna panesamību.

Ieteicamā Buvidal sākumdeva ir 16 mg ar vienu vai divām papildu 8 mg devām ar vismaz 1 dienas pārtraukumu, līdz mērķa devai 24 mg vai 32 mg pirmajā ārstēšanas nedēļā. Ieteicamā deva otrajā ārstēšanas nedēļā ir uzsākšanas nedēļā ievadītā kopējā deva.

Ārstēšanu ar ikmēneša Buvidal var sākt pēc ārstēšanas uzsākšanas ar iknedēļas Buvidal saskaņā ar 2. tabulā redzamo devu pielāgošanas principu, un, kad pacienti ir stabilizēti iknedēļas zāļu devai (četras nedēļas vai vairāk, kā praktiski vajadzīgs).

Zem mēles lietojamo buprenorfīna zāļu nomaiņa ar Buvidal

Pacientus, kuri ārstēti ar zem mēles lietojamo buprenorfīnu, var pārcelt tieši uz iknedēļas vai ikmēneša Buvidal, sākot dienā pēc pēdējās ikdienas zem mēles lietojamā buprenorfīna terapijas devas saskaņā ar 1. tabulā norādītajiem devu lietošanas ieteikumiem. Pēc terapijas nomaiņas devas periodā ieteicams rūpīgāk novērot pacientus.

1. tabula. Konvencionālās zem mēles lietojamās buprenorfīna ikdienas terapijas devas un ieteicamās atbilstošās iknedēļas un ikmēneša Buvidal devas		
Ikdienas, zem mēles lietojamā buprenorfīna deva	Iknedēļas Buvidal deva	Ikmēneša Buvidal deva
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

Buprenorfīna deva mg dažādām zem mēles lietojamām zālēm var atšķirties, kas jāņem vērā un jāizvērtē katram produktam atsevišķi. Buvidal farmakokinētiskās īpašības aprakstītas 5.2. apakšpunktā.

Uzturošā terapija un devas korekcijas

Buvidal var lietot reizi nedēļā vai reizi mēnesī. Devas var palielināt vai samazināt, un pacientus var pārcelt no iknedēļas uz ikmēneša zālēm atbilstoši katra pacienta vajadzībām un ārstējošā ārsta klīniskajam spriedumam, sekojot 2. tabulā sniegtajiem ieteikumiem. Pēc devu maiņas var būt nepieciešama rūpīgāka pacientu novērošana. Ilgtermiņa ārstēšanas novērtējums pamatojas uz datiem, kas iegūti 48 nedēļu laikā.

2. tabula. Ieteicamās devas pielāgošana, pārejot no iknedēļas uz ikmēneša devu vai no ikmēneša uz iknedēļas devu	
Iknedēļas Buvidal deva	Ikmēneša Buvidal deva
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Papilddeva

Ne vairāk par vienu Buvidal 8 mg papilddevu var lietot neplānotā vizītē starp regulārajām iknedēļas un ikmēneša devām, pamatojoties uz konkrētā pacienta īslaicīgajām vajadzībām. Maksimālā nedēļas deva pacientiem, kuri saņem Buvidal ik nedēļu, ir 32 mg ar 8 mg papilddevu. Maksimālā mēneša deva pacientiem, kuri saņem Buvidal ik mēnesi, ir 128 mg ar 8 mg papilddevu.

Izlaistas devas

Lai izvairītos no devu izlaišanas, iknedēļas devu var lietot līdz pat 2 dienas pirms vai pēc iknedēļas laika punkta un ikmēneša devu var lietot līdz pat 1 nedēļu pirms vai pēc ikmēneša laika punkta.

Devas izlaišanas gadījumā nākamā deva jāievada pēc iespējas drīzāk.

Ārstēšanas pārtraukšana

Ja Buvidal terapija tiek pārtraukta, jāņem vērā tā ilgstošā darbība un atcelšanas simptomu rašanās pacientam, skatīt 4.4. apakšpunktu. Ja pacients tiek pārcelts uz ārstēšanu ar zem mēles lietojamu buprenorfinu, tas jā dara vienu nedēļu pēc pēdējās iknedēļas devas vai vienu mēnesi pēc pēdējās ikmēneša Buvidal devas, sekojot 1. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Buprenorfina efektivitāte un drošums, lietojot pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav pierādīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Vispārīgi ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru darbību ir tāda pati kā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem ar normālu nieru darbību. Tomēr, tā kā gados vecākiem pacientiem var būt pasliktināta nieru/aknu darbība, var būt nepieciešama devas korekcija (skatīt tālāk "Aknu darbības un nieru darbības traucējumi").

Aknu darbības traucējumi

Lietojot buprenorfinu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem buprenorfina lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem buprenorfina devas izmaiņas nav nepieciešamas. Ieteicams ievērot piesardzību, nosakot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens < 30 ml/min) (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Buprenorfina drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kā arī pusaudžiem vecumā līdz 16 gadiem, nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Buvidal ir paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Tas lēni un pilnībā jāinjicē dažādu apvidu (sēžamvietas, augšstilba, vēdera vai augšdelma) zemādas audos, ja attiecīgajā vietā ir gana daudz zemādas audu. Katrā apvidū var būt vairākas injekcijas vietas. Injekcijas vietas jāmaina kā iknedēļas, tā arī ikmēneša injekcijām. Jābūt ir vismaz 8 nedēļu pārtraukumam pirms atkārtotas injekcijas iepriekš

izmantotā iknedēļas devas injekcijas vietā. Klīniskie dati par atkārtotu ikmēneša devas injicēšanu iepriekšējā vietā nav pieejami. Maz ticams, ka tas var radīt bažas par drošumu. Lēmumu par injicēšanu iepriekšējā vietā arī noteic ārstējošā ārsta klīniskais spriedums. Deva jāievada vienā injekcijā bez dalīšanas. Devu nedrīkst ievadīt intravaskulāri (intravenozi), intramuskulāri vai intradermāli (ādā) (skatīt 4.4. apakšpunktā). Ieteikumus par ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Smaga elpošanas mazspēja.
Smagi aknu darbības traucējumi.
Akūts alkoholisms vai *delirium tremens*.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ievadīšana

Jāievēro piesardzība, lai nepieļautu netīšu Buvidal injekciju. Devu nedrīkst ievadīt intravaskulāri (intravenozi), intramuskulāri vai intradermāli.

Intravaskulāri, piemēram, intravenoza injekcija var radīt nopietna kaitējuma risku, jo saskarē ar ķermeņa šķidrumiem Buvidal veido blīvu masu, kas var izraisīt asinsvada bojājumu, oklūziju vai trombembolisku notikumu.

Lai samazinātu nepareizas, ļaunprātīgas lietošanas un novirzīšanas risku, buprenorfīna izrakstīšanā un izsniegšanā jāievēro pienācīga piesardzība. Veselības aprūpes speciālistiem jāievada Buvidal tieši pacientam. Pacienti nav atļauts šīs zāles lietot mājās vai ievadīt pašiem. Visā ārstēšanas laikā jāuzrauga jebkādi mēģinājumi iztukšot noliktavu.

Ilgstošas darbības īpašības

Ārstēšanas laikā, ieskaitot uzsākšanu un pārtraukšanu, jāņem vērā zāļu ilgstošas darbības īpašības. Īpaši jāuzrauga, vai pacientiem ar blakusslimībām un/vai kuri vienlaicīgi lieto citas zāles, nerodas toksicitātes, pārdozēšanas vai atcelšanas pazīmes un simptomi, ko izraisījis paaugstināts vai pazemināts buprenorfīna līmenis.

Farmakokinētiskās īpašības skatīt 5.2. apakšpunktā un informāciju par ārstēšanas pārtraukšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Elpošanas nomākums

Ir ziņots par vairākiem nāves gadījumiem elpošanas nomākuma dēļ, kas radies ar buprenorfīnu ārstētiem pacientiem, jo īpaši gadījumos, kad tas lietots kombinācijā ar benzodiazepīniem (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai arī buprenorfīns lietots, neievērojot ārsta norādījumus. Ir arī ziņots par nāves gadījumiem saistībā ar buprenorfīna vienlaicīgu lietošanu ar citiem nomācošiem līdzekļiem, piemēram, alkoholu, gabapentinoīdiem (piemēram, pregabalīnu un gabapentīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu) un citiem opioīdiem.

Buprenorfīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar elpošanas mazspēju (piemēram, hronisku obstruktīvu plaušu slimību, astmu, *cor pulmonale*, samazinātu elpošanas rezervi, hipoksiju, hiperkapniju, iepriekšēju elpošanas nomākumu vai kifoskoliozi).

Netīšas vai tīšas lietošanas gadījumā buprenorfīns var izraisīt smagu, iespējams letālu elpošanas nomākumu bērniem un personām bez atkarības problēmām.

CNS nomākums

Buprenorfins var izraisīt miegainību, jo īpaši, ja tiek lietots vienlaicīgi ar alkoholu vai centrālās nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, trankvilizatoriem, sedatīviem, gabapentinoīdiem vai miega līdzekļiem) (skatīt 4.5. un 4.7. apakšpunktu).

Atkarība

Buprenorfins ir mī-opsiātu receptora daļējs agonists, un ilgstoša tā lietošana izraisa opioīdu tipa atkarību.

Hepatīts un aknu komplikācijas

Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams veikt sākotnējos aknu funkcionālos testus un vīrusu hepatīta diagnostiku. Pacienti, kuriem ir pozitīvi vīrusu hepatīta testi un kuri vienlaikus saņem citas zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu), un/vai kuriem ir aknu darbības traucējumi, ir pakļauti lielākam aknu bojājuma riskam. Ieteicama regulāra aknu darbības novērošana.

Gan klīnisko pētījumu, gan pēcreģistrācijas perioda nevēlamu reakciju ziņojumos par zālēm, kuru sastāvā ir buprenorfins, ir ziņots par akūtiem aknu bojājumiem no opioīdiem atkarīgiem pacientiem. Patoloģiju spektrs ietver pārejošu asimptomātisku aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, atsevišķus ziņojumus par citolītisku hepatītu, aknu mazspēju, aknu nekrozi, hepatorenālo sindromu, aknu encefalopātiju un nāvi. Daudzos gadījumos izraisīta un sekmējoša nozīme var būt iepriekšējām aknu enzīmu patoloģijām, ģenētiskām saslimšanām, B vai C vīrusu hepatītiem, alkoholismam, anoreksijai, vienlaicīgai citu potenciāli hepatotoksisku zāļu lietošanai un nepārtrauktai narkotiku injicēšanai. Šie veicinošie faktori jāņem vērā pirms buprenorfina izrakstīšanas, kā arī ārstēšanas laikā. Ja rodas aizdomas par aknu komplikācijām, nepieciešama sīkāka bioloģiska un etioloģiska izmeklēšana. Atkarībā no atradēm, iespējams, Buvidal lietošana jāpārtrauc. Var būt nepieciešama novērošana arī pēc iknedēļas un ikmēneša ārstēšanas perioda. Ja ārstēšana tiek turpināta, rūpīgi jānovēro aknu darbība.

Opioīdu atcelšanas sindroma izraisīšana

Uzsākot ārstēšanu ar buprenorfīnu, svarīgi ņemt vērā, ka buprenorfins ir daļējs agonists. Buprenorfīnu saturošas zāles ir izraisījušas atcelšanas simptomus pacientiem ar opioīdu atkarību, kad tās ievadīja, pirms beigusies no neseņas opioīdu lietošanas vai nepareizas lietošanas izrietošā agonistu iedarbība. Lai izvairītos no pārsteidzīgas atcelšanas sekām, lietošanas uzsākšana jāveic, kad ir vērojamas objektīvas vieglas līdz vidēji smagas atcelšanas pazīmes un simptomi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšanas pārtraukšana var izraisīt novēlotu atcelšanas sindromu.

Aknu darbības traucējumi

Buprenorfins plaši metabolizējas aknās. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jānovēro, lai laikus konstatētu opioīdu atcelšanas simptomu un pazīmju rašanos, paaugstināta buprenorfīna līmeņa izraisītu toksicitāti vai pārdozēšanu. Lietojot buprenorfīnu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā regulāri jānovēro aknu darbība. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem buprenorfīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru mazspēju uzkrājas buprenorfīna metabolīti. Ieteicams ievērot piesardzību, nosakot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens < 30 ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Lietojot Buvidal vienlaicīgi ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu, un pacientiem ar iepriekšēju pagarināta QT intervāla sindromu vai citiem QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem, jāievēro piesardzība.

Akūtu sāpju pārvaldība

Lai ilgstošas Buvidal lietošanas laikā ārstētu akūtas sāpes, var būt nepieciešams lietot kombinācijā ar opioīdiem ar augstu mī-opioīdu receptoru afinitāti (piem., fentanils), neopioīdu analgētiķiem un vietējo anestēziju. Perorālu vai intravenozu īslaicīgas darbības opioīdu pretsāpju zāļu (tūlītējas darbības morfīna, oksikodona vai fentanila) titrēšanā līdz vēlamajai analgētiskajai iedarbībai ar Buvidal ārstētiem pacientiem var būt vajadzīgas lielākas devas. Ārstēšanas laikā pacienti jānovēro.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Buprenorfīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 16 gadiem, nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā dati par pusaudžiem (16 vai 17 gadu veciem) ir ierobežoti, šīs vecuma grupas pacienti ārstēšanas laikā rūpīgi jānovēro.

Zāļu klases efekti

Opioīdi var izraisīt ortostatisko hipotensiju.

Opioīdi var paaugstināt cerebrospinālā šķidrums spiedienu, kas var izraisīt krampjus. Tādēļ opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar galvas traumām, intrakraniāliem bojājumiem, citiem stāvokļiem, kuriem cerebrospinālais spiediens var būt paaugstināts, vai krampjiem anamnēzē.

Pacientiem ar hipotensiju, prostatas hipertrofiju vai urīnizvadkanāla stenozi opioīdi jālieto piesardzīgi.

Opioīdu izraisīta mioze, samaņas līmeņa izmaiņas vai sāpju sajūtas izmaiņas kā slimības simptomi var traucēt pacienta stāvokļa novērtēšanu vai apgrūtināt vienlaicīgi esošu saslimšanu diagnozi vai klīniskās gaitas noteikšanu.

Pacientiem ar miksedēmu, hipotireozu vai adrenāli kortikālo nepietiekamību (piemēram, Adisona slimību) opioīdi jālieto piesardzīgi.

Novērojumi liecina, ka opioīdi palielina intraduktālo spiedienu un pacientiem ar žultsceļu disfunkciju jālieto piesardzīgi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar Buvidal nav veikti.

Buprenorfīns jālieto piesardzīgi vienlaicīgi ar:

- benzodiazepīniem. Šī kombinācija var izraisīt nāvi centrāla elpošanas nomākuma rezultātā. Līdz ar to devas ir rūpīgi jāuzrauga, un gadījumos, kad pastāv nepareizas lietošanas risks, no šādas kombinācijas jāizvairās. Pacienti jābrīdina, ka šo zāļu lietošanas laikā pašārstēties ar neizrakstītiem benzodiazepīniem ir ārkārtīgi bīstami, kā arī jābrīdina, ka lietot benzodiazepīnus vienlaikus ar šīm zālēm drīkst tikai atbilstoši ārsta norādījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- gabapentionoīdiem. Šī kombinācija var izraisīt nāvi elpošanas nomākuma rezultātā. Līdz ar to devas ir rūpīgi jāuzrauga, un gadījumos, kad pastāv nepareizas lietošanas risks, no šādas kombinācijas jāizvairās. Pacienti jābrīdina, ka gabapentinoīdi (piemēram, pregabalīns un gabapentīns) vienlaikus ar šīm zālēm jālieto tikai atbilstoši ārsta norādījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu);

- alkoholiskajiem dzērieniem vai alkoholu saturošām zālēm, jo alkohols palielina buprenorfīna sedatīvo iedarbību (skatīt 4.7. apakšpunktu);
- citiem centrālo nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem. Citiem opioīdu atvasinājumiem (piemēram, metadonu, pretšāpju un pretklepus līdzekļiem), noteiktiem antidepresantiem, sedatīviem H₁ receptoru antagonistiem, barbiturātiem, nomierinošiem līdzekļiem, kas nav benzodiazepīni, neiroleptiķiem, klonidīnu un saistītām vielām. Šīs kombinācijas palielina centrālās nervu sistēmas nomākumu. Samazinātas modrības dēļ transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu lietošana var būt bīstama (skatīt 4.7. apakšpunktu);
- opioīdu analgētiķiem. Pacientiem, kuri saņem buprenorfīnu, var būt grūtības nodrošināt adekvātu analgēziju, ja tiek lietoti pilnīgi opioīdu agonisti. Pilnīgu agonistu lietošanas gadījumā pastāv arī pārdozēšanas risks, jo īpaši gadījumos, kad tiek mēģināts pārvarēt buprenorfīna kā daļēja agonista iedarbību vai kad samazinās buprenorfīna līmenis plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- naltreksonu un nalmefēnu. Tie ir opioīdu antagonisti, kas var bloķēt buprenorfīna farmakoloģisko iedarbību. Pacientiem ar opioīdu atkarību, kuri šobrīd saņem buprenorfīna terapiju, naltreksons var izraisīt pēkšņus ilgstošus un intensīvus opioīdu atcelšanas simptomus. Pacientiem, kuri šobrīd saņem naltreksona terapiju, naltreksons var bloķēt paredzēto buprenorfīna lietošanas terapeitisko iedarbību.
- Buprenorfīnu līdz norbuprenorfīnam metabolizē galvenokārt CYP3A4. Buprenorfīna ekspozīcijas iedarbība ar Buvidal ārstētiem pacientiem nav pētīta. Mijiedarbība ar vienlaikus lietotiem induktoriem vai inhibitoriem ir konstatēta pētījumos, kuros tika lietots transmukozāls un transdermāls buprenorfīns. Buprenorfīns tiek metabolizēts arī ar UGT1A1 par buprenorfīna 3β-glikuronīdu.
 - CYP3A4 inhibitori var inhibēt buprenorfīna metabolismu, izraisot palielinātu buprenorfīna un norbuprenorfīna C_{max} un AUC. Buvidal izvairās no pirmās kārtas iedarbības, tādēļ sagaidāms, ka CYP3A4 inhibitoru (piem., tādu proteāzes inhibitoru kā ritonavīra, nelfinavīra vai indinavīra, vai tādu azola antifungālu kā ketokonazola vai itrakonazola, vai makrolīdu antibiotiku) iedarbība uz buprenorfīna metabolismu samazināsies, tos lietojot kopā ar Buvidal, salīdzinājumā ar lietošanu kopā ar zem mēles lietojamu buprenorfīnu. Pārejot no zem mēles lietojama buprenorfīna uz Buvidal, pacienti varētu būt jānovēro, lai pārliecinātos, ka buprenorfīna līmenis plazmā ir pienācīgs. Buvidal jau lietojošie pacienti, kuri sāk ārstēšanos ar CYP3A4 inhibitoriem, jāārstē ar iknedēļas Buvidal un jānovēro, vai neparādās pārliecīgas lietošanas pazīmes un simptomi. Savukārt, ja pacients, kurš tiek vienlaikus ārstēts ar Buvidal un CYP3A4 inhibitoru, pārstāj lietot CYP3A4 inhibitoru, jānovēro, vai pacientam neparādās atcelšanas simptomi.
 - CYP3A4 induktori var inducēt buprenorfīna metabolismu, izraisot pazeminātu buprenorfīna līmeni. Buvidal izvairās no pirmās kārtas iedarbības, tādēļ sagaidāms, ka CYP3A4 induktoru (piem., fenobarbitāla, karbamazepīna, fenitoīna vai rifampicīna) iedarbība uz buprenorfīna metabolismu samazināsies, tos lietojot vienlaicīgi ar Buvidal, salīdzinājumā ar lietošanu vienlaicīgi ar zem mēles lietojamu buprenorfīnu. Pārejot no zem mēles lietojama buprenorfīna uz Buvidal, pacienti varētu būt jānovēro, lai pārliecinātos, ka buprenorfīna līmenis plazmā ir pienācīgs. Buvidal jau lietojošie pacienti, kuri sāk ārstēšanos ar CYP3A4 induktoriem, jāārstē ar iknedēļas Buvidal un jānovēro, vai neparādās atcelšanas pazīmes un simptomi. Savukārt, ja pacients, kurš tiek vienlaicīgi ārstēts ar Buvidal un CYP3A4 induktoru, pārstāj lietot CYP3A4 induktoru, jānovēro, vai pacientam neparādās pārliecīgas lietošanas simptomi.
 - UGT1A1 inhibitori var ietekmēt buprenorfīna sistēmisko iedarbību;
- monoamīna oksidāzes inhibitoriem (MAOI). Pamatojoties uz pieredzi ar morfīnu, iespējama opioīdu iedarbības saasināšanās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par buprenorfīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Buprenorfīns grūtniecības laikā lietojams tikai tad, ja iespējamais ieguvums pārspēj iespējamo risku auglim.

Buprenorfīns var izraisīt elpošanas nomākumu jaundzimušajam, ja tas lietots grūtniecības beigu posmā pat īslaicīgi. Ilgstoša lietošana grūtniecības pēdējo trīs mēnešu laikā var izraisīt zāļu atcelšanas sindromu jaundzimušajam (piemēram, hipertoniju, jaundzimušā trīci, jaundzimušā uzbudinājumu, mioklonusu jeb konvulsijas). Parasti sindroms izpaužas novēloti — no vairākām stundām līdz vairākām dienām pēc piedzimšanas.

Ilgā buprenorfīna pussabrukšanas perioda dēļ grūtniecības beigās ieteicama jaundzimušā novērošana vairākas dienas pēc dzemdībām, lai novērstu elpošanas nomākuma vai zāļu atcelšanas sindroma risku jaundzimušajiem.

Barošana ar krūti

Buprenorfīns un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā, un barošanas ar krūti laikā Buvidal jālieto piesardzīgi.

Fertilitāte

Dati par buprenorfīna iedarbību uz cilvēka fertilitāti ir ierobežoti vai nav pieejami. Buprenorfīna ietekme uz dzīvnieku fertilitāti nav konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Buprenorfīna lietošana no opioīdiem atkarīgiem pacientiem maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Buprenorfīns var izraisīt miegainību, reiboni vai domāšanas traucējumus, jo īpaši ārstēšanas sākuma un devas koriģēšanas posmā. Ja tās tiek lietotas vienlaicīgi ar alkoholu vai centrālās nervu sistēmas nomācošiem līdzekļiem, sagaidāms, ka iedarbība būs stiprāka (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacients jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot bīstamus mehānismus, kamēr lieto šīs zāles, līdz noskaidrots, kā šīs zāles ietekmē pacientu. Veselības aprūpes speciālistam ir jāsniedz individuāls ieteikums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās buprenorfīna nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, nelabums, hiperhidroze, bezmiegs, zāļu atcelšanas sindroms un sāpes.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar buprenorfīnu, ieskaitot Buvidal. Izmantoti šādi termini un biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai				
Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas		Infekcija Gripa Faringīts Rinīts	Celulīts injekcijas vietā	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Limfadenopātija		
Imūnās sistēmas traucējumi		Hipersensitivitāte		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba		
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Trauksme Uzbudinājums Depresija Naidīgums Nervozitāte Domāšanas traucējumi Paranoja Atkarība no zālēm		Halucinācijas Eiforija
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Miegainība Reibonis Migrēna Parestēzija Ģibonis Trīce Hipertonija Runas traucējumi		
Acu bojājumi		Asarošanas traucējumi Midriāze Mioze		
Ausu un labirinta bojājumi			Reibonis	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Vazodilatācija Hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus Aizdusa Žāvas Astma Bronhīts		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Aizcietējums Vemšana Sāpes vēderā Flatulence Dispepsija Sausa mute Caureja Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes līmeņa	

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai				
Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
			paaugstināšanās Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieze Nātrene	Makulāri izsitumi	Eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija Muguras sāpes Mialģija Muskuļu krampji Kakla sāpes Kaulu sāpes		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Urīna aizture
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Dismenoreja		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Pārmērīga svīšana Zāļu atcelšanas sindroms Sāpes	Sāpes injekcijas vietā Nieze injekcija vietā Eritēma injekcijas vietā Pietūkums injekcijas vietā Injekcijas vietas reakcija Sacietējums injekcijas vietā Sablīvējums injekcijas vietā Perifērā tūska Astēnija Nespēks Drudzis Drebuļi Zāļu atcelšanas sindroms jaundzimušajam Sāpes krūtīs	Injekcijas vietas iekaisums Zilums injekcijas vietā Nātrene injekcijas vietā	
Izmeklējumi		Patoloģiskas aknu darbības analīzes		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Reibonis procedūras laikā	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Dubultaklā, 3. fāzes efektivitātes pētījumā nevēlamas blakusparādības injekcijas vietā tika novērotas 36 (16,9 %) no 213 pacientiem (5 % no veiktajām injekcijām) Buvidal terapijas grupā. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (8,9 %), nieze injekcijas vietā (6,1 %) un eritēma injekcijas vietā (4,7 %). Visas injekcijas vietas reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas, un vairums notikumu bija pārejoši.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Elpošanas nomākums centrālās nervu sistēmas nomākuma rezultātā ir galvenais simptoms, kas prasa iejaukšanos buprenorfīna pārdozēšanas gadījumā, jo tas var izraisīt elpošanas apstāšanos un nāvi. Sākotnējie pārdozēšanas simptomi var būt arī pārmērīga svīšana, miegainība, ambliopija, mioze, hipotensija sliktā dūša, vemšana un/vai runas traucējumi.

Ārstēšana

Jāuzsāk vispārēji uzturoši pasākumi, ieskaitot pacienta elpošanas un sirdsdarbības rūpīgu novērošanu. Jāveic simptomātiska elpošanas nomākuma ārstēšana un standarta intensīvās terapijas pasākumi. Nepieciešamības gadījumā jānodrošina elpceļu caurlaidība un jāveic asistēta vai kontrolēta elpināšana. Pacients jāpārvieta uz vietu, kur pieejami visi reanimācijai nepieciešamie līdzekļi. Ja pacientam ir vemšana, jānovērš aspirācija. Ieteicams lietot opioīdu antagonistu (t. i., naloksonu), neskatoties uz tā iespējamo mēreno iedarbību, lai nodrošinātu buprenorfīna simptomu atgriezeniskumu, salīdzinot ar tā iedarbību uz pilnīgiem opioīdu agonistiem.

Nosakot pārdozēšanas iedarbības novēršanai nepieciešamās terapijas ilgumu, jāņem vērā buprenorfīna iedarbības ilgums un Buvidal ilgstošā iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Naloksons var tikt izdalīts daudz ātrāk nekā buprenorfīns, ļaujot atjaunoties iepriekš kontrolētajiem buprenorfīna pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējoši līdzekļi; līdzekļi opioīdu atkarības ārstēšanai, ATĶ kods: N07BC01

Darbības mehānisms

Buprenorfīns ir daļējs opioīdu agonists/antagonists, kas piesaistās μ (mī) un κ (kappa) opioīdu receptoriem smadzenēs. Tā darbība opioīdu uzturošajā terapijā tiek saistīta ar tā lēno atdalīšanos no μ opioīdu receptoriem, kas ilgstošā periodā varētu mazināt atkarīgu no opioīdiem atkarīgu pacientu tieksmi pēc nelegāliem opioīdiem.

Opioīdu agonista maksimālā iedarbība tika novērota klīniskos farmakoloģijas pētījumos personām ar opioīdu atkarību.

Klīniskā efektivitāte

Buvidal efektivitāti un drošumu opioīdu atkarības ārstēšanā noteica pivotālā, 3. fāzes, randomizētā, dubultaklā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, fleksiblas devas pētījumā pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu opioīdu atkarību. Šajā pētījumā 428 pacienti tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti Buvidal grupā (n = 213) saņēma iknedēļas injekcijas (16 mg līdz 32 mg) pirmo 12 nedēļu laikā, kam sekoja ikmēneša injekcijas (64 mg līdz 160 mg) pēdējo 12 nedēļu laikā kopā ar zem mēles lietojamu placebo tablešu ikdienas devām visā ārstēšanas periodā. Pacienti zem mēles lietojama

buprenorfīna/naloksona grupā (n = 215) saņēma iknedēļas placebo injekcijas pirmo 12 nedēļu laikā un ikmēneša placebo injekcijas pēdējo 12 nedēļu laikā kopā ar zem mēles lietojamām buprenorfīna/naloksona tabletēm reizi dienā visā ārstēšanas periodā (8 mg līdz 24 mg pirmo 12 nedēļu laikā un 8 mg līdz 32 mg pēdējo 12 nedēļu laikā). 12 nedēļu laikā, kad tika lietotas ikmēneša injekcijas, pacienti abās grupās vajadzības gadījumā varēja saņemt vienu papildu 8 mg iknedēļas Buvidal devu mēnesī. Pacienti ieradās 12 iknedēļas vizītēs pirmo 12 nedēļu laikā un 6 vizītēs pēdējo 12 nedēļu laikā (3 plānotas ikmēneša vizītes un 3 randomizētas vizītes urīna toksikoloģijas analīžu veikšanai). Katrā vizītē tika izvērtēts efektivitātes un drošuma iznākums.

No 428 randomizētajiem pacientiem 69,0 % (147/213) pacientu Buvidal terapijas grupā un 72,6 % (156/215) pacientu zem mēles lietojama buprenorfīna/naloksona terapijas grupā pabeidza 24 nedēļu terapijas periodu.

Pētījums sasniedza primāro līdzvērtīguma mērķa kritēriju - nelegālu opioīdu ziņā negatīvo urīna paraugu vidējais procentuālais rādītājs terapijas 1. - 24. nedēļā Buvidal grupā salīdzinājumā ar zem mēles lietojamā buprenorfīna/naloksona grupā (4. tabula).

Buvidal pārākums salīdzinājumā ar zem mēles lietojamu buprenorfīnu/naloksonu tika sasniegts (iepriekš noteikta analīžu secība) attiecībā uz sekundāro mērķa kritēriju - kumulatīvo izkliedes funkciju (*cumulative distribution function*, CDF) opioīdu ziņā negatīviem urīna paraugiem laikā no 4. līdz 24. terapijas nedēļai (4. tabula).

4. tabula. Efektivitātes mainīgie lielumi pivotālā, 3. fāzes, randomizētā, dubultaklā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, fleksiblas devas pētījumā pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu opioīdu atkarību					
Efektivitātes mainīgie lielumi	Statistikas rādītājs	Buvidal	SL BPN/NX	Terapijas atšķirība (%)^a (95 % TI)	P vērtība
Nelegālo opioīdu ziņā negatīvu urīna paraugu procentuālais īpatsvars	N	213	215		
	LS vidējais (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95% TI	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
Nelegālu opioīdu ziņā negatīvu urīna paraugu īpatsvara CDF 4.-24. nedēļā.	N	213	215		
	Mediāna	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kumulatīvā distribūcijas funkcija, TI = ticamības intervāls, LS = mazākie kvadrāti; SE = standarta kļūda, SL BPN/NX = zem mēles lietojams buprenorfīns/naloksons

^a Starpība = Buvidal – SL BPN/NX.

^b P vērtība pārākumam

Ilgtermiņa, atklāts, 3. fāzes drošuma pētījums ar fleksiblu iknedēļas un ikmēneša Buvidal devu tika īstenots 48 nedēļu garumā. Pētījumā tika iekļauti kopā 227 pacienti ar vidēji smagu līdz smagu opioīdu atkarību, no kuriem 190 pacienti mainīja terapiju no zem mēles lietojama buprenorfīna (ar vai bez naloksona) un 37 pacienti iepriekš nebija saņēmuši buprenorfīnu. 48 nedēļu terapijas periodā pacienti varēja mainīt terapiju starp iknedēļas un ikmēneša Buvidal injekcijām un starp devām (8 mg līdz 32 mg iknedēļas Buvidal un 64 mg līdz 160 mg ikmēneša Buvidal) saskaņā ar ārsta klīnisko spriedumu.

No pacientiem, kuri mainīja terapiju no zem mēles lietojama buprenorfīna, to pacientu skaits, kuriem bija nelegālo opioīdu ziņā negatīvi urīna paraugi, bija 78,8 % bāzes līmenī un 84,0 % 48 nedēļu terapijas perioda beigās. No pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši šādu terapiju, to pacientu skaits, kuriem bija nelikumīgu opioīdu ziņā negatīvi urīna paraugi, bija 0,0 % bāzes līmenī un 63,0 % 48 nedēļu terapijas beigās. Kopumā 48 nedēļu terapijas periodu pabeidza 156 pacienti (68,7 %).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Iknedēļas Buvidal

Uzsūkšanās

Mediānais laiks, kurā pēc injekcijas buprenorfīna koncentrācija plazmā sasniedz maksimālo koncentrāciju (t_{max}), ir aptuveni 24 stundas. Buvidal uzrāda pilnīgu absolūto biopieejamību. Iedarbības līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts ar ceturto iknedēļas devu.

Devai proporcionāls iedarbības pieaugums tika novērots devas intervālā no 8 mg līdz 32 mg.

Izkliede

Šķīstamais buprenorfīna izklijes tilpums ir aptuveni 1900 l. Buprenorfīns par aptuveni 96 % tiek piesaistīts proteīniem, galvenokārt alfa- un beta- globulīnam.

Biotransformācija un eliminācija

Buprenorfīns 14-N-dealkilācijas rezultātā oksidējoši metabolizējas līdz N-dezalkil-buprenorfīnam (ko sauc arī par norbuprenorfīnu) ar citohroma P450 CYP3A4 palīdzību un pamatmolekulas un dealkilētā metabolīta glikuronizācijas ceļā. Norbuprenorfīns ir μ opioīda agonists ar vāju iekšējo aktivitāti.

Pirmā loka metabolisma apiešanas dēļ Buvidal subkutāna ievadīšana izraisa ievērojami zemāku norbuprenorfīna metabolītu koncentrāciju plazmā nekā buprenorfīna lietošana zem mēles.

Buprenorfīna elimināciju no Buvidal izdalīšanās ātruma ziņā ierobežo terminālais pussabrukšanas periods no 3 līdz 5 dienām.

Buprenorfīns tiek izvadīts galvenokārt ar izkārnījumiem, ar žulti izdaloties glikuronizētiem metabolītiem (70%), bet atlikusī daļa izdalās ar urīnu. Kopējais buprenorfīna klīrenss ir aptuveni 68 l/h.

Īpašās populācijas

Gados vecāki pacienti

Dati par farmakokinētiku gados vecākiem pacientiem (> 65 gadi) nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Eliminācija caur nierēm veido salīdzinoši mazu daļu ($\approx 30\%$) no buprenorfīna kopējā klīrensa. Devas pielāgošana nav nepieciešama, pamatojoties uz nieru darbības rādītājiem, taču ir jāievēro piesardzība, nosakot devu personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

5. tabulā apkopoti klīniskā pētījuma rezultāti, kurā tika noteikta buprenorfīna iedarbība pēc buprenorfīna/naloksona 2,0/0,5 mg tablešu lietošanas zem mēles veselām personām un personām ar dažādas smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem.

5. tabula. Aknu darbības traucējumu ietekme (salīdzinājumā ar veselām personām) uz buprenorfīna/naloksona farmakokinētiskajiem rādītājiem pēc zem mēles lietojama buprenorfīna/naloksona lietošanas (2,0/0,5 mg) veselām personām un personām ar dažāda smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem			
Farmakokinētiskais rādītājs	viegli aknu darbības traucējumi <i>(Child-Pugh A klase)</i> (n=9)	vidēji smagi aknu darbības traucējumi <i>(Child-Pugh B klase)</i> (n=8)	smagi aknu darbības traucējumi <i>(Child-Pugh C klase)</i> (n=8)
Buprenorfīns			
C_{max}	1,2 reižu palielinājums	1,1 reizes palielinājums	1,7 reižu palielinājums
$AUC_{pēdējais}$	Līdzīgs kontrolei	1,6 reižu palielinājums	2,8 reižu palielinājums

Kopumā buprenorfīna iedarbība plazmā personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem pieauga aptuveni 3 reizes (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Farmakokinētikas dati par pediātrisko populāciju (pacientiem vecumā līdz 18 gadiem) nav pieejami. Simulēti buprenorfīna iedarbības dati 16 gadus veciem pusaudžiem uzrāda zemāku C_{max} un AUC , salīdzinot ar rādītājiem par pieaugušiem, kuri saņēma Buvidal reizi nedēļā un reizi mēnesī.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pelēm un žurkām tika konstatēts akūts buprenorfīna toksiskums pēc perorālas un parenterālas (intravenozas, intraperitoneālas) ievadīšanas. Nevēlamā iedarbība tika pamatota ar zināmo buprenorfīna farmakoloģisko darbību.

Buprenorfīns uzrādīja zemu audu un bioķīmisko toksiskumu, kad to ievadīja laboratorijas dzinējsuņiem vienu mēnesi subkutāni, rēzus pērtiķiem vienu mēnesi perorāli un žurkām un paviāniem sešus mēnešus intramuskulāri.

Teratoloģijas un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem, ievadot zāles intramuskulāri, secināja, ka buprenorfīns nav embriotoksisks vai teratogēns un tas neatstāj nekādu būtisku ietekmi uz atšķiršanas potenciālu. Žurkām netika novērota nekāda nevēlama ietekme uz vispārējās reproduktīvās funkcijas fertilitāti.

Hroniskas toksicitātes pētījumi ar žurkām un suņiem ar nesēju priekš Buvidal neatklāja nekādu specifisku bīstamību cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

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

Sojas pupiņu fosfatidilholīns
Glicerīna dioleāts
Bezūdens etilspirts

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatdzēsēt vai nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml pilnšļirce (I tipa stikls) ar virzuļa aizbāzni (ar fluoropolimēru pārklāta brombutilgumija) ar adatu (½ colla, 23G kalibrs, 12 mm) un adatas aizsargu (stirēna butadiēna gumija). Pilnšļirce ir aprīkota ar drošības mehānismu, lai novērstu adatas dūrienu pēc injekcijas. Drošības šļirces adatas aizsargs var saturēt gumijas lateksu, kas var izraisīt alerģisku reakciju personām ar lateksa alerģiju.

Iepakojuma lielumi

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce ar aizbāzni, adatu, adatas aizsargu, drošības mehānismu un 1 virzuļa stieni.

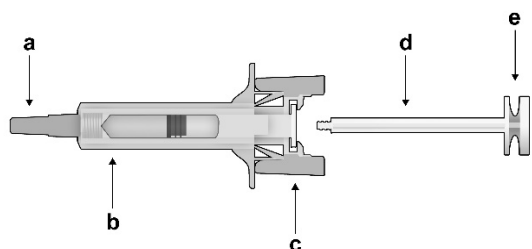
6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Svarīga informācija

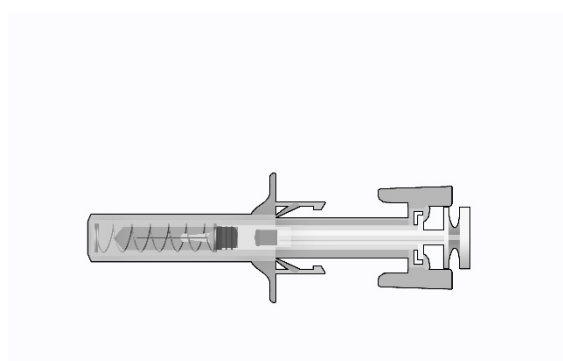
- Jāievada zemādas audos.
- Nedrīkst pieļaut intravaskulāru, intramuskulāru un intradermālu ievadīšanu.
- Nedrīkst lietot, ja drošības šļirce ir salauzta vai ir bojāts iepakojums.
- Šļirces adatas aizsargs var saturēt gumijas lateksu, kas var izraisīt alerģisku reakciju personām ar lateksa alerģiju.
- Lai izvairītos no adatas dūriena, ar drošības šļirci rīkojieties piesardzīgi. Drošības šļirce ietver adatas drošības mehānismu, kas tiks aktivēts injekcijas beigās. Nenoņemiet drošības šļirces vāciņu, pirms neesat gatavs injicēt. Pēc vāciņa noņemšanas nekad nemēģiniet to atkal uzlikt atpakaļ uz adatas.
- Izlietoto drošības šļirci likvidējiet tūlīt pēc izmantošanas. Nelietojiet drošības šļirci atkārtoti.

Pirms ievadīšanas

Drošības šļirces sastāvdaļas



1. attēls. Drošības šļirce: pirms lietošanas
a) adatas aizsargs, b) šļirces aizsargkorpuss, c) šļirces aizsargspārni, d) virzulis, e) virzuļa galva

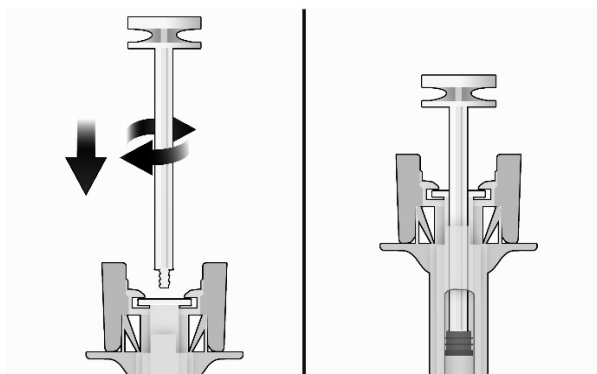


Drošības šļirce: pēc lietošanas
(ar aktivētu adatas aizsardzības mehānismu)

Lūdzu, ņemiet vērā, ka mazākais injekcijas tilpums ir gandrīz nesaskatāms skatlodziņā, jo drošības mehānisms "aizsedz" daļu no adatas tuvumā esošā stikla cilindra.

Ievadīšana (skatīt arī 4.2. apakšpunktu)

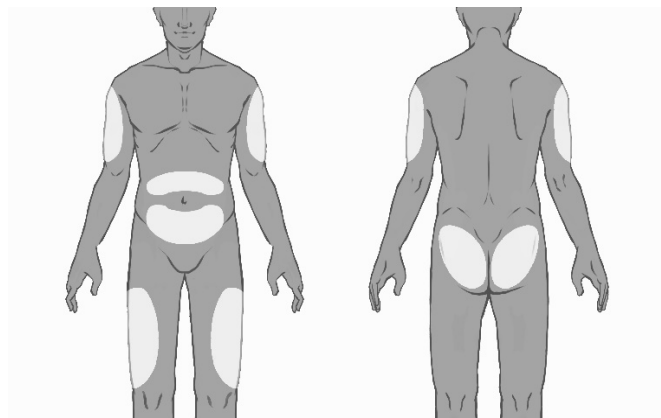
- Izņemiet šļirci no kartona kārbas: satveriet šļirci aiz šļirces aizsargkorpusa.
- Turot šļirci aiz adatas aizsarga, ielieciet virzuļa stieni virzuļa aizbāznī, viegli griežot virzuli pulksteņa rādītāja virzienā, līdz tas nofiksējas (skatīt 2. attēlu).



2. attēls. Pirms

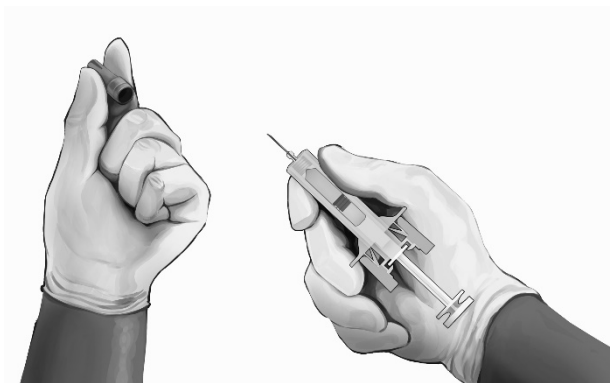
Pēc

- Rūpīgi pārbaudiet drošības šļirci:
 - nelietojiet drošības šļirci pēc derīguma termiņa, kas redzams uz kartona kārbas vai šļirces marķējumā;
 - var būt redzams neliels gaisa burbulis, kas ir normāli;
 - šķidrumam jābūt dzidram. Nelietojiet drošības adatu, ja šķidrumā ir redzamas daļiņas vai arī tas ir duļķains.
- Izvēlieties injekcijas vietu. Injekcijas jāveic pamīšus sēžamvietā, augšstilbā, vēderā vai augšdelmā (skatīt 3. attēlu) ar vismaz 8 nedēļu pārtraukumu pirms atkārtotas injicēšanas iepriekš izmantotā injekcijas vietā. Nedrīkst veikt injekcijas jostasvietā vai 5 cm apvidū ap nabu.



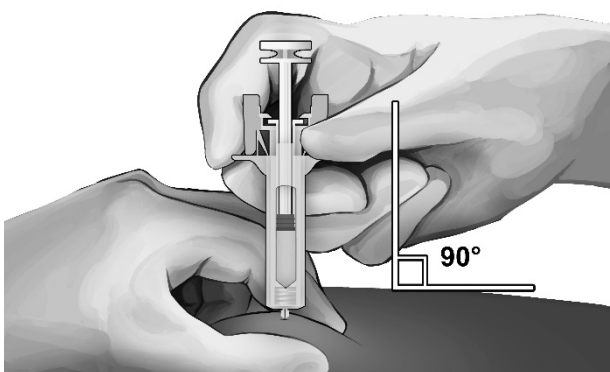
3. attēls.

- Uzvelciet cimdus un ar apļveida kustībām notīriet injekcijas vietu, izmantojot spirtā samitrinātu salveti (nav iekļauta iepakojumā). Pirms injekcijas notīrīto vietu vairs neaizskariet.
- Turot drošības šļirci aiz šļirces aizsargkorpusa, kā parādīts (skatīt 4. attēlu), saudzīgi ar taisnvirziena kustību noņemiet adatas aizsargu. Nekavējoties izmetiet adatas aizsargu (nekad nemēģiniet to uzlikt atpakaļ uz adatas). Adatas galā var būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.



4. attēls.

- Saspiediet injekcijas vietas ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, kā parādīts (skatīt 5. attēlu).
- Turiet drošības šļirci, kā parādīts, un vienmērīgi ievadiet adatu aptuveni 90° leņķī (skatīt 5. attēlu). Iestumiet adatu līdz galam.



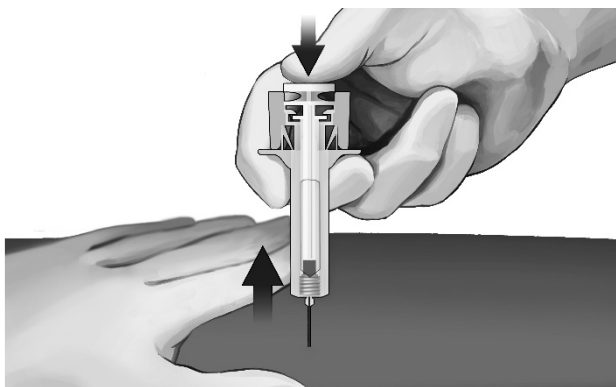
5. attēls.

- Turot šļirci, kā parādīts (skatīt 6. attēlu), lēnām spiediet virzuli lejup, līdz virzuļa galva fiksējas starp šļirces aizsargspārniem un viss šķīdums ir injicēts.



6. attēls.

- Saudzīgi izvelciet adatu no ādas. Kamēr adata tiek ar taisnvirziena kustību vilkta ārā no injekcijas vietas, ieteicams turēt virzuli pilnībā nospiestu (skatīt 7. attēlu).



7. attēls.

- Tiklīdz adata ir pilnībā izvilkta no ādas, lēnām noņemiet iekšēji no virzuļa un ļaujiet šļirces aizsargam automātiski apsegt atklāto adatu (skatīt 8. attēlu). Injekcijas vietā var būt redzams neliels daudzums asiņu; ja nepieciešams, noslaukiet to ar vates piciņu vai marli.



8. attēls.

Šļirces iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zviedrija
Tālrunis: +800 2577 2577

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Buvidal ilgstošās darbības šķīdums injekcijai (reizi nedēļā)

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

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

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

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:
2018. 20. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Buvidal 64 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 96 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 128 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

64 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

Katrā pilnšļircē ir 64 mg buprenorfīna (buprenorphine).

96 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

Katrā pilnšļircē ir 96 mg buprenorfīna (buprenorphine).

128 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

Katrā pilnšļircē ir 128 mg buprenorfīna (buprenorphine).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Dzeltenīgs līdz dzeltens, dzidrs šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Opioīdu atkarības ārstēšanas terapija medicīniskas, sociālas un psiholoģiskas ārstēšanas ietvaros. Terapiju paredzēts lietot pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Buvidal ievadīt drīkst tikai veselības aprūpes speciālisti. Buprenorfīna izrakstīšanā un izsniegšanā jāievēro pienācīga piesardzība, lai pacienta apsekošanas vizītes notiktu ar klīnisko novērošanu atbilstoši pacienta vajadzībām. Pacienti nav atļauts šīs zāles lietot mājās vai ievadīt pašiem.

Pirms terapijas sākšanas jāievēro piesardzība.

Lai izvairītos no atcelšanas simptomu izraisīšanas, Buvidal terapija jāuzsāk tad, kad novērojamas objektīvas un skaidras vidējas līdz vieglas atcelšanas pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānovērtē opioīdu atkarības veids (t. i., ilgstošas vai īslaicīgas darbības opioīds), laiks kopš pēdējās opioīdu lietošanas reizes un opioīdu atkarības smaguma pakāpe.

- Pacienti, kuri lieto heroīnu vai īslaicīgas darbības opioīdus, sākotnējo Buvidal devu nedrīkst ievadīt, pirms nav pagājušas vismaz 6 stundas, kopš pacients pēdējo reizi lietojis opioīdus.
- Pacienti, kuri saņem metadonu, metadona deva jāsamazina līdz ne vairāk par 30 mg/dienā, pirms sākt ārstēšanu ar Buvidal, ko nedrīkst ievadīt, līdz nav pagājušas vismaz 24 stundas, kopš pacients pēdējo reizi saņēmis metadona devu. No metadona atkarīgiem pacientiem Buvidal var aktivēt atcelšanas simptomus.

Devas

Ārstēšanas uzsākšana pacientiem, kuri iepriekš buprenorfīnu nav lietojuši

Pacientiem, kuri iepriekš buprenorfīnu nav lietojuši, jāsaņem zem mēles lietojama 4 mg buprenorfīna deva, un viņi jānovēro stundu pirms pirmās iknedēļas Buvidal devas lietošanas, lai pārliecinātos par buprenorfīna panesamību.

Ieteicamā Buvidal sākumdeva ir 16 mg ar vienu vai divām papildu 8 mg devām ar vismaz 1 dienas pārtraukumu, līdz mērķa devai 24 mg vai 32 mg pirmajā ārstēšanas nedēļā. Ieteicamā deva otrajā ārstēšanas nedēļā ir uzsākšanas nedēļā ievadītā kopējā deva.

Ārstēšanu ar ikmēneša Buvidal var sākt pēc ārstēšanas uzsākšanas ar iknedēļas Buvidal saskaņā ar 2. tabulā redzamo devu pielāgošanas principu, un, kad pacienti ir stabilizēti iknedēļas zāļu devai (četras nedēļas vai vairāk, kā praktiski vajadzīgs).

Zem mēles lietojamo buprenorfīna zāļu nomainīšana ar Buvidal

Pacientus, kuri ārstēti ar zem mēles lietojamo buprenorfīnu, var pārcelt tieši uz iknedēļas vai ikmēneša Buvidal, sākot dienā pēc pēdējās ikdienas zem mēles lietojamā buprenorfīna terapijas devas saskaņā ar 1. tabulā norādītajiem devu lietošanas ieteikumiem. Pēc terapijas nomainīšanas devas periodā ieteicams rūpīgāk novērot pacientus.

1. tabula. Konvencionālās zem mēles lietojamās buprenorfīna ikdienas terapijas devas un ieteicamās atbilstošās iknedēļas un ikmēneša Buvidal devas		
Ikdienas, zem mēles lietojamā buprenorfīna deva	Iknedēļas Buvidal deva	Ikmēneša Buvidal deva
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

Buprenorfīna deva mg dažādām zem mēles lietojamām zālēm var atšķirties, kas jāņem vērā un jāizvērtē katram produktam atsevišķi. Buvidal farmakokinētiskās īpašības aprakstītas 5.2. apakšpunktā.

Uzturošā terapija un devas korekcijas

Buvidal var lietot reizi nedēļā vai reizi mēnesī. Devas var palielināt vai samazināt, un pacientus var pārcelt no iknedēļas uz ikmēneša zālēm atbilstoši katra pacienta vajadzībām un ārstējošā ārsta klīniskajam spriedumam, sekojot 2. tabulā sniegtajiem ieteikumiem. Pēc devu maiņas var būt nepieciešama rūpīgāka pacientu novērošana. Ilgtermiņa ārstēšanas novērtējums pamatojas uz datiem, kas iegūti 48 nedēļu laikā.

2. tabula. Ieteicamās devas pielāgošana, pārejot no iknedēļas uz ikmēneša devu vai no ikmēneša uz iknedēļas devu	
Iknedēļas Buvidal deva	Ikmēneša Buvidal deva
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Papilddeva

Ne vairāk par vienu Buvidal 8 mg papilddevu var lietot neplānotā vizītē starp regulārajām iknedēļas un ikmēneša devām, pamatojoties uz konkrētā pacienta īslaicīgajām vajadzībām. Maksimālā nedēļas deva pacientiem, kuri saņem Buvidal ik nedēļu, ir 32 mg ar 8 mg papilddevu. Maksimālā mēneša deva pacientiem, kuri saņem Buvidal ik mēnesi, ir 128 mg ar 8 mg papilddevu.

Izlaistas devas

Lai izvairītos no devu izlaišanas, iknedēļas devu var lietot līdz pat 2 dienas pirms vai pēc iknedēļas laika punkta un ikmēneša devu var lietot līdz pat 1 nedēļu pirms vai pēc ikmēneša laika punkta.

Devas izlaišanas gadījumā nākamā deva jāievada pēc iespējas drīzāk.

Ārstēšanas pārtraukšana

Ja Buvidal terapija tiek pārtraukta, jāņem vērā tā ilgstošā darbība un atcelšanas simptomu rašanās pacientam, skatīt 4.4. apakšpunktu. Ja pacients tiek pārcelts uz ārstēšanu ar zem mēles lietojamu buprenorfinu, tas jā dara vienu nedēļu pēc pēdējās iknedēļas devas vai vienu mēnesi pēc pēdējās ikmēneša Buvidal devas, sekojot 1. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Buprenorfina efektivitāte un drošums, lietojot pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav pierādīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Vispārīgi ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru darbību ir tāda pati kā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem ar normālu nieru darbību. Tomēr, tā kā gados vecākiem pacientiem var būt pasliktināta nieru/aknu darbība, var būt nepieciešama devas korekcija (skatīt tālāk "Aknu darbības un nieru darbības traucējumi").

Aknu darbības traucējumi

Lietojot buprenorfinu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem buprenorfina lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem buprenorfina devas izmaiņas nav nepieciešamas. Ieteicams ievērot piesardzību, nosakot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Buprenorfina drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kā arī pusaudžiem vecumā līdz 16 gadiem, nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Buvidal ir paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Tas lēni un pilnībā jāinjicē dažādu apvidu (sēžamvietas, augšstilba, vēdera vai augšdelma) zemādas audos, ja attiecīgajā vietā ir gana daudz zemādas audu. Katrā apvidū var būt vairākas injekcijas vietas. Injekcijas vietas jāmaina kā iknedēļas, tā arī ikmēneša injekcijām. Jābūt ir vismaz 8 nedēļu pārtraukumam pirms atkārtotas injekcijas iepriekš izmantotā iknedēļas devas injekcijas vietā. Klīniskie dati par atkārtotu ikmēneša devas injicēšanu iepriekšējā vietā nav pieejami. Maz ticams, ka tas var radīt bažas par drošumu. Lēmumu par injicēšanu iepriekšējā vietā arī noteic ārstējošā ārsta klīniskais spriedums. Deva jāievada vienā injekcijā bez dalīšanas. Devu nedrīkst ievadīt intravaskulāri (intravenozi), intramuskulāri vai intradermāli (ādā) (skatīt 4.4. apakšpunktā). Ieteikumus par ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smaga elpošanas mazspēja.

Smagi aknu darbības traucējumi.

Akūts alkoholisms vai *delirium tremens*.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ievadīšana

Jāievēro piesardzība, lai nepieļautu netīšu Buvidal injekciju. Devu nedrīkst ievadīt intravaskulāri (intravenozi), intramuskulāri vai intradermāli.

Intravaskulāri, piemēram, intravenoza injekcija var radīt nopietna kaitējuma risku, jo saskarē ar ķermeņa šķidrumiem Buvidal veido blīvu masu, kas var izraisīt asinsvada bojājumu, oklūziju vai trombembolisku notikumu.

Lai samazinātu nepareizas, ļaunprātīgas lietošanas un novirzīšanas risku, buprenorfīna izrakstīšanā un izsniegšanā jāievēro pienācīga piesardzība. Veselības aprūpes speciālistiem jāievada Buvidal tieši pacientam. Pacienti nav atļauts šīs zāles lietot mājās vai ievadīt pašiem. Visā ārstēšanas laikā jāuzrauga jebkādi mēģinājumi iztukšot noliktavu.

Ilgstošās darbības īpašības

Ārstēšanas laikā, ieskaitot uzsākšanu un pārtraukšanu, jāņem vērā zāļu ilgstošās darbības īpašības. Īpaši jāuzrauga, vai pacientiem ar blakusslimībām un/vai kuri vienlaicīgi lieto citas zāles, nerodas toksicitātes, pārdozēšanas vai atcelšanas pazīmes un simptomi, ko izraisījis paaugstināts vai pazemināts buprenorfīna līmenis.

Farmakokinētiskās īpašības skatīt 5.2. apakšpunktā un informāciju par ārstēšanas pārtraukšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Elpošanas nomākums

Ir ziņots par vairākiem nāves gadījumiem elpošanas nomākuma dēļ, kas radies ar buprenorfīnu ārstētiem pacientiem, jo īpaši gadījumos, kad tas lietots kombinācijā ar benzodiazepīniem (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai arī buprenorfīns lietots, neievērojot ārsta norādījumus. Ir arī ziņots par nāves gadījumiem saistībā ar buprenorfīna vienlaicīgu lietošanu ar citiem nomācošiem līdzekļiem, piemēram, alkoholu, gabapentinoīdiem (piemēram, pregabalīnu un gabapentīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu) un citiem opioīdiem.

Buprenorfīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar elpošanas mazspēju (piemēram, hronisku obstruktīvu plaušu slimību, astmu, *cor pulmonale*, samazinātu elpošanas rezervi, hipoksiju, hiperkapniju, iepriekšēju elpošanas nomākumu vai kifoskoliozi).

Netīšas vai tīšas lietošanas gadījumā buprenorfīns var izraisīt smagu, iespējams letālu elpošanas nomākumu bērniem un personām bez atkarības problēmām.

CNS nomākums

Buprenorfīns var izraisīt miegainību, jo īpaši, ja tiek vienlaicīgi ar alkoholu vai centrālās nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, trankvilizatoriem, sedatīviem, gabapentinoīdiem vai miega līdzekļiem) (skatīt 4.5. un 4.7. apakšpunktu).

Atkarība

Buprenorfīns ir mī-opiātu receptora daļējs agonists, un ilgstoša tā lietošana izraisa opioīdu tipa atkarību.

Hepatīts un aknu komplikācijas

Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams veikt sākotnējos aknu funkcionālos testus un vīrusu hepatīta diagnostiku. Pacienti, kuriem ir pozitīvi vīrusu hepatīta testi un kuri vienlaikus saņem citas zāles

(skatīt 4.5. apakšpunktu), un/vai kuriem ir aknu darbības traucējumi, ir pakļauti lielākam aknu bojājuma riskam. Ieteicama regulāra aknu darbības novērošana.

Gan klīnisko pētījumu, gan pēcreģistrācijas perioda nevēlamu reakciju ziņojumos par zālēm, kuru sastāvā ir buprenorfīns, ir ziņots par akūtiem aknu bojājumiem no opioīdiem atkarīgiem pacientiem. Patoloģiju spektrs ietver pārejošu asimptomātisku aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, atsevišķus ziņojumus par citolītisku hepatītu, aknu mazspēju, aknu nekrozi, hepatorenālo sindromu, aknu encefalopātiju un nāvi. Daudzos gadījumos izraisoša un sekmējoša nozīme var būt iepriekšējām aknu enzīmu patoloģijām, ģenētiskām saslīmšanām, B vai C vīrusu hepatītiem, alkoholismam, anoreksijai, vienlaicīgai citu potenciāli hepatotoksisku zāļu lietošanai un nepārtrauktai narkotiku injicēšanai. Šie veicinošie faktori jāņem vērā pirms buprenorfīna izrakstīšanas, kā arī ārstēšanas laikā. Ja rodas aizdomas par aknu komplikācijām, nepieciešama sīkāka bioloģiska un etioloģiska izmeklēšana. Atkarībā no atradēm, iespējams, Buvidal lietošana jāpārtrauc. Var būt nepieciešama novērošana arī pēc iknedēļas un ikmēneša ārstēšanas perioda. Ja ārstēšana tiek turpināta, rūpīgi jānovēro aknu darbība.

Opioīdu atcelšanas sindroma izraisīšana

Uzsākot ārstēšanu ar buprenorfīnu, svarīgi ņemt vērā, ka buprenorfīns ir daļējs agonists. Buprenorfīnu saturošas zāles ir izraisījušas atcelšanas simptomus pacientiem ar opioīdu atkarību, kad tās ievadīja, pirms beigusies no nesenā opioīdu lietošanas vai nepareizas lietošanas izrietošā agonistu iedarbība. Lai izvairītos no pārsteidzīgas atcelšanas sekām, lietošanas uzsākšana jāveic, kad ir vērojamas objektīvas vieglas līdz vidēji smagas atcelšanas pazīmes un simptomi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšanas pārtraukšana var izraisīt novēlotu atcelšanas sindromu.

Aknu darbības traucējumi

Buprenorfīns plaši metabolizējas aknās. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jānovēro, lai laikus konstatētu opioīdu atcelšanas simptomu un pazīmju rašanos, paaugstināta buprenorfīna līmeņa izraisītu toksicitāti vai pārdozēšanu. Lietojot buprenorfīnu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā regulāri jānovēro aknu darbība. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem buprenorfīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru mazspēju uzkrājas buprenorfīna metabolīti. Ieteicams ievērot piesardzību, nosakot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens < 30 ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Lietojot Buvidal vienlaicīgi ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu, un pacientiem ar iepriekšēju pagarināta QT intervāla sindromu vai citiem QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem, jāievēro piesardzība.

Akūtu sāpju pārvaldība

Lai ilgstošas Buvidal lietošanas laikā ārstētu akūtas sāpes, var būt nepieciešams lietot kombinācijā ar opioīdiem ar augstu mī-opioīdu receptoru afinitāti (piem., fentanils), neopioīdu analgētiķiem un vietējo anestēziju. Perorālu vai intravenozu īslaicīgas darbības opioīdu pretsāpju zāļu (tūlītējas darbības morfīna, oksikodona vai fentanila) titrēšanā līdz vēlamajai analgētiskajai iedarbībai ar Buvidal ārstētiem pacientiem var būt vajadzīgas lielākas devas. Ārstēšanas laikā pacienti jānovēro.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Buprenorfina drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 16 gadiem, nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā dati par pusaudžiem (16 vai 17 gadu veciem) ir ierobežoti, šīs vecuma grupas pacienti ārstēšanas laikā rūpīgi jānovēro.

Zāļu klases efekti

Opioīdi var izraisīt ortostatisko hipotensiju.

Opioīdi var paaugstināt cerebrospinālā šķidrums spiedienu, kas var izraisīt krampjus. Tādēļ opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar galvas traumām, intrakraniāliem bojājumiem, citiem stāvokļiem, kuriem cerebrospinālais spiediens var būt paaugstināts, vai krampjiem anamnēzē.

Pacientiem ar hipotensiju, prostatas hipertrofiju vai urīnizvadkanāla stenozi opioīdi jālieto piesardzīgi.

Opioīdu izraisīta mioze, samaņas līmeņa izmaiņas vai sāpju sajūtas izmaiņas kā slimības simptomi var traucēt pacienta stāvokļa novērtēšanu vai apgrūtināt vienlaicīgi esošu saslimšanu diagnozi vai klīniskās gaitas noteikšanu.

Pacientiem ar miksēdēmu, hipotireozi vai adrenāli kortikālo nepietiekamību (piemēram, Adisona slimību) opioīdi jālieto piesardzīgi.

Novērojumi liecina, ka opioīdi palielina intraduktālo spiedienu un pacientiem ar žultsceļu disfunkciju jālieto piesardzīgi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar Buvidal nav veikti.

Buprenorfins jālieto piesardzīgi vienlaicīgi ar:

- benzodiazepīniem. Šī kombinācija var izraisīt nāvi centrāla elpošanas nomākuma rezultātā. Līdz ar to devas ir rūpīgi jāuzrauga, un gadījumos, kad pastāv nepareizas lietošanas risks, no šādas kombinācijas jāizvairās. Pacienti jābrīdina, ka šo zāļu lietošanas laikā pašārstēties ar neizrakstītiem benzodiazepīniem ir ārkārtīgi bīstami, kā arī jābrīdina, ka lietot benzodiazepīnus vienlaikus ar šīm zālēm drīkst tikai atbilstoši ārsta norādījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- gabapentionoīdiem. Šī kombinācija var izraisīt nāvi elpošanas nomākuma rezultātā. Līdz ar to devas ir rūpīgi jāuzrauga, un gadījumos, kad pastāv nepareizas lietošanas risks, no šādas kombinācijas jāizvairās. Pacienti jābrīdina, ka gabapentinoīdi (piemēram, pregabalīns un gabapentīns) vienlaikus ar šīm zālēm jālieto tikai atbilstoši ārsta norādījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- alkoholiskajiem dzērieniem vai alkoholu saturošām zālēm, jo alkohols palielina buprenorfina sedatīvo iedarbību (skatīt 4.7. apakšpunktu);
- citiem centrālo nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem. Citiem opioīdu atvasinājumiem (piemēram, metadonu, pretsāpju un pretklepus līdzekļiem), noteiktiem antidepresantiem, sedatīviem H₁ receptoru antagonistiem, barbiturātiem, nomierinošiem līdzekļiem, kas nav benzodiazepīni, neiroleptiķiem, klonidīnu un saistītām vielām. Šīs kombinācijas palielina centrālās nervu sistēmas nomākumu. Samazinātas modrības dēļ transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu lietošana var būt bīstama (skatīt 4.7. apakšpunktu);
- opioīdu analgētiķiem. Pacientiem, kuri saņem buprenorfīnu, var būt grūtības nodrošināt adekvātu analgēziju, ja tiek lietoti pilnīgi opioīdu agonisti. Pilnīgu agonistu lietošanas gadījumā pastāv arī pārdozēšanas risks, jo īpaši gadījumos, kad tiek mēģināts pārvarēt buprenorfīna kā daļēja agonista iedarbību vai kad samazinās buprenorfīna līmenis plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- naltreksonu un nalmeķenu. Tie ir opioīdu antagonisti, kas var bloķēt buprenorfīna farmakoloģisko iedarbību. Pacientiem ar opioīdu atkarību, kuri šobrīd saņem buprenorfīna

terapiju, naltreksons var izraisīt pēkšņus ilgstošus un intensīvus opioīdu atcelšanas simptomus. Pacienti, kuri šobrīd saņem naltreksona terapiju, naltreksons var bloķēt paredzēto buprenorfīna lietošanas terapeitisko iedarbību;

- Buprenorfīnu līdz norbuprenorfīnam metabolizē galvenokārt CYP3A4. Buprenorfīna ekspozīcijas iedarbība ar Buvidal ārstētiem pacientiem nav pētīta. Mijiedarbība ar vienlaikus lietotiem induktoriem vai inhibitoriem ir konstatēta pētījumos, kuros tika lietots transmukozāls un transdermāls buprenorfīns. Buprenorfīns tiek metabolizēts arī ar UGT1A1 par buprenorfīna 3β-glikuronīdu.
 - CYP3A4 inhibitori var inhibēt buprenorfīna metabolismu, izraisot palielinātu buprenorfīna un norbuprenorfīna C_{max} un AUC. Buvidal izvairās no pirmās kārtas iedarbības, tādēļ sagaidāms, ka CYP3A4 inhibitoru (piem., tādu proteāzes inhibitoru kā ritonavīra, nelfinavīra vai indinavīra, vai tādu azola antifungālu kā ketokonazola vai itrakonazola, vai makrolīdu antibiotiku) iedarbība uz buprenorfīna metabolismu samazināsies, tos lietojot kopā ar Buvidal, salīdzinājumā ar lietošanu kopā ar zem mēles lietojamu buprenorfīnu. Pārejot no zem mēles lietojama buprenorfīna uz Buvidal, pacienti varētu būt jānovēro, lai pārliecinātos, ka buprenorfīna līmenis plazmā ir pienācīgs. Buvidal jau lietojošie pacienti, kuri sāk ārstēšanos ar CYP3A4 inhibitoriem, jāārstē ar iknedēļas Buvidal un jānovēro, vai neparādās pārliecīgas lietošanas pazīmes un simptomi. Savukārt, ja pacients, kurš tiek vienlaikus ārstēts ar Buvidal un CYP3A4 inhibitoru, pārstāj lietot CYP3A4 inhibitoru, jānovēro, vai pacientam neparādās atcelšanas simptomi.
 - CYP3A4 induktori var inducēt buprenorfīna metabolismu, izraisot pazeminātu buprenorfīna līmeni. Buvidal izvairās no pirmās kārtas iedarbības, tādēļ sagaidāms, ka CYP3A4 induktoru (piem., fenobarbitāla, karbamazepīna, fenitoīna vai rifampicīna) iedarbība uz buprenorfīna metabolismu samazināsies, tos lietojot vienlaicīgi ar Buvidal, salīdzinājumā ar lietošanu vienlaicīgi ar zem mēles lietojamu buprenorfīnu. Pārejot no zem mēles lietojama buprenorfīna uz Buvidal, pacienti varētu būt jānovēro, lai pārliecinātos, ka buprenorfīna līmenis plazmā ir pienācīgs. Buvidal jau lietojošie pacienti, kuri sāk ārstēšanos ar CYP3A4 induktoriem, jāārstē ar iknedēļas Buvidal un jānovēro, vai neparādās atcelšanas pazīmes un simptomi. Savukārt, ja pacients, kurš tiek vienlaicīgi ārstēts ar Buvidal un CYP3A4 induktoru, pārstāj lietot CYP3A4 induktoru, jānovēro, vai pacientam neparādās pārliecīgas lietošanas simptomi.
 - UGT1A1 inhibitori var ietekmēt buprenorfīna sistēmisko iedarbību;
- monoamīna oksidāzes inhibitoriem (MAOI). Pamatoties uz pieredzi ar morfīnu, iespējama opioīdu iedarbības saasināšanās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par buprenorfīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Buprenorfīns grūtniecības laikā lietojams tikai tad, ja iespējamais ieguvums pārspēj iespējamo risku auglim.

Buprenorfīns var izraisīt elpošanas nomākumu jaundzimušajam, ja tas lietots grūtniecības beigu posmā pat īslaicīgi. Ilgstoša lietošana grūtniecības pēdējo trīs mēnešu laikā var izraisīt zāļu atcelšanas sindromu jaundzimušajam (piemēram, hipertoniju, jaundzimušā trīci, jaundzimušā uzbudinājumu, mioklonusu jeb konvulsijas). Parasti sindroms izpaužas novēloti — no vairākām stundām līdz vairākām dienām pēc piedzimšanas.

Ilgā buprenorfīna pussabrukšanas perioda dēļ grūtniecības beigās ieteicama jaundzimušā novērošana vairākas dienas pēc dzemdībām, lai novērstu elpošanas nomākuma vai zāļu atcelšanas sindroma risku jaundzimušajiem.

Barošana ar krūti

Buprenorfīns un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā, un barošanas ar krūti laikā Buvidal jālieto piesardzīgi.

Fertilitāte

Dati par buprenorfīna iedarbību uz cilvēka fertilitāti ir ierobežoti vai nav pieejami. Buprenorfīna ietekme uz dzīvnieku fertilitāti nav konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Buprenorfīna lietošana no opioīdiem atkarīgiem pacientiem maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Buprenorfīns var izraisīt miegainību, reiboni vai domāšanas traucējumus, jo īpaši ārstēšanas sākuma un devas koriģēšanas posmā. Ja tās tiek lietotas vienlaicīgi ar alkoholu vai centrālās nervu sistēmas nomācošiem līdzekļiem, sagaidāms, ka iedarbība būs stiprāka (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti jābrīdina par bīstamu mehānismu apkalpošanu, ja gadījumā buprenorfīns var ietekmēt viņu spēju veikt šādas darbības.

Pacients jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot bīstamus mehānismus, kamēr lieto šīs zāles, līdz noskaidrots, kā šīs zāles ietekmē pacientu. Veselības aprūpes speciālistam ir jāsniedz individuāls ieteikums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās buprenorfīna nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, nelabums, hiperhidroze, bezmiegs, zāļu atcelšanas sindroms un sāpes.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar buprenorfīnu, ieskaitot Buvidal. Izmantoti šādi termini un biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai				
Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas		Infekcija Gripa Faringīts Rinīts	Celulīts injekcijas vietā	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Limfadenopātija		
Imūnās sistēmas traucējumi		Hipersensitivitāte		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba		
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Trauksme Uzbudinājums Depresija Naidīgums Nervozitāte Domāšanas traucējumi Paranoja		Halucinācijas Eiforija

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai				
Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
		Atkarība no zālēm		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Miegainība Reibonis Migrēna Parestēzija Ģibonis Trīce Hipertonija Runas traucējumi		
Acu bojājumi		Asarošanas traucējumi Midriāze Mioze		
Ausu un labirinta bojājumi			Reibonis	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Vazodilatācija Hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus Aizdusa Žāvas Astma Bronhīts		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Aizcietējums Vemšana Sāpes vēderā Flatulence Dispepsija Sausa mute Caureja Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieze Nātrene	Makulāri izsitumi	Eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija Muguras sāpes Mialģija Muskuļu krampji Kakla sāpes Kaulu sāpes		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Urīna aizture
Reproduktīvās sistēmas traucējumi		Dismenoreja		

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai				
Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
un krūts slimības				
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Pārmērīga svīšana Zāļu atcelšanas sindroms Sāpes	Sāpes injekcijas vietā Nieze injekcija vietā Eritēma injekcijas vietā Pietūkums injekcijas vietā Injekcijas vietas reakcija Sacietējums injekcijas vietā Sablīvējums injekcijas vietā Perifērā tūska Astēnija Nespēks Drudzis Drebuļi Zāļu atcelšanas sindroms jaundzimušajam Sāpes krūtīs	Injekcijas vietas iekaisums Zilums injekcijas vietā Nātrene injekcijas vietā	
Izmeklējumi		Patoloģiskas aknu darbības analīzes		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Reibonis procedūras laikā	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Dubultaklā, 3. fāzes efektivitātes pētījumā nevēlamas blakusparādības injekcijas vietā tika novērotas 36 (16,9 %) no 213 pacientiem (5 % no veiktajām injekcijām) Buvidal terapijas grupā. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (8,9 %), nieze injekcijas vietā (6,1 %) un eritēma injekcijas vietā (4,7 %). Visas injekcijas vietas reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas, un vairums notikumu bija pārejoši.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Elpošanas nomākums centrālās nervu sistēmas nomākuma rezultātā ir galvenais simptoms, kas prasa ieviešanu buprenorfina pārdozēšanas gadījumā, jo tas var izraisīt elpošanas apstāšanos un nāvi. Sākotnējie pārdozēšanas simptomi var būt arī pārmērīga svīšana, miegainība, ambliopija, mioze, hipotensija sliktā dūša, vemšana un/vai runas traucējumi.

Ārstēšana

Jāuzsāk vispārēji uzturoši pasākumi, ieskaitot pacienta elpošanas un sirdsdarbības rūpīgu novērošanu. Jāveic simptomātiska elpošanas nomākuma ārstēšana un standarta intensīvās terapijas pasākumi. Nepieciešamības gadījumā jānodrošina elpceļu caurlaidība un jāveic asistēta vai kontrolēta elpināšana. Pacients jāpārvieto uz vietu, kur pieejami visi reanimācijai nepieciešamie līdzekļi. Ja pacientam ir vemšana, jānovērš aspirācija. Ieteicams lietot opioīdu antagonistu (t. i., naloksonu), neskatoties uz tā iespējamo mēreno iedarbību, lai nodrošinātu buprenorfīna simptomu atgriezeniskumu, salīdzinot ar tā iedarbību uz pilnīgiem opioīdu agonistiem.

Nosakot pārdozēšanas iedarbības novēršanai nepieciešamās terapijas ilgumu, jāņem vērā buprenorfīna iedarbības ilgums un Buvidal ilgstošā iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Naloksons var tikt izdalīts daudz ātrāk nekā buprenorfīns, ļaujot atjaunoties iepriekš kontrolētajiem buprenorfīna pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējoši līdzekļi; līdzekļi opioīdu atkarības ārstēšanai, ATĶ kods: N07BC01

Darbības mehānisms

Buprenorfīns ir daļējs opioīdu agonists/antagonists, kas piesaistās μ (μ) un κ (κ) opioīdu receptoriem smadzenēs. Tā darbība opioīdu uzturošajā terapijā tiek saistīta ar tā lēno atdalīšanos no μ opioīdu receptoriem, kas ilgstošā periodā varētu mazināt atkarīgu no opioīdiem atkarīgu pacientu tieksmi pēc nelegāliem opioīdiem.

Opioīdu agonista maksimālā iedarbība tika novērota klīniskos farmakoloģijas pētījumos personām ar opioīdu atkarību.

Klīniskā efektivitāte

Buvidal efektivitāti un drošumu opioīdu atkarības ārstēšanā noteica pivotālā, 3. fāzes, randomizētā, dubultaklā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, fleksiblas devas pētījumā pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu opioīdu atkarību. Šajā pētījumā 428 pacienti tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti Buvidal grupā ($n = 213$) saņēma iknedēļas injekcijas (16 mg līdz 32 mg) pirmo 12 nedēļu laikā, kam sekoja ikmēneša injekcijas (64 mg līdz 160 mg) pēdējo 12 nedēļu laikā kopā ar zem mēles lietojamu placebo tablešu ikdienas devām visā ārstēšanas periodā. Pacienti zem mēles lietojama buprenorfīna/naloksona grupā ($n = 215$) saņēma iknedēļas placebo injekcijas pirmo 12 nedēļu laikā un ikmēneša placebo injekcijas pēdējo 12 nedēļu laikā kopā ar zem mēles lietojamām buprenorfīna/naloksona tabletēm reizi dienā visā ārstēšanas periodā (8 mg līdz 24 mg pirmo 12 nedēļu laikā un 8 mg līdz 32 mg pēdējo 12 nedēļu laikā). 12 nedēļu laikā, kad tika lietotas ikmēneša injekcijas, pacienti abās grupās vajadzības gadījumā varēja saņemt vienu papildu 8 mg iknedēļas Buvidal devu mēnesī. Pacienti ieradās 12 iknedēļas vizītēs pirmo 12 nedēļu laikā un 6 vizītēs pēdējo 12 nedēļu laikā (3 plānotas ikmēneša vizītes un 3 randomizētas vizītes urīna toksikoloģijas analīžu veikšanai). Katrā vizītē tika izvērtēts efektivitātes un drošuma iznākums.

No 428 randomizētajiem pacientiem 69,0 % (147/213) pacientu Buvidal terapijas grupā un 72,6 % (156/215) pacientu zem mēles lietojama buprenorfīna/naloksona terapijas grupā pabeidza 24 nedēļu terapijas periodu.

Pētījums sasniedza primāro līdzvērtīguma mērķa kritēriju - nelegālu opioīdu ziņā negatīvo urīna paraugu vidējais procentuālais rādītājs terapijas 1. - 24. nedēļā Buvidal grupā salīdzinājumā ar zem mēles lietojamā buprenorfīna/naloksona grupā (4. tabula).

Buvidal pārākums salīdzinājumā ar zem mēles lietojamu buprenorfinu/naloksonu tika sasniegts (iepriekš noteikta analīžu secība) attiecībā uz sekundāro mērķa kritēriju - kumulatīvo izkļiedes funkciju (*cumulative distribution function*, CDF) opioīdu ziņā negatīviem urīna paraugiem laikā no 4. līdz 24. terapijas nedēļai (4. tabula).

4. tabula. Efektivitātes mainīgie lielumi pivotālā, 3. fāzes, randomizētā, dubultaklā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, fleksiblas devas pētījumā pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu opioīdu atkarību					
Efektivitātes mainīgie lielumi	Statistikas rādītājs	Buvidal	SL BPN/NX	Terapijas atšķirība (%)^a (95 % TI)	P vērtība
Nelegālo opioīdu ziņā negatīvu urīna paraugu procentuālais īpatsvars	N	213	215		
	LS vidējais (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95% TI	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
Nelegālu opioīdu ziņā negatīvu urīna paraugu īpatsvara CDF 4.-24. nedēļā.	N	213	215		
	Mediāna	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kumulatīvā distribūcijas funkcija, TI = ticamības intervāls, LS = mazākie kvadrāti; SE = standarta kļūda, SL BPN/NX = zem mēles lietojams buprenorfīns/naloksons

^a Starpība = Buvidal – SL BPN/NX.

^b P vērtība pārākumam

Ilgtermiņa, atklāts, 3. fāzes drošuma pētījums ar fleksiblu iknedēļas un ikmēneša Buvidal devu tika īstenots 48 nedēļu garumā. Pētījumā tika iekļauti kopā 227 pacienti ar vidēji smagu līdz smagu opioīdu atkarību, no kuriem 190 pacienti mainīja terapiju no zem mēles lietojama buprenorfīna (ar vai bez naloksona) un 37 pacienti iepriekš nebija saņēmuši buprenorfinu. 48 nedēļu terapijas periodā pacienti varēja mainīt terapiju starp iknedēļas un ikmēneša Buvidal injekcijām un starp devām (8 mg līdz 32 mg iknedēļas Buvidal un 64 mg līdz 160 mg ikmēneša Buvidal) saskaņā ar ārsta klīnisko spriedumu.

No pacientiem, kuri mainīja terapiju no zem mēles lietojama buprenorfīna, to pacientu skaits, kuriem bija nelegālo opioīdu ziņā negatīvi urīna paraugi, bija 78,8 % bāzes līmenī un 84,0 % 48 nedēļu terapijas perioda beigās. No pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši šādu terapiju, to pacientu skaits, kuriem bija nelikumīgu opioīdu ziņā negatīvi urīna paraugi, bija 0,0 % bāzes līmenī un 63,0 % 48 nedēļu terapijas beigās. Kopumā 48 nedēļu terapijas periodu pabeidza 156 pacienti (68,7 %).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ikmēneša Buvidal

Uzsūkšanās

Mediānais laiks, kad pēc injekcijas buprenorfīna koncentrācija plazmā sasniedz maksimālo koncentrāciju (t_{max}), ir aptuveni 6-10 stundas. Buvidal uzrāda pilnīgu absolūto biopieejamību. Iedarbības līdzsvara stāvoklis tiek sasniegta ar ceturto ikmēneša devu.

Devai proporcionāls iedarbības pieaugums tika novērots intervālā no 64 mg līdz 128 mg.

Izkļiede

Šķīstamais buprenorfīna izkļiedes tilpums ir aptuveni 1900 l. Buprenorfīns par aptuveni 96 % tiek piesaistīts proteīniem, galvenokārt alfa- un beta- globulīnam.

Biotransformācija un eliminācija

Buprenorfīns 14-N-dealkilācijas rezultātā oksidējoši metabolizējas līdz N-dezalkil-buprenorfīnam (ko sauc arī par norbufrenorfīnu) ar citohroma P450 CYP3A4 palīdzību un pamatmolekulas un dealkilētā metabolīta glikuronizācijas ceļā. Norbuprenorfīns ir μ opioīda agonists ar vāju iekšējo aktivitāti.

Pirmā loka metabolisma apiešanas dēļ Buvidal subkutāna ievadīšana izraisa ievērojami zemāku norbuprenorfīna metabolītu koncentrāciju plazmā nekā buprenorfīna lietošana zem mēles.

Buprenorfīna elimināciju no Buvidal izdalīšanās ātruma ziņā ierobežo terminālais pussabrukšanas periods no 19 līdz 25 dienām.

Buprenorfīns tiek izvadīts galvenokārt ar izkārnījumiem, ar žulti izdaloties glikuronizētiem metabolītiem (70 %), bet atlikusī daļa izdalās ar urīnu. Kopējais buprenorfīna klīrenss ir aptuveni 68 l/h.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Dati par farmakokinētiku gados vecākiem pacientiem (> 65 gadi) nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Eliminācija caur nierēm veido salīdzinoši mazu daļu ($\approx 30\%$) no buprenorfīna kopējā klīrensa. Devas pielāgošana nav nepieciešama, pamatojoties uz nieru darbības rādītājiem, taču ir jāievēro piesardzība, nosakot devu personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

5. tabulā apkopoti klīniskā pētījuma rezultāti, kurā tika noteikta buprenorfīna iedarbība pēc buprenorfīna/naloksona 2,0/0,5 mg tablešu lietošanas zem mēles veselām personām un personām ar dažādas smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem.

5. tabula. Aknu darbības traucējumu ietekme (salīdzinājumā ar veselām personām) uz buprenorfīna/naloksona farmakokinētiskajiem rādītājiem pēc zem mēles lietojama buprenorfīna/naloksona lietošanas (2,0/0,5 mg) veselām personām un personām ar dažāda smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem			
Farmakokinētiskais rādītājs	viegli aknu darbības traucējumi (Child-Pugh A klase) (n=9)	vidēji smagi aknu darbības traucējumi (Child-Pugh B klase) (n=8)	smagi aknu darbības traucējumi (Child-Pugh C klase) (n=8)
Buprenorfīns			
C_{max}	1,2 reižu palielinājums	1,1 reizes palielinājums	1,7 reižu palielinājums
AUC _{pēdējais}	Līdzīgs kontrolei	1,6 reižu palielinājums	2,8 reižu palielinājums

Kopumā buprenorfīna iedarbība plazmā personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem pieauga aptuveni 3 reizes (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Farmakokinētikas dati par pediātrisko populāciju (pacientiem vecumā līdz 18 gadiem) nav pieejami. Simulēti buprenorfīna iedarbības dati 16 gadus veciem pusaudžiem uzrāda zemāku C_{max} un AUC, salīdzinot ar rādītājiem par pieaugušiem, kuri saņēma Buvidal reizi nedēļā un reizi mēnesī.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pelēm un žurkām tika konstatēts akūts buprenorfīna toksiskums pēc perorālas un parenterālas (intravenozas, intraperitoneālas) ievadīšanas. Nevēlamā iedarbība tika pamatota ar zināmo buprenorfīna farmakoloģisko darbību.

Buprenorfīns uzrādīja zemu audu un bioķīmisko toksiskumu, kad to ievadīja laboratorijas dzinējsuņiem vienu mēnesi subkutāni, rēzus pērtiķiem vienu mēnesi perorāli un žurkām un paviāniem sešus mēnešus intramuskulāri.

Teratoloģijas un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem, ievadot zāles intramuskulāri, secināja, ka buprenorfīns nav embriotoksisks vai teratogēns un tas neatstāj nekādu būtisku ietekmi uz atšķiršanas potenciālu. Žurkām netika novērota nekāda nevēlama ietekme uz vispārējās reproduktīvās funkcijas fertilitāti.

Hroniskas toksicitātes pētījumi ar žurkām un suņiem ar nesēju priekš Buvidal neatklāja nekādu specifisku bīstamību cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Buvidal 64 mg, 96 mg 128 mg

Sojas pupiņu fosfatidilholīns
Glicerīna dioleāts
N-metilpirolidons

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml pilnšļirce (I tipa stikls) ar virzuļa aizbāzni (ar fluoropolimēru pārklāta brombutilgumija) ar adatu (½ colla, 23G kalibrs, 12 mm) un adatas aizsargu (stirēna butadiēna gumija). Pilnšļirce ir aprīkota ar drošības mehānismu, lai novērstu adatas dūrienu pēc injekcijas. Drošības šļirces adatas aizsargs var saturēt gumijas lateksu, kas var izraisīt alerģisku reakciju personām ar lateksa alerģiju.

Iepakojuma lielumi:

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce ar aizbāzni, adatu, adatas aizsargu, drošības mehānismu un 1 virzuļa stieni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

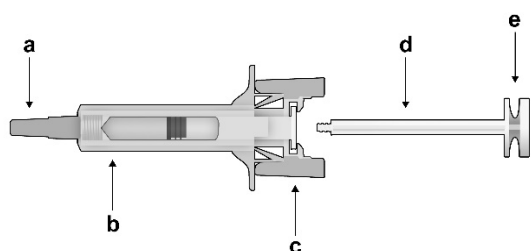
Svarīga informācija

- Jāievada zemādas audos.

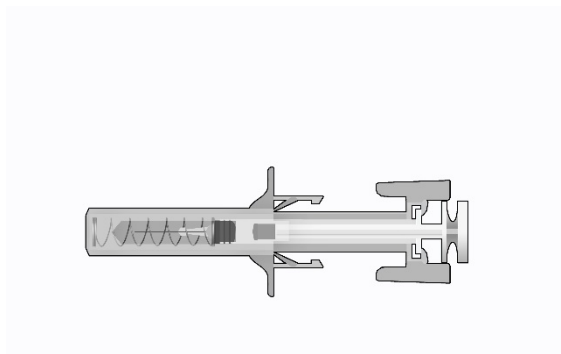
- Nedrīkst pieļaut intravaskulāru, intramuskulāru un intradermālu ievadīšanu.
- Nedrīkst lietot, ja drošības šļirce ir salauzta vai ir bojāts iepakojums.
- Šļirces adatas aizsargs var saturēt gumijas lateksu, kas var izraisīt alergisku reakciju personām ar lateksa alergiju.
- Lai izvairītos no adatas dūriena, ar drošības šļirci rīkojieties piesardzīgi. Drošības šļirce ietver adatas drošības mehānismu, kas tiks aktivēts injekcijas beigās. Nenoņemiet drošības šļirces vāciņu, pirms neesat gatavs injicēt. Pēc vāciņa noņemšanas nekad nemēģiniet to atkal uzlikt atpakaļ uz adatas.
- Izlietoto drošības šļirci likvidējiet tūlīt pēc izmantošanas. Nelietojiet drošības šļirci atkārtoti.

Pirms ievadīšanas

Drošības šļirces sastāvdaļas



1. attēls. Drošības šļirce: pirms lietošanas
 a) adatas aizsargs, b) šļirces aizsargkorpuss, c) šļirces aizsargspārni,
 d) virzulis, e) virzuļa galva

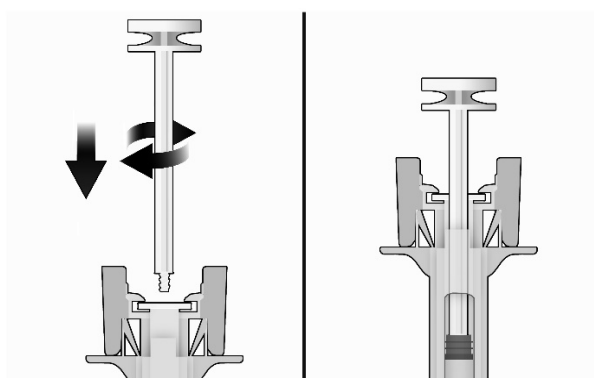


Drošības šļirce: pēc lietošanas
 (ar aktivētu adatas aizsardzības mehānismu)

Lūdzu, ņemiet vērā, ka mazākais injekcijas tilpums ir gandrīz nesaskatāms skatlodziņā, jo drošības mehānisms "aizsedz" daļu no adatas tuvumā esošā stikla cilindra.

Ievadīšana (skatīt arī 4.2. apakšpunktu)

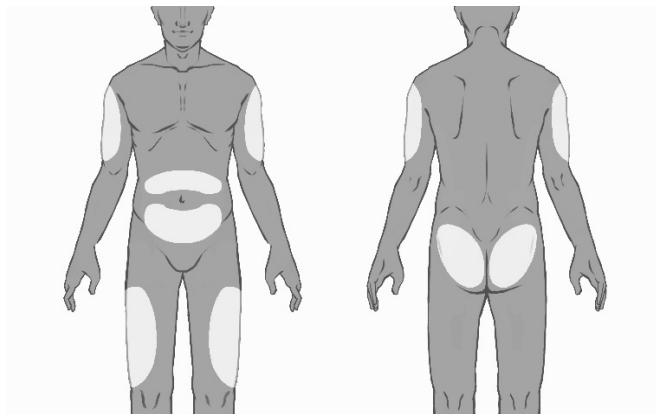
- Izņemiet šļirci no kartona kārbas: satveriet šļirci aiz šļirces aizsargkorpusa.
- Turot šļirci aiz adatas aizsarga, ielieciet virzuļa stieni virzuļa aizbāznī, viegli griežot virzuli pulksteņa rādītāja virzienā, līdz tas nofiksējas (skatīt 2. attēlu).



2. attēls. Pirms Pēc

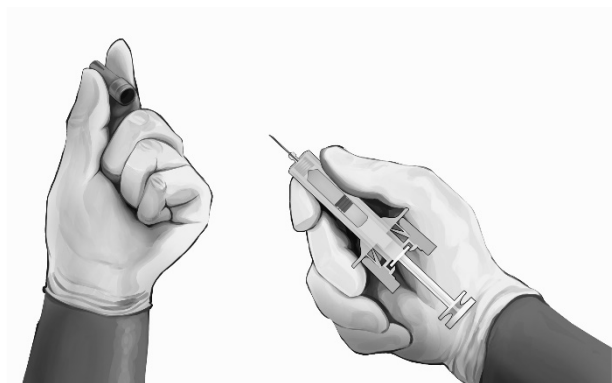
- Rūpīgi pārbaudiet drošības šļirci:
 - nelietojiet drošības šļirci pēc derīguma termiņa, kas redzams uz kartona kārbas vai šļirces marķējumā;
 - var būt redzams neliels gaisa burbulis, kas ir normāli;

- šķidrumam jābūt dzidram. Nelietojiet drošības adatu, ja šķidrumā ir redzamas daļiņas vai arī tas ir duļķains.
- Izvēlieties injekcijas vietu. Injekcijas jāveic pamīšus sēžamvietā, augšstilbā, vēderā vai augšdelmā (skatīt 3. attēlu) ar vismaz 8 nedēļu pārtraukumu pirms atkārtotas injicēšanas iepriekš izmantotā injekcijas vietā. Nedrīkst veikt injekcijas jostasvietā vai 5 cm apvidū ap nabu.



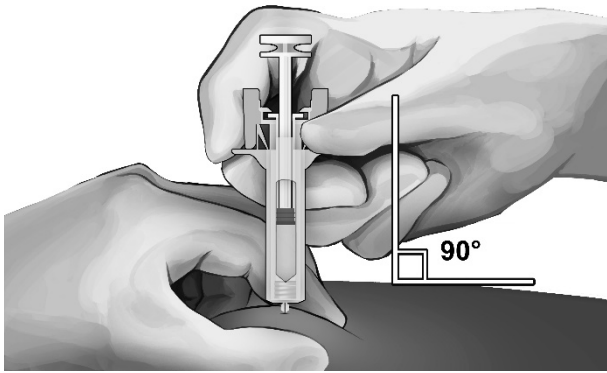
3. attēls.

- Uzvelciet cimdus un ar apļveida kustībām notīriet injekcijas vietu, izmantojot spirtā samitrinātu salveti (nav iekļauta iepakojumā). Pirms injekcijas notīrīto vietu vairs neaizskariet.
- Turot drošības šļirci aiz šļirces aizsargkorpusa, kā parādīts (skatīt 4. attēlu), saudzīgi ar taisnvirziena kustību noņemiet adatas aizsargu. Nekavējoties izmetiet adatas aizsargu (nekad nemēģiniet to uzlikt atpakaļ uz adatas). Adatas galā var būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.



4. attēls.

- Saspiediet injekcijas vietas ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, kā parādīts (skatīt 5. attēlu).
- Turiet drošības šļirci, kā parādīts, un vienmērīgi ievadiet adatu aptuveni 90° leņķī (skatīt 5. attēlu). Iestumiet adatu līdz galam.



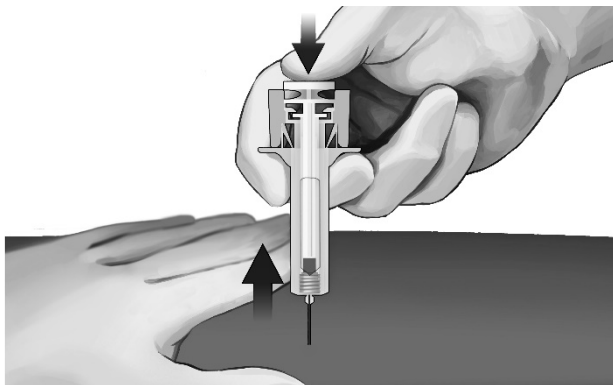
5. attēls.

- Turot šļirci, kā parādīts (skatīt 6. attēlu), lēnām spiediet virzuli lejup, līdz virzuļa galva fiksējas starp šļirces aizsargspārniem un viss šķīdums ir injicēts.



6. attēls.

- Saudzīgi izvelciet adatu no ādas. Kamēr adata tiek ar taisnvirziena kustību vilkta ārā no injekcijas vietas, ieteicams turēt virzuli pilnībā nospiestu (skatīt 7. attēlu).



7. attēls.

- Tiklīdz adata ir pilnībā izvilкта no ādas, lēnām noņemiet iekšķī no virzuļa un ļaujiet šļirces aizsargam automātiski apsegt atklāto adatu (skatīt 8. attēlu). Injekcijas vietā var būt redzams neliels daudzums asiņu; ja nepieciešams, noslaukiet to ar vates piciņu vai marli.



8. attēls.

Šļirces iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zviedrija
Tālrunis: +800 2577 2577

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Buvidal ilgstošās darbības šķīdums injekcijai (reizi mēnesī)
EU/1/18/1336/005 [64 mg buprenorfīna/0,18 ml]
EU/1/18/1336/006 [96 mg buprenorfīna/0,27 ml]
EU/1/18/1336/007 [128 mg buprenorfīna/0,36 ml]

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:
2018. 20. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
Limhamn
21613
Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

Pilnšīrce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Buvidal 8 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā pilnšīrce ir 8 mg buprenorfīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sojas pupiņu fosfatidilholīns, glicerīna dioleāts, bezūdens etilspirts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

1 pilnšīrce ar drošības mehānismu un 1 virzuļa stieni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Subkutānai lietošanai

Vienreiz nedēļā

Tikai vienreizējai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt vai nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1336/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Buvidal 8 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

8 mg / 0,16 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

Pilnšīrce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Buvidal 16 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā pilnšīrcē ir 16 mg buprenorfīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sojas pupiņu fosfatidilholīns, glicerīna dioleāts, bezūdens etilspirts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

1 pilnšīrce ar drošības mehānismu un 1 virzuļa stieni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai

Vienreiz nedēļā

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt vai nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1336/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Buvidal 16 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

16 mg / 0,32 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

Pilnšīrce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Buvidal 24 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā pilnšīrcē ir 24 mg buprenorfīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sojas pupiņu fosfatidilholīns, glicerīna dioleāts, bezūdens etilspirts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

1 pilnšīrce ar drošības mehānismu un 1 virzuļa stieni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai

Vienreiz nedēļā

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt vai nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1336/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Buvidal 24 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

24 mg / 0,48 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Buvidal 32 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā pilnšļircē ir 32 mg buprenorfīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sojas pupiņu fosfatidilholīns, glicerīna dioleāts, bezūdens etilspirts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

1 pilnšļirce ar drošības mehānismu un 1 virzuļa stieni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai

Vienreiz nedēļā

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzēsēt vai nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1336/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Buvidal 32 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

32 mg / 0,64 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

Pilnšīrce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Buvidal 64 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā pilnšīrcē ir 64 mg buprenorfīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sojas pupiņu fosfatidilholīns, glicerīna dioleāts, N-metilpirolidons

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

1 pilnšīrce ar drošības mehānismu un 1 virzuļa stieni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai

Vienreiz mēnesī

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt vai nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1336/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Buvidal 64 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

64 mg / 0,18 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

Pilnšīrce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Buvidal 96 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā pilnšīrcē ir 96 mg buprenorfīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sojas pupiņu fosfatidilholīns, glicerīna dioleāts, N-metilpirolidons

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

1 pilnšīrce ar drošības mehānismu un 1 virzuļa stieni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai

Vienreiz mēnesī

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt vai nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1336/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Buvidal 96 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

96 mg / 0,27 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

Pilnšīrce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Buvidal 128 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā pilnšīrcē ir 128 mg buprenorfīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sojas pupiņu fosfatidilholīns, glicerīna dioleāts, N-metilpirolidons

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

1 pilnšīrce ar drošības mehānismu un 1 virzuļa stieni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai

Vienreiz mēnesī

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt vai nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1336/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Buvidal 128 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
buprenorphine
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

128 mg / 0,36 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija lietotājam

Buvidal 8 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 16 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 24 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 32 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 64 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 96 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai
Buvidal 128 mg ilgstošās darbības šķīdums injekcijai

buprenorphine

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Buvidal un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Buvidal lietošanas
3. Kā lietot Buvidal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Buvidal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Buvidal un kādam nolūkam to lieto

Buvidal satur aktīvo vielu buprenorfīnu, kas ir opioīdu zāļu paveids. To lieto, lai ārstētu opioīdu atkarību pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem medicīnisku, sociālu un psiholoģisku palīdzību. Buvidal paredzēts lietošanai pusaudžiem no 16 gadu vecuma.

2. Kas Jums jāzina pirms Buvidal lietošanas

Jūs nedrīkstat lietot Buvidal:

- ja Jums ir alerģija pret buprenorfīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir nopietni elpošanas traucējumi;
- ja Jums ir nopietni aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir alkohola izraisīta intoksikācija vai alkohola izraisīta trīce, svīšana, trauksme, apjukums vai halucinācijas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Buvidal lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- astma vai citi elpošanas traucējumi;
- kāda aknu slimība, piemēram, hepatīts;
- smaga nieru slimība;
- noteikti sirds ritma traucējumi (pagarināta QT intervāla sindroms vai pagarināts QT intervāls);
- zems asinsspiediens;
- nesen ir bijusi galvas trauma vai smadzeņu slimība;
- urīnizvades sistēmas traucējumi (it īpaši, ja tie ir bijuši saistīti ar palielinātu priekšdziedzeri vīriešiem);
- problēmas ar vairogdziedzeri;

- virsnieru garozas hormonu trūkums (piemēram, Adisona slimība);
- problēmas ar žultspūsli.

Svarīga informācija, kas jāņem vērā

- **Elpošanas traucējumi:** daži cilvēki ir miruši no ļoti lēnas vai seklas elpošanas, ko izraisīja buprenorfīna lietošana vienlaicīgi ar citiem centrālās nervu sistēmas depresantiem (vielām, kas palēnina smadzeņu darbību), piemēram, benzodiazepīniem, alkoholu vai citiem opioīdiem.
- **Miegainība:** šīs zāles var izraisīt miegainību, jo īpaši, ja tiek lietotas vienlaicīgi ar alkoholu vai citiem centrālās nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem (vielām, kas palēnina smadzeņu darbību), piemēram, benzodiazepīniem, citām zālēm, kas mazina trauksmes sajūtu vai izraisa miegainību, pregabalīnu vai gabapentīnu.
- **Atkarība:** šīs zāles var izraisīt atkarību.
- **Aknu bojājumi:** buprenorfīns var izraisīt aknu bojājumus, īpaši, ja to lieto nepareizi. Tos var izraisīt arī vīrusu infekcijas (hronisks C hepatīts), alkoholisms, anoreksija (ēšanas traucējumi) vai citu tādu zāļu lietošana, kas var bojāt aknas. Jūsu ārsts var nozīmēt veikt regulāras asins analīzes, lai novērotu aknu darbību. Pirms uzsākat ārstēšanos ar Buvidal, informējiet ārstu, ja Jums ir aknu darbības traucējumi.
- **Zāļu atcelšanas simptomi:** šīs zāles var izraisīt atcelšanas simptomus, ja lietojat tās mazāk nekā 6 stundas pēc īslaicīgas darbības opioīdu (piemēram, morfīna, heroīna) lietošanas vai mazāk nekā 24 stundas pēc ilgstošas darbības opioīdu, piemēram, metadona, lietošanas.
- **Asinsspiediens:** šīs zāles var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos, radot reiboni, ja pārāk strauji piecelaties kājās no sēdus vai guļus stāvokļa.
- **Nesaistītu saslimšanu diagnostika:** šīs zāles var maskēt sāpju simptomus, kas var apgrūtināt dažu slimību diagnosticēšanu. Neaizmirstiet pastāstīt ārstam, ka Jūs lietojat šīs zāles.

Bērni un pusaudži

Buvidal nav paredzēts lietošanai bērniem, kuri jaunāki par 16 gadiem. Ārsts var Jūs novērot daudz rūpīgāk, ja esat pusaudzis (16-17 gadus vecs).

Citas zāles un Buvidal

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var pastiprināt Buvidal blakusparādības un dažkārt var izraisīt ļoti smagas reakcijas.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat:

- **benzodiazepīnus** (lieto trauksmes un miega traucējumu ārstēšanai). Pārāk lielas benzodiazepīna devas lietošana vienlaicīgi ar Buvidal var izraisīt nāvi, jo abas zāles var padarīt elpošanu daudz lēnāku un seklāku (elpošanas nomākums). Ja Jums nepieciešams benzodiazepīns, ārsts izrakstīs pareizo devu;
- **gabapentinoīdus (gabapentīnu vai pregabalīnu)** (lieto depresijas vai neiropātisku sāpju ārstēšanai). Pārāk lielas gabapentinoīda devas lietošana vienlaicīgi ar Buvidal var izraisīt nāvi, jo abas zāles var padarīt elpošanu daudz lēnāku un seklāku (elpošanas nomākums). Jums jālieto tāda deva, kādu ārsts Jums ir izrakstījis;
- **alkoholu vai alkoholu saturošas zāles.** Alkohols var pastiprināt šo zāļu sedatīvo iedarbību;
- **citas zāles, kas liek Jums justies miegainam** un tiek lietotas, lai ārstētu tādas saslimšanas kā trauksmi, bezmiegu, konvulsijas (lēkmes) un sāpes. Ja šīs zāles lieto vienlaicīgi ar Buvidal, tās var palēnināt smadzeņu darbību un mazināt uzmanību, kā arī Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pie zālēm, kas var padarīt Jūs miegainu vai neuzmanīgāku, pieder, piemēram:

- citi opioīdi, piemēram, metadons, noteikti pretsāpju līdzekļi un pretklepus līdzekļi. Šīs zāles var arī palielināt opioīdu pārdozēšanas risku;
- antidepresanti (lieto depresijas ārstēšanai);
- sedatīvi antihistamīni (lieto alerģisku reakciju gadījumos);
- barbiturāti (lieto, lai izraisītu miegu vai sedāciju);
- noteikti anksiolītiķi (lieto trauksmes mazināšanai);

- antipsihotiķi (lieto psihisku traucējumu, piem., šizofrēnijas ārstēšanai);
- klonidīns (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- **opioīdi pretsāpju līdzekļi**. Ja šīs zāles lieto vienlaicīgi ar Buvidal, to iedarbība tiek traucēta un tās var palielināt pārdozēšanas risku;
- **naltreksons un nalmefēns** (lieto atkarības traucējumu ārstēšanai), jo tās var kavēt pienācīgu Buvidal iedarbību. Jūs nedrīkstat tās lietot vienlaicīgi ar šīm zālēm;
- **daži pretretrovīrusu līdzekļi** (lieto HIV ārstēšanai), piemēram, ritonavīrs, nelfinavīrs vai indinavīrs, jo tās var pastiprināt šo zāļu iedarbību;
- **daži pretvēža līdzekļi** (lieto sēnīšu infekciju gadījumos), piemēram, ketokonazols, itrakonazols, jo tie var pastiprināt šo zāļu iedarbību;
- **makrolīdu grupas antibiotikas** (lieto bakteriālo infekciju ārstēšanai), piemēram, klaritromicīns un eritromicīns, jo tie var pastiprināt šo zāļu iedarbību;
- **daži antiepileptiskie līdzekļi** (lieto epilepsijas ārstēšanai), piemēram, fenobarbitāls, karbamazepīns un fenitoīns, jo tie var vājināt Buvidal iedarbību;
- **rifampicīns** (lieto tuberkulozes ārstēšanai). Rifampicīns var vājināt Buvidal iedarbību;
- **monoamīna oksidāzes inhibitori** (lieto depresijas ārstēšanai), piemēram, fenelzīns, izokarboksazīds, iponiazīds un tranilcipromīns, jo tie var pastiprināt šo zāļu iedarbību.

Buvidal kopā ar alkoholu

Šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar alkoholiskajiem dzērieniem var pastiprināt miegainību un palielināt elpošanas mazspējas risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Buvidal lietošanas riski grūtniecēm nav zināmi. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai Jums vajadzētu turpināt lietot šīs zāles grūtniecības laikā. Šo zāļu lietošana grūtniecības pēdējā posmā var izraisīt zāļu atcelšanas simptomus jaundzimušajam, tostarp elpošanas traucējumus. Tas var notikt dažas stundas līdz vairākas dienas pēc dzemdībām.

Konsultējieties ar ārstu pirms Buvidal lietošanas barošanas ar krūti laikā, jo šīs zāles izdalās krūtīs pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Buvidal var Jūs padarīt miegainu vai izraisīt reiboni. Šādas iedarbības varbūtība ir lielāka ārstēšanas sākumposmā un devas maiņas laikā. Šāda iedarbība var pastiprināties, ja lietojat alkoholu vai citas sedatīvas zāles. Nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un mehānismus, kā arī neveiciet bīstamas darbības, līdz nezināt, kā šīs zāles Jūs ietekmē.

Buvidal satur spirtu

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg un 32 mg šķīdumā ir neliels daudzums etilspirta (alkohola), kas ir mazāk par 100 mg katrā devā.

3. Kā lietot Buvidal

Buvidal ievadīt drīkst tikai veselības aprūpes speciālisti.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg un 32 mg tiek lietots reizi nedēļā. Buvidal 64 mg, 96 mg un 128 mg tiek lietots reizi mēnesī.

Ārsts noteiks Jums vispiemērotāko devu. Ārstēšanas laikā ārsts var devu pielāgot atkarībā no zāļu iedarbības.

Ārstēšanas uzsākšana

Pirmo Buvidal devu Jums ievadīs, kad būs novērojamas skaidras atcelšanas pazīmes.

Ja Jums ir atkarība no īslaicīgas darbības opioīdiem (piem., morfīna vai heroīna), pirmo Buvidal devu Jums ievadīs ne agrāk kā 6 stundas pēc pēdējās opioīdu lietošanas reizes.

Ja Jums ir atkarība no ilgstošas darbības opioīdiem (piem., metadona), Jūsu metadona deva tiks samazināta zem 30 mg dienā, pirms tiks sākota Buvidal lietošana. Pirmo šo zāļu devu Jums ievadīs vismaz 24 stundas pēc tam, kad pēdējo reizi lietojāt metadonu.

Ja Jūs jau nelietojat zem mēles lietojamu buprenorfīnu (tā pati aktīvā viela, kas Buvidal), ieteicamā sākuma deva ir 16 mg ar vienu vai divām Buvidal papildu 8 mg devām, ko lieto ar vismaz 1 dienas atstarpi pirmajā ārstēšanas nedēļā. Tas nozīmē, ka mērķa deva pirmajā ārstēšanas nedēļā ir 24 mg vai 32 mg.

Ja Jūs iepriekš neesat lietojis buprenorfīnu, pirms pirmās Buvidal devas saņemšanas Jūs saņemsiet 4 mg zem mēles lietojama buprenorfīna devu un Jūs novēros stundas garumā.

Buvidal ikmēneša terapiju, ja Jums tas būs piemēroti, Jūs varēsiet lietot pēc stabilizācijas sasniegšanas ar iknedēļas terapiju (četras ārstēšanas nedēļas vai vairāk, kā praktiski vajadzīgs).

Ja Jūs jau saņemat zem mēles lietojamu buprenorfīnu, Jūs varat sākt saņemt Buvidal nākamajā dienā pēc Jūsu pēdējās ārstēšanas. Jūsu ārsts izrakstīs Jums pareizo Buvidal sākuma devu atkarībā no zem mēles lietojamā buprenorfīna devas, ko lietojat pašreiz.

Ārstēšanas turpināšana un devas pielāgošana

Ilgstošas Buvidal terapijas laikā ārsts var Jūsu devu samazināt vai palielināt atkarībā no Jūsu vajadzībām. Jums var mainīt iknedēļas terapiju uz ikmēneša terapiju un ikmēneša terapiju uz iknedēļas terapiju. Ārsts nozīmēs Jums atbilstošo devu.

Ilgstošas ārstēšanas laikā Jūs varat saņemt papildus vienu 8 mg Buvidal devu starp Jūsu iknedēļas vai ikmēneša terapijām, ja Jūsu ārsts uzskatīs, ka tas ir Jums atbilstoši.

Maksimālā nedēļas deva ir 32 mg ar papildu 8 mg devu, ja Buvidal saņemat reizi nedēļā. Maksimālā mēnešas deva ir 128 mg ar papildu 8 mg devu, ja Buvidal saņemat reizi mēnesī.

Lietošanas veids

Buvidal tiek ievadīts kā viena zemādas (subkutāna) injekcija jebkurā no injekcijas veikšanai atļautajiem apvidiem sēžamvietā, augšstilbā, vēderā vai augšdelmā. Jums var ievadīt vairākas injekcijas vienā un tajā pašā apvidū, taču konkrētā injicēšanas vieta katrai iknedēļas un ikmēneša injekcijai atšķirsies ar vismaz 8 nedēļu atstarpi.

Ja esat lietojis vairāk buprenorfīna nekā noteikts

Ja esat saņēmis vairāk buprenorfīna nekā noteikts, Jums nekavējoties jāsažinās ar ārstu, jo tas var ievērojami palēnināt un paseklināt elpošanu, kas var izraisīt nāvi.

Ja esat lietojis pārāk daudz buprenorfīna, Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, jo pārdozēšana var izraisīt nopietnas un dzīvībai bīstamas elpošanas grūtības. Pārdozēšanas simptomi var ietvert lēnāku un vājāku elpošanu nekā parasts, lielāku miegainību nekā parasti, sašaurinātas acu zīlītes. Sazinieties ar ārstu, ja jūtat nespēku (tas var liecināt par zemu asinsspiedienu), sliktu pašsajūtu, vemšanu un/vai neskaidru runu.

Ja esat aizmirsis lietot Buvidal

Ir ļoti svarīgi ievērot visas Jums iepļānotās vizītes, lai saņemtu Buvidal. Ja izlaižat vizīti, jautājiet ārstam, kad iepļānot Jūsu nākamo devu.

Ja pārtraucat lietot Buvidal

Nepārtrauciet ārstēšanos bez konsultēšanās ar savu ārstējošo ārstu. Ārstēšanās pārtraukšana var izraisīt zāļu atcelšanas simptomus.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja Jums ir tādas blakusparādības kā:

- pēkšņa sēkšana, elpošanas grūtības, acu plakstiņu, sejas, mēles, lūpu, rīkles vai plauktu pietūkums, izsitumi vai nieze, īpaši, ja tā aptver visu ķermeni. Tās var būt dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja sākat elpot lēnāk vai vājāk nekā parasti (elpošanas nomākums);
- ja sākat just nespēku, jo tā var būt zema asinsspiediena pazīme.

Nekavējoties paziņojiet ārstam arī tad, ja sajūtat tādas blakusparādības kā:

- stiprs nogurums, ēstgribas trūkums vai arī ādas vai acu dzelte. Tās var būt aknu bojājumu pazīmes.

Citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- bezmiegs (nespēja aizmigt);
- galvassāpes;
- nelabuma sajūta (slikta dūša);
- svīšana, zāļu atcelšanas sindroms, sāpes.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcija, gripa, sāpošs kakls un sāpīga rīšana, iesnas;
- dziedzeru (limfmezglu) pietūkums;
- paaugstināta jutība;
- samazināta ēstgriba;
- trauksme, uzbudinājums, depresija, naidīgums, nervozitāte, patoloģiska domāšana, paranoja;
- miegainība, reibonis, migrēna, dedzinoša vai tirpšanas sajūta plaukstās un pēdās, nespēks, trīce, pastiprināta muskuļu spriedze, runas traucējumi;
- acu asarošana, pārspīlēti paplašinātas vai sašaurinātas acu zīlītes (acs tumšā daļa);
- sirdsklauves;
- zems asinsspiediens;
- klepus, elpas trūkums, žāvas, astma, bronhīts;
- aizcietējumi, vemšana (slikta dūša), vēdera sāpes, meteorisms (gāzu uzkrāšanās), gremošanas traucējumi, sausa mute, caureja;
- izsitumi, nieze, nātrene;
- locītavu sāpes, muguras sāpes, muskuļu sāpes, muskuļu spazmas, kakla sāpes, kaulu sāpes;
- sāpīgas menstruācijas;
- reakcijas injekcijas vietā, piem., sāpes, nieze, ādas apsārtums, pietūkums un ādas sacietējums, potīšu, pēdu vai pirkstu pietūkums, nespēks, slikta pašsajūta, drudzis, drebuļi, zāļu atcelšanas sindroms jaundzimušajiem, sāpes krūtīs;
- patoloģiski aknu analīžu rezultāti.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas infekcija injekcijas vietā;
- reiboņa vai griešanās sajūta (vertigo).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- halucinācijas, laimes un patīkama satraukuma sajūta (eiforija);
- patoloģisks ādas apsārtums;
- sāpīga vai apgrūtināta urinēšana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Buvidal

Buvidal ievadīšanu veic tikai veselības aprūpes speciālisti. Pacienti nav atļauts šīs zāles lietot mājās vai ievadīt pašiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbas un šļirces marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas daļiņas vai arī tās ir duļķainas.

Buvidal ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Visas lietotās šļirces ir jāiznīcina.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Buvidal satur

- Aktīvā viela ir buprenorfīns
- Citas sastāvdaļas ir sojas pupiņu fosfatidilholīns, glicerīna dioleāts, bezūdens etilspirts (tikai iknedēļas formulā) un N-metilpirolidons (tikai ikmēneša formulā).

Pieejamas ir šādas šļirces:

Iknedēļas injekcijai:

8 mg: pilnšļirce, kas satur 8 mg buprenorfīna 0,16 ml šķīduma

16 mg: pilnšļirce, kas satur 16 mg buprenorfīna 0,32 ml šķīduma

24 mg: pilnšļirce, kas satur 24 mg buprenorfīna 0,48 ml šķīduma

32 mg: pilnšļirce, kas satur 32 mg buprenorfīna 0,64 ml šķīduma

Ikmēneša injekcija:

64 mg: pilnšļirce, kas satur 64 mg buprenorfīna 0,18 ml šķīduma

96 mg: pilnšļirce, kas satur 96 mg buprenorfīna 0,27 ml šķīduma

128 mg: pilnšļirce, kas satur 128 mg buprenorfīna 0,36 ml šķīduma

Buvidal ārējais izskats un iepakojums

Buvidal ir ilgstošās darbības šķīdums injekcijai. Katra pilnšļirce satur dzeltenīgu līdz dzeltenu, dzidru šķīdumu.

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi:

Pilnšļirces, kas satur 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg un 128 mg šķīduma injekcijai.

Katrā iepakojumā ir 1 pilnšļirce ar aizbāzni, adatu, adatas aizsargu, drošības mehānismu un 1 virzuļa stieni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Zviedrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Lietošanas instrukcijas veselības aprūpes speciālistiem

Saturs:

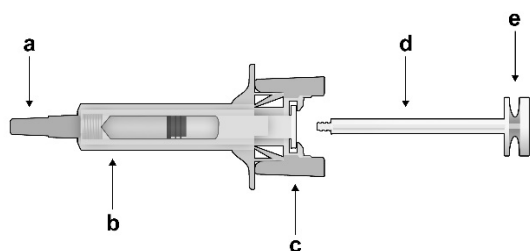
1. Svarīga informācija
2. Pirms ievadīšanas
3. Ievadīšana
4. Šļirces iznīcināšana

1. Svarīga informācija

- Injekcija jāveic subkutānos audos. Nelietojiet, ja drošības šļirce ir salauzta vai ir bojāts iepakojums.
- Drošības šļirces adatas aizsargs var saturēt gumijas lateksu, kas var izraisīt alerģisku reakciju personām ar lateksa alerģiju.
- Lai izvairītos no adatas dūriena, ar drošības šļirci rīkojieties piesardzīgi. Drošības šļirce ietver adatas drošības mehānismu, kas tiks aktivēts injekcijas beigās. Adatas aizsargs palīdz novērst savainošanos ar adatu.
- Nenoņemiet drošības šļirces vāciņu, pirms neesat gatavs injicēt. Pēc vāciņa noņemšanas nekad nemēģiniet to atkal uzlikt atpakaļ uz adatas.
- Izlietoto drošības šļirci likvidējiet tūlīt pēc izmantošanas. Nelietojiet drošības šļirci atkārtoti.

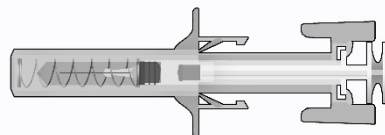
2. Pirms ievadišanas

Drošības šļirces sastāvdaļas



1. attēls. Drošības šļirce: pirms lietošanas

- a) adatas aizsargs
- b) šļirces aizsargkorpuss
- c) šļirces aizsargspārni
- d) virzulis
- e) virzuļa galva



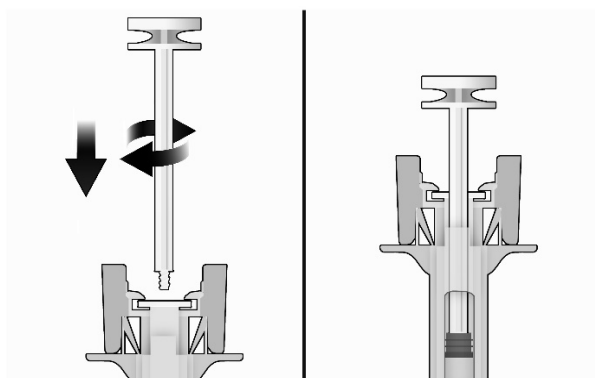
Drošības šļirce: pēc lietošanas

(ar aktivētu adatas aizsardzības mehānismu)

Lūdzu, ņemiet vērā, ka mazākais injekcijas tilpums ir gandrīz nesaskatām skatlodziņā, jo drošības mehānisms "aizsedz" daļu no adatas tuvumā esošā stikla cilindra.

3. Ievadišana

- Izņemiet šļirci no kartona kārbas: satveriet šļirci aiz šļirces aizsargkorpusa.
- Turot šļirci aiz adatas aizsarga, ielieciet virzuļa stieni virzuļa aizbāznī, viegli griežot virzuli pulksteņa rādītāja virzienā, līdz tas nofiksējas (skatīt 2. attēlu).

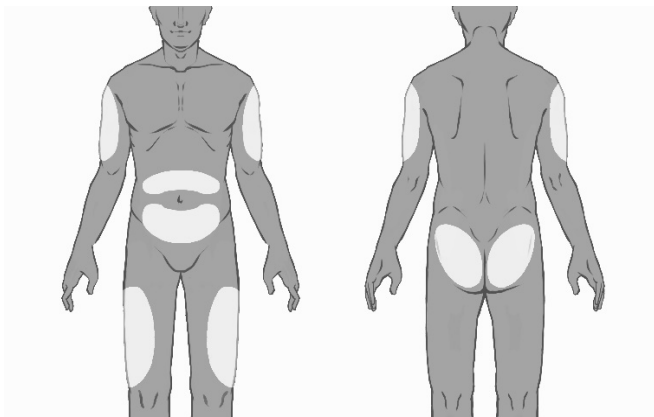


2. attēls.

Pirms

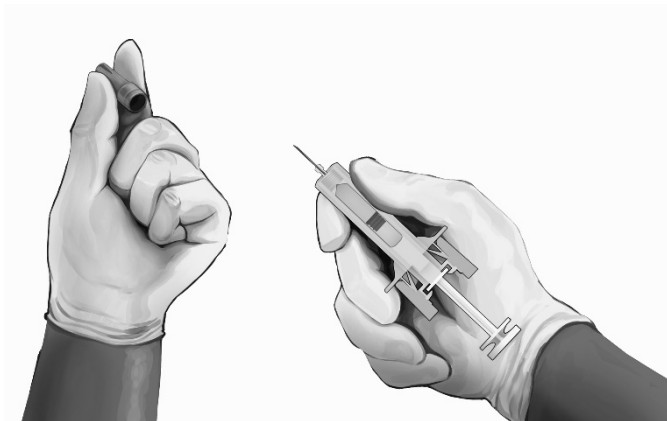
Pēc

- Rūpīgi pārbaudiet drošības šļirci:
 - nelietojiet drošības šļirci pēc derīguma termiņa, kas redzams uz kartona kārbas vai šļirces marķējumā;
 - var būt redzams neliels gaisa burbulis, kas ir normāli;
 - šķidrumam jābūt dzidram. Nelietojiet drošības adatu, ja šķidrumā ir daļiņas vai arī tas ir duļķains.
- Izvēlieties injekcijas vietu. Injekcijas jāveic pamīšus sēžamvietā, augšstilbā, vēderā vai augšdelmā (skatīt 3. attēlu) ar vismaz 8 nedēļu pārtraukumu pirms atkārtotas injicēšanas iepriekš izmantotā injekcijas vietā. Nedrīkst veikt injekcijas jostasvietā vai 5 cm apvidū ap nabu.



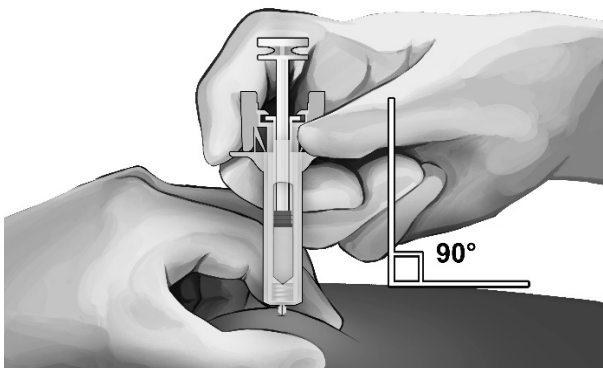
3. attēls.

- Uzvelciet cimdus un ar apļveida kustībām notīriet injekcijas vietu, izmantojot spirtā samitrinātu salveti (nav iekļauta iepakojumā). Pirms injekcijas notīrīto vietu vairs neaizskariet.
- Turot drošības šļirci aiz šļirces aizsargkorpusa, kā parādīts (skatīt 4. attēlu), saudzīgi ar taisnvirziena kustību noņemiet adatas aizsargu. Nekavējoties izmetiet adatas aizsargu (nekad nemēģiniet to uzlikt atpakaļ uz adatas). Adatas galā var būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.



4. attēls.

- Saspiediet injekcijas vietas ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, kā parādīts (skatīt 5. attēlu).
- Turiet drošības šļirci, kā parādīts, un vienmērīgi ievadiet adatu aptuveni 90° leņķī (skatīt 5. attēlu). Iestumiet adatu līdz galam.



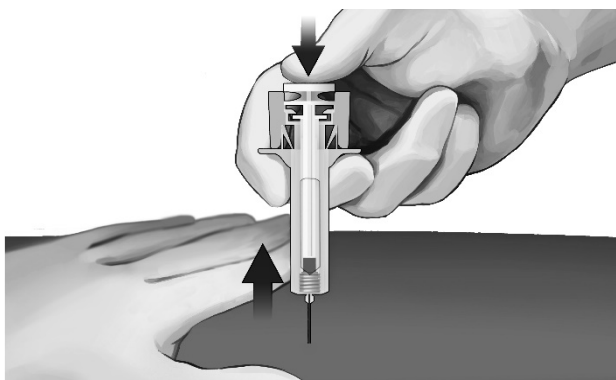
5. attēls.

- Turot šļirci, kā parādīts (skatīt 6. attēlu), lēnām spiediet virzuli lejup, līdz virzuļa galva fiksējas starp šļirces aizsargspārniem un viss šķidrums ir injicēts.



6. attēls.

- Saudzīgi izvelciet adatu no ādas. Kamēr adata tiek ar taisnvirziena kustību vilkta ārā no injekcijas vietas, ieteicams turēt virzuli pilnībā nospiestu (skatīt 7. attēlu).



7. attēls.

- Tiklīdz adata ir pilnībā izvilkta no ādas, lēnām noņemiet iekšēji no virzuļa un ļaujiet šļirces aizsargam automātiski apsegt atklāto adatu (skatīt 8. attēlu). Injekcijas vietā var būt redzams neliels daudzums asiņu; ja nepieciešams, noslaukiet to ar vates piciņu vai marli.



8. attēls.

4. Šļirces iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.