

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Buvidal 8 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buvidal 16 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buvidal 24 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buvidal 32 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

8 mg roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 8 mg buprenorfiny.

16 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 16 mg buprenorfiny.

24 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 24 mg buprenorfiny.

32 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Każda ampułko-strzykawka zawiera 32 mg buprenorfiny.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt w dawkach o mocy 8 mg, 16 mg, 24 mg oraz 32 mg zawiera niewielkie ilości etanolu (alkoholu), poniżej 100 mg na dawkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.  
Przezroczysty płyn o barwie żółtawej do żółtej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Leczenie jest przeznaczone dla osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 bądź więcej lat.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Buvidal może być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny. Przepisując i wydając buprenorfinę należy zachować odpowiednie środki ostrożności, jak przeprowadzanie wizyt kontrolnych z monitoringiem klinicznym w zależności od potrzeb pacjenta. Przyjmowanie produktu przez pacjentów w domu bądź też samodzielnie jest niedozwolone.

### Środki ostrożności wymagane przed wdrożeniem leczenia

Aby uniknąć przyspieszenia zespołu odstawiennego, leczenie produktem Buvidal można rozpocząć dopiero, gdy pojawiają się obiektywne i wyraźne objawy odstawienia (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć rodzaj zależności opioidowej (tzn. czy opioid jest długo- czy krótko działający), czas od ostatniego użycia opioidu i stopień uzależnienia od opioidu.

- W przypadku pacjentów uzależnionych od heroiny lub opioidów krótkodziałających, pierwszą dawkę produktu Buvidal można przyjąć nie wcześniej niż 6 godzin po ostatnim przyjęciu opioidów przez pacjenta.
- W przypadku pacjentów otrzymujących metadon, przed rozpoczęciem leczenia produktem Buvidal dawkę metadonu należy zmniejszyć do maksymalnie 30 mg na dobę, a Buvidal można przyjąć nie wcześniej niż 24 godziny po ostatnim przyjęciu metadonu przez pacjenta. Buvidal może przyspieszyć objawy odstawienia u pacjentów uzależnionych od metadonu.

## Dawkowanie

### *Rozpoczęcie leczenia u pacjentów nieprzyjmujących jeszcze buprenorfiny*

Pacjentom, którzy nigdy wcześniej nie przyjmowali buprenorfiny, należy podać buprenorfinę w postaci podjęzykowej w dawce 4 mg a następnie obserwować ich przez godzinę przed pierwszym podaniem produktu Buvidal do stosowania raz na tydzień w celu ustalenia tolerancji buprenorfiny.

Zalecana dawka początkowa produktu Buvidal wynosi 16 mg, po której należy przyjąć dodatkowo, zachowując odstęp co najmniej jednego dnia, jedną albo dwie dawki o mocy 8 mg, aby w ciągu pierwszego tygodnia leczenia osiągnąć dawkę docelową wynoszącą 24 mg albo 32 mg. W drugim tygodniu leczenia zaleca się dawkę stanowiącą całkowitą dawkę podaną w pierwszym tygodniu leczenia.

Leczenie za pomocą produktu Buvidal do stosowania raz na miesiąc może zostać wdrożone po rozpoczęciu leczenia produktem Buvidal przeznaczonym do podawania raz na tydzień, zgodnie z zasadami konwersji dawek przedstawionymi w Tabeli 2 oraz po ustabilizowaniu leczenia pacjentów w dawkach cotygodniowych (cztery tygodnie lub dłużej, jeśli jest to praktyczne).

### *Zmiana produktów buprenorfiny w postaci podjęzykowej na lek Buvidal*

Pacjenci leczeni buprenorfiną w postaci podjęzykowej mogą zostać od razu przestawieni na lek Buvidal do stosowania raz na tydzień albo raz na miesiąc, począwszy od następnego dnia po ostatnim przyjęciu dawki buprenorfiny w postaci produktu do stosowania raz na dobę podjęzykowo, zgodnie z zalecanym dawkowaniem podanym w Tabeli 1. W okresie po zmianie produktów zaleca się dokładniejsze monitorowanie pacjentów.

<b>Tabela 1. Standardowe dawki stosowane w leczeniu buprenorfiną w postaci produktu do stosowania podjęzykowo jeden raz na dobę oraz zalecane odpowiadające im dawki leku Buvidal do stosowania jeden raz na tydzień i jeden raz na miesiąc</b>		
<b>Dawka buprenorfiny do stosowania podjęzykowo raz na dobę</b>	<b>Dawka Buvidal do stosowania raz na tydzień</b>	<b>Dawka Buvidal do stosowania raz na miesiąc</b>
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

Dawka wyrażona w mg może się różnić pomiędzy produktami (do podania podjęzykowego) zawierającymi buprenorfinę, co należy uwzględnić indywidualnie dla każdego produktu. Właściwości farmakokinetyczne leku Buvidal zostały przedstawione w punkcie 5.2.

### *Dostosowywanie dawki i leczenie podtrzymujące*

Lek Buvidal może być podawany jeden raz na tydzień albo jeden raz na miesiąc. Dopuszczalne jest zwiększanie albo zmniejszanie dawek a produkty do stosowania jeden raz na tydzień i jeden raz na miesiąc można zamieniać w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta i oceny jego stanu klinicznego dokonywanej przez lekarza prowadzącego leczenie, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 2. Po zmianie produktu należy prowadzić dokładniejszą obserwację stanu pacjentów. Ocena leczenia długookresowego opiera się na danych zebranych w ciągu 48 tygodni.

<b>Tabela 2. Zalecana konwersja dawki stosowana przy zmianie schematu dawkowania z jednego razu w tygodniu na jeden raz w miesiącu albo z jednego razu w miesiącu na jeden raz w tygodniu</b>	
<b>Dawka leku Buvidal do stosowania raz na tydzień</b>	<b>Dawka leku Buvidal do stosowania raz na miesiąc</b>
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

#### *Dawkowanie uzupełniające*

W zależności od indywidualnych, bieżących potrzeb pacjenta można mu podać maksymalnie jedną dawkę uzupełniającą leku Buvidal 8 mg podczas nieplanowej wizyty odbywającej się w okresie pomiędzy normalnymi cotygodniowymi i comiesięcznymi dawkami.

Maksymalna dawka na tydzień dla pacjentów, którzy są w cotygodniowym leczeniu lekiem Buvidal wynosi 32 mg z dodatkową dawką wynoszącą 8 mg. Maksymalna dawka na miesiąc dla pacjentów, którzy są w comiesięcznym leczeniu lekiem Buvidal wynosi 128 mg z dodatkową dawką wynoszącą 8 mg.

#### *Pominięte dawki*

Aby uniknąć pominięcia dawek, dawkę cotygodniową można podawać do 2 dni wcześniej i do 2 dni później niż stały cotygodniowy czas podawania, natomiast dawka comiesięczna może być podawana do 1 tygodnia przed albo do 1 tygodnia po stałym czasie podawania.

W przypadku pominięcia dawki, należy możliwie jak najszybciej podać kolejną dawkę.

#### *Zakończenie leczenia*

Przy odstawieniu leczenia za pomocą produktu Buvidal należy wziąć pod uwagę właściwości produktu o przedłużonym uwalnianiu a także wszystkie objawy odstawienia występujące u pacjenta, patrz punkt 4.4. W przypadku przestawienia pacjenta na leczenie buprenorfiną w postaci podjęzykowej, powinno to mieć miejsce jeden tydzień po podaniu ostatniej dawki tygodniowej albo jeden miesiąc po podaniu ostatniej miesięcznej dawki produktu Buvidal, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 1.

#### Specjalne populacje

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Skuteczność i bezpieczeństwo buprenorfiny u pacjentów w podeszłym wieku, powyżej 65. roku życia, nie zostały ustalone. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Zasadniczo, dawkowanie zalecane dla pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek jest takie samo jak w przypadku młodszych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek. Niemniej jednak, jako że pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć upośledzoną czynność nerek i (lub) wątroby, konieczne może być dostosowanie dawki (patrz poniżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Buprenorfinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2.). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stosowanie buprenorfiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki buprenorfiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się ostrożne dawkowanie leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności buprenorfiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.4). Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Lek Buvidal jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego. Całą zawartość ampułkostrzykawki należy powoli wstrzyknąć w tkankę podskórną w różnych obszarach ciała (pośladki, udo, brzuch albo ramię), o ile posiadają one dostateczną warstwę tkanki podskórnej. Na poszczególnych obszarach wstrzyknięcia można podawać w wiele miejsc. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać dla wstrzyknięć cotygodniowych i comiesięcznych. Nie należy podawać wstrzyknięć ponownie w to samo miejsce przed upływem co najmniej 8 tygodni przy dawkowaniu cotygodniowym. Nie ma danych klinicznych na poparcie podawania wstrzyknięcia miesięcznej dawki ponownie w to samo miejsce. Mało prawdopodobne jest, że wiąże się to z bezpieczeństwem. Decyzja o podaniu wstrzyknięcia ponownie w to samo miejsce należy do oceny stanu klinicznego przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego. Przy podawaniu dawki nie wolno jej dzielić i należy ją podać w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie wolno podawać dawek donaczyniowo (dożylnie), śródmięśniowo ani śródskórnio (w skórę) (patrz punkt 4.4). Instrukcje podawania, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność oddechowa.

Zaburzenia czynności wątroby o nasileniu ciężkim.

Ostra choroba alkoholowa lub *delirium tremens*.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Podanie

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do przypadkowego wstrzyknięcia produktu Buvidal. Nie wolno podawać dawki donaczyniowo (dożylnie), śródmięśniowo ani śródskórnio.

Podanie śródnaczyniowe, na przykład wstrzyknięcie dożylnie, stanowiłoby poważne zagrożenie z uwagi na fakt, że w kontakcie z płynami ustrojowymi produkt Buvidal zamienia się w litą masę, która potencjalnie mogłaby uszkodzić naczynie krwionośne albo doprowadzić do jego niedrożności bądź też powstania incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Aby zminimalizować ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania i stosowania niezgodnego z przeznaczeniem, przy przepisywaniu i wydawaniu buprenorfiny należy zachować odpowiednie środki ostrożności. Buvidal powinien być podawany bezpośrednio pacjentowi przez fachowy personel medyczny. Przyjmowanie produktu przez pacjentów w domu bądź też samodzielnie jest niedozwolone. Wszelkie próby odstawienia leczenia w formie depot powinny być monitorowane przez cały okres leczenia.

#### Właściwości produktu o przedłużonym uwalnianiu

W trakcie leczenia, w tym także w momencie jego rozpoczęcia i zakończenia, należy wziąć pod uwagę właściwości produktu o przedłużonym uwalnianiu. W szczególności należy obserwować pacjentów z chorobami współistniejącymi i (lub) przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności, przedawkowania bądź zespołu odstawiennego spowodowanych podwyższonym bądź obniżonym stężeniem buprenorfiny. Właściwości farmakokinetyczne, patrz punkt 5.2, a zakończenie leczenia - patrz punkt 4.2.

### Depresja ośrodka oddechowego

Odnotowano szereg przypadków zgonu z powodu depresji ośrodka oddechowego, zwłaszcza gdy buprenorfinę stosowano w połączeniu z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5) albo gdy buprenorfinę stosowano niezgodnie z zaleceniami. Odnotowano również przypadki zgonów związane z jednoczesnym podawaniem buprenorfiny i innych środków tłumiących, takich jak alkohol, gabapentynoidy (na przykład pregabalina i gabapentyna) (patrz punkt 4.5) lub inne opioidy. Buprenorfinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością oddechową (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, astmą, sercem płucnym, zmniejszoną rezerwą oddechową, hipoksją, hiperkapnią, istniejącym wcześniej zahamowaniem ośrodka oddechowego lub kifoskoliozą).

Buprenorfina może powodować poważne, śmiertelne w skutkach zahamowanie ośrodka oddechowego u dzieci i osób nieuzależnionych od opioidów, które przypadkowo lub celowo przyjmą ten produkt.

### Depresja OUN

Buprenorfina może powodować senność, zwłaszcza przyjmowana jednocześnie z alkoholem lub innymi środkami tłumiącymi ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak benzodiazepiny, leki uspokajające, nasenne, gabapentynoidy lub produkty nasenne (patrz punkt 4.5 i 4.7).

### Uzależnienie

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego  $\mu$  ( $\mu$ ) i jej przewlekłe podawanie może prowadzić do uzależnienia od opioidów.

### Zapalenie wątroby i incydenty wątrobowe

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testów określających wyjściową czynność wątroby i udokumentowanie statusu pod względem wirusowego zapalenia wątroby. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusowego zapalenia wątroby przyjmujący określone towarzyszące produkty lecznicze (patrz punkt 4.5) i (lub) z zaburzeniami czynności wątroby są narażeni na ryzyko przyspieszonego uszkodzenia wątroby. Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby. U osób uzależnionych od opioidów odnotowano przypadki ostrego uszkodzenia wątroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w raportach o działaniach niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających buprenorfinę. Zakres nieprawidłowości obejmuje przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, jak również przypadki cytolitycznego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby, marskości wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego, encefalopatii wątrobowej i zgonu. W wielu przypadkach czynnikiem wywołującym lub przyczyniającym się mogły być wcześniej istniejące zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, choroba genetyczna, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, nadużywanie alkoholu, anoreksja, równoczesne stosowanie innych, potencjalnie hepatotoksycznych produktów leczniczych i jednoczesne stosowanie narkotyków dożylnych. Te obciążające czynniki muszą być brane pod uwagę przed zaleceniem podawania buprenorfiny oraz w trakcie leczenia. W razie podejrzenia występowania zaburzeń czynności wątroby konieczna jest dalsza ocena biologiczna i etiologiczna. Zależnie od jej wyniku lek Buvidal można wycofać. Konieczne może być monitorowanie pacjenta dłużej niż przez jednotygodniowy bądź jednomiesięczny okres leczenia. W przypadku kontynuowania leczenia należy uważnie monitorować czynność wątroby.

### Wywołanie zespołu odstawiennego

Rozpoczynając leczenie buprenorfiną, ważne jest, aby pamiętać o częściowym wpływie agonistycznym buprenorfiny. Produkty zawierające buprenorfinę wywoływały u pacjentów uzależnionych od opioidów objawy odstawienia, jeśli były podawane przed ustąpieniem działań agonistycznych spowodowanych niedawnym zastosowaniem bądź niewłaściwym zastosowaniem opioidów. Aby nie dopuścić do wywołania objawów odstawienia, w razie zaobserwowania

obiektywnych i wyraźnych objawów podmiotowych i przedmiotowych odstawienia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, należy ponownie wdrożyć leczenie (patrz punkt 4.2). Przerwanie leczenia może prowadzić do wystąpienia opóźnionego zespołu abstynencyjnego.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Buprenorfina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych odstawienia opioidów, toksyczności lub przedawkowania spowodowanego zwiększeniem stężenia buprenorfiny. Buprenorfina należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2). W trakcie leczenia należy regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stosowanie buprenorfiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dochodzi do kumulacji metabolitów buprenorfiny. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania leku pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min), patrz punkty 4.2 i 5.2.

#### Wydłużenie odstępu QT

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Buvidal jednocześnie z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów z zespołem wydłużonego QT w wywiadzie lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT.

#### Kontrola ostrego bólu

W trakcie ciągłego stosowania produktu Buvidal, kontrola ostrego bólu może wymagać podania opioidów w skojarzeniu z lekiem wykazującym duże powinowactwo do receptorów opioidowych  $\mu$  (np. fentanyl), nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi i znieczuleniem miejscowym. U pacjentów leczonych produktem Buvidal, dostosowanie dawki doustnego albo dożylnych krótko-działających opioidowych przeciwbólowych produktów leczniczych (morfiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, oksykodonu albo fentanylu) w celu uzyskania pożądanego efektu przeciwbólowego może wymagać podwyższenia dawek. W trakcie leczenia należy prowadzić obserwację pacjentów.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności buprenorfiny u dzieci w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.2). Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących stosowania u młodzieży (w wieku od 16 do 17 lat) pacjenci z tej grupy wiekowej wymagają uważnego monitorowania w trakcie leczenia.

#### Działania typowe dla klasy leków

Opioidy mogą wywoływać hipotonię ortostatyczną.

Opioidy mogą powodować podwyższenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, co może prowadzić do napadów padaczkowych. Dlatego należy zachować ostrożność, podając opioidy pacjentom po urazach głowy, ze zmianami wewnątrzczaszkowymi oraz w innych przypadkach, w których ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego może być podwyższone, lub jeśli w przeszłości występowały napady padaczkowe.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom z niedociśnieniem tętniczym, przerostem gruczołu krokowego lub zwężeniem cewki moczowej.

Zwężenie źrenic spowodowane podawaniem opioidów, zmiany poziomu świadomości lub zmiany percepcji bólu jako objawu choroby mogą utrudniać ocenę stanu zdrowia pacjenta bądź ustalenie rozpoznania lub też zaciemniać przebieg kliniczny współwystępującej choroby.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom z obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością kory nadnerczy (np. chorobą Addisona).

Wykazano, że opioidy zwiększają ciśnienie wewnątrz przewodów żółciowych, dlatego u pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych powinny być stosowane ostrożnie.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Buvidal z innymi produktami leczniczymi.

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania buprenorfiny z:

- benzodiazepinami: połączenie to może spowodować śmierć w wyniku zahamowania czynności oddechowej pochodzenia ośrodkowego. Dlatego dawki muszą być dokładnie monitorowane, a połączenia tego należy unikać w przypadkach, gdy istnieje ryzyko niewłaściwego użycia. Należy ostrzec pacjentów, że samodzielne stosowanie nieprzepisanych przez lekarza benzodiazepin podczas leczenia tym produktem jest bardzo niebezpieczne. Jeżeli lekarz zalecił równoczesne przyjmowanie benzodiazepin z tym produktem, należy postępować ściśle według wskazań lekarza (patrz punkt 4.4).
- gabapentynoidy: połączenie to może spowodować zgon w wyniku zahamowania czynności oddechowej. Dlatego dawki muszą być dokładnie monitorowane, a połączenia tego należy unikać w przypadkach, gdy istnieje ryzyko niewłaściwego użycia. Należy ostrzec pacjentów, że stosowanie gabapentynoidów (takich jak pregabalina i gabapentyna) jednocześnie z tym produktem powinno odbywać się ściśle według wskazań lekarza (patrz punkt 4.4).
- napojami alkoholowymi lub produktami leczniczymi zawierającymi alkohol, ponieważ alkohol nasila wpływ sedatywny buprenorfiny (patrz punkt 4.7).
- innymi środkami osłabiającymi czynność ośrodkowego układu nerwowego: innymi pochodnymi opioidowymi (np. metadonem, lekami przeciwbólowymi i przeciwkaszlowymi), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi, działającymi sedatywnie antagonistami receptora  $H_1$ , barbituranami, anksjolitykami innymi niż benzodiazepiny, lekami antypsychotycznymi, klonidyną i substancjami pochodnymi. Połączenia te nasilają tłumienie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Z uwagi na wpływ leku na obniżenie koncentracji prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn mogą być niebezpieczne (patrz punkt 4.7).
- opioidowymi lekami przeciwbólowymi: Uzyskanie odpowiedniej analgezji może być utrudnione, jeśli podano pełnego agonistę opioidowego pacjentom otrzymującym buprenorfinę. Istnieje zatem możliwość przedawkowania pełnego agonisty, zwłaszcza przy próbach zahamowania efektów działania częściowego agonisty buprenorfiny lub gdy stężenie buprenorfiny w osoczu się zmniejsza (patrz punkt 4.4).
- naltreksonem i nalmefenem: Leki te są antagonistami opioidów, które mogą hamować farmakologiczny wpływ buprenorfiny. U pacjentów uzależnionych od opioidów i przyjmujących aktualnie leczenie buprenorfiną, naltrekson może wywołać nagłe wystąpienie długotrwałych i intensywnych objawów odstawienia opioidów. W przypadku pacjentów otrzymujących leczenie naltreksonem, lek ten może hamować zamierzony efekt terapeutyczny buprenorfiny.
- Buprenorfina jest metabolizowana do norbuprenorfiny w głównej mierze przez CYP3A4. Nie przeprowadzono oceny ogólnoustrojowej ekspozycji na buprenorfinę u pacjentów leczonych produktem Buvidal. Interakcje z jednocześnie podawanymi induktorami lub inhibitorami zostały określone w badaniach obejmujących buprenorfinę do stosowania przezśluzówkowo bądź przezskórnie. Buprenorfina jest również metabolizowana do buprenorfiny-3 $\beta$ -glukuronidu pod wpływem UGT1A1.
  - inhibitory CYP3A4 mogą wykazywać metabolizm buprenorfiny prowadzący do zwiększonego  $C_{max}$  i AUC buprenorfiny i norbuprenorfiny: Produkt Buvidal nie wykazuje



efektów pierwszego przejścia a inhibitory CYP3A4 (np. inhibitory proteazy, takie jak rytonawir, nelfinawir lub indynawir albo azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, itrakonazol lub antybiotyki makrolidowe) podawane jednocześnie z produktem Buvidal będą prawdopodobnie miały mniejszy wpływ na metabolizm buprenorfiny niż w przypadku podawania razem z buprenorfiną w postaci podjęzykowej. Przy zmianie buprenorfiny w postaci podjęzykowej na produkt Buvidal, konieczne może być monitorowanie pacjentów w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia buprenorfiny w osoczu.

U pacjentów już leczonych produktem Buvidal i rozpoczynających przyjmowanie inhibitorów CYP3A4 należy stosować Buvidal przeznaczony do przyjmowania raz na tydzień i obserwować ich pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych przedawkowania. W sytuacji odwrotnej, kiedy pacjent przyjmujący produkt Buvidal jednocześnie z inhibitorem CYP3A4 odstawi leczenie inhibitorem CYP3A4 należy go obserwować pod kątem objawów odstawienia.

- induktory CYP3A4 mogą wykazywać metabolizm buprenorfiny prowadzący do niższych poziomów buprenorfiny: Produkt Buvidal nie wykazuje efektów pierwszego przejścia a induktory CYP3A4 (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina albo ryfampicyna) podawane jednocześnie z produktem Buvidal będą prawdopodobnie miały mniejszy wpływ na metabolizm buprenorfiny niż w przypadku podawania razem z buprenorfiną w postaci podjęzykowej. Jeśli u pacjenta nastąpi zamiana produktu zawierającego buprenorfinę do stosowania podjęzykowego na produkt Buvidal, konieczne może być monitorowanie stężenia buprenorfiny w osoczu krwi i utrzymywanie go na odpowiednim poziomie. U pacjentów już leczonych produktem Buvidal i rozpoczynających przyjmowanie induktorów CYP3A4 należy stosować Buvidal przeznaczony do przyjmowania raz na tydzień i obserwować ich pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych odstawienia. W sytuacji odwrotnej, kiedy pacjent przyjmujący produkt Buvidal jednocześnie z induktorem CYP3A4 odstawi leczenie induktorem CYP3A4, należy go obserwować pod kątem objawów przedawkowania.
- inhibitory UGT1A1 mogą mieć wpływ na ogólnoustrojowe wystawienie na buprenorfinę.
- inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitorami MAO): Jak wskazuje doświadczenie ze stosowania morfiny, jednoczesne użycie z inhibitorami MAO może spowodować nasilenie działania opioidów.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania buprenorfiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Buprenorfinę należy stosować podczas ciąży wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Buprenorfina stosowana pod koniec ciąży, nawet przez krótki czas, może powodować zahamowanie ośrodka oddechowego u noworodka. Długotrwałe podawanie w ostatnim trymestrze ciąży może spowodować wystąpienie u noworodka zespołu odstawieniennego (np. hipertonię, drżenie noworodków, pobudzenie, drgawki kloniczne albo inne drgawki). Zespół ten zwykle trwa od kilku godzin do kilku dni po urodzeniu.

Z uwagi na długi okres półtrwania buprenorfiny należy rozważyć kilkudniowe monitorowanie noworodka, aby zapobiec ryzyku wystąpienia zahamowania ośrodka oddechowego lub zespołu odstawieniennego u noworodka.

##### Karmienie piersią

Buprenorfina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego, a produkt Buvidal powinien być stosowany w okresie karmienia piersią ostrożnie.

## Płodność

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące wpływu buprenorfiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu buprenorfiny na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Buprenorfina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn podczas stosowania u pacjentów uzależnionych od opioidów. Buprenorfina może powodować senność, zawroty głowy i zaburzenia procesów myślowych, zwłaszcza w okresie wprowadzania leczenia i dostosowywania dawki. Stosowanie produktu z alkoholem lub środkami osłabiającymi czynność ośrodkowego układu nerwowego może nasilać wymienione objawy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenta należy ostrzec przed obsługiwaniem lub prowadzeniem niebezpiecznych maszyn podczas przyjmowania tego leku, dopóki nie zostanie ustalone, w jaki sposób lek wpływa na pacjenta. Personel medyczny sprawujący opiekę przekaże indywidualne zalecenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych związanych z leczeniem buprenorfiną należą ból głowy, nudności, wzmożona potliwość, bezsenność, zespół odstawienny i ból.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 podsumowano działania niepożądane zgłoszone przez osoby przyjmujące buprenorfinę, w tym produkt Buvidal. Częstość wymienionych poniżej możliwych działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Tabela 3. Działania niepożądane zestawione według klasyfikacji układów narządów</b>				
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznaną</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Zakażenie Grypa Zapalenie gardła Nieżyt nosa	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		Limfadenopatia		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		Nadwrażliwość		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Oslabienie łaknienia		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bezsenność	Lęk Pobudzenie Depresja Odczuwanie wrogości Nerwowość Zaburzenia procesu myślowego Paranoja Zależność lekowa		Omamy Stan euforyczny

<b>Tabela 3. Działania niepożądane zestawione według klasyfikacji układów narządów</b>				
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	Senność Zawroty głowy Migrena Parestezje Omdlenie Drżenie Hipertonia Zaburzenia mowy		
<b>Zaburzenia oka</b>		Zaburzenia łzawienia Rozszerzenie źrenic Zwężenie źrenic		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			Zawroty głowy	
<b>Zaburzenia serca</b>		Kołatanie serca		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Rozszerzenie naczyń Niedociśnienie		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Kaszel Duszność Ziewanie Astma Zapalenie oskrzeli		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności	Zaparcie Wymioty Ból brzucha Wzdęcia Niestrawność Suchość jamy ustnej Biegunka Zaburzenia żołądka i jelit		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Wzrost poziomu enzymów wątrobowych	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka Świąd Pokrzywka	Wysypka grudkowata	Rumień
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Bóle stawów Ból pleców Ból mięśni Kurcze mięśni Ból szyi Ból kości		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				Zatrzymanie moczu
<b>Zaburzenia układu</b>		Bolesne		

<b>Tabela 3. Działania niepożądane zestawione według klasyfikacji układów narządów</b>				
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<b>rozrodczego i piersi</b>		miesiączkowanie		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Nadmierna potliwość Zespół odstawienny Ból	Ból w miejscu wstrzyknięcia Świąd w miejscu wstrzyknięcia Rumień w miejscu wstrzyknięcia Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Reakcja w miejscu wkłucia Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia Obrzęk obwodowy Osłabienie Złe samopoczucie Gorączka Dreszcze Zespół odstawienny u noworodka Ból w klatce piersiowej	Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia	
<b>Badania diagnostyczne</b>		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby		
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>			Zawroty głowy związane z wykonywaniem procedury	

### Opis wybranych reakcji niepożądanych

#### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

W badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i oceniającym skuteczność leczenia, 36 (16,9%) z 213 pacjentów z grupy leczenia przyjmującej Buvidal (5% wszystkich podanych wstrzyknięć) zgłosiło reakcje niepożądane w miejscu wstrzyknięcia. Do najczęstszych reakcji niepożądanych należał ból w miejscu wstrzyknięcia (8,9%), świąd w miejscu wstrzyknięcia (6,1%) oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia (4,7%). Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodne albo umiarkowane nasilenie i w większości przypadków były przemijające.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Głównym objawem wymagającym interwencji w razie przedawkowania buprenorfiny jest zahamowanie ośrodka oddechowego wynikające z zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ może prowadzić do zatrzymania oddechu i zgonu. Pierwszymi objawami przedawkowania są: nadmierna potliwość, senność, niedowidzenie, zwężenie źrenic, niedociśnienie, nudności, wymioty i (lub) zaburzenia mowy.

### Postępowanie

Należy zastosować ogólne środki wspomagające, w tym ściśle monitorowanie oddechu i czynności serca pacjenta. Należy wdrożyć objawowe leczenie zahamowania ośrodka oddechowego i standardowe środki intensywnej opieki. Musi być zapewniona drożność dróg oddechowych i wspomagana lub kontrolowana wentylacja. Pacjenta należy umieścić w placówce, gdzie dostępne są pełne możliwości przeprowadzenia resuscytacji. Jeżeli pacjent wymiotuje, należy podjąć odpowiednie działania, aby zapobiec zachłyśnięciu się wymiocinami. Zaleca się zastosowanie antagonisty opioidów (tzn. naloksonu), chociaż wywiera niewielki wpływ na odwracanie objawów oddechowych wywołanych przez buprenorfinę w porównaniu z jego działaniem na substancje będące całkowitymi agonistami opioidowymi.

Określając długość okresu leczenia potrzebnego do odwrócenia efektów przedawkowania, należy wziąć pod uwagę długi czas działania buprenorfiny oraz właściwość przedłużonego uwalniania produktu Buvidal (patrz punkt 4.4). Nalokson może zostać usunięty z organizmu szybciej niż buprenorfina, przez co może dojść do nawrotu wcześniej opanowanych objawów przedawkowania buprenorfiny.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w leczeniu chorób układu nerwowego, leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów, kod ATC: N07BC01

### Mechanizm działania

Buprenorfina jest częściowym agonistą/antagonistą receptorów opioidowych, wiążącym się z receptorami  $\mu$  ( $\mu$ ) i  $\kappa$  (kappa) w mózgu. Jej aktywność w leczeniu podtrzymującym uzależnienia od opioidów jest przypisywana wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami  $\mu$ , co w dłuższym czasie może zminimalizować potrzebę przyjmowania nielegalnych opioidów przez pacjentów uzależnionych od opioidów.

Podczas badań farmakologii klinicznej u osób uzależnionych od opioidów obserwowano pułapowe agonistyczne efekty opioidowe.

### Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Buvidal w leczeniu uzależnienia opioidowego pochodzą głównie z przedrejestracyjnego randomizowanego badania klinicznego fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem podwójnego pozorowania i grupy kontrolnej przyjmującej aktywny lek oraz zmiennych dawek u pacjentów uzależnionych od opioidów w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. W trakcie tego badania 428 pacjentów zostało losowo przydzielonych do jednej z dwóch grup leczenia. Pacjenci w grupie leczenia przyjmującej Buvidal (n=213) otrzymywali cotygodniowe wstrzyknięcia (16 mg do 32 mg) przez pierwszych 12 tygodni,

a następnie - przez ostatnie 12 tygodni - wstrzyknięcia comiesięczne (64 mg do 160 mg), a dodatkowo, przez cały okres leczenia przyjmowali także dobowe dawki placebo w postaci tabletek podjęzykowych. Pacjenci w grupie leczenia przyjmującej podjęzykowo buprenorfinę z naloksonem (n=215) otrzymywali cotygodniowe wstrzyknięcia placebo przez pierwszych 12 tygodni, a następnie - przez ostatnie 12 tygodni - wstrzyknięcia comiesięczne, a dodatkowo, przez cały okres leczenia przyjmowali codziennie podjęzykowe tabletki buprenorfiny z naloksonem (8 mg do 24 mg przez pierwsze 12 tygodni oraz 8 mg do 32 mg przez ostatnie 12 tygodni). W ciągu 12 tygodni, w których wstrzyknięcia podawane były raz na miesiąc, pacjenci z obydwu grup mogli, w razie konieczności, otrzymać jednokrotnie w ciągu miesiąca jedną dodatkową dawkę 8 mg produktu Buvidal do stosowania jeden raz na tydzień. W ciągu pierwszych 12 tygodni pacjenci odbyli 12 cotygodniowych wizyt, natomiast w ciągu ostatnich 12 tygodni - 6 wizyt (3 planowe wizyty comiesięczne i 3 wizyty związane z wykonaniem losowych badań toksykologicznych moczu). Podczas każdej wizyty oceniano także parametry związane ze skutecznością i bezpieczeństwem leczenia.

Spośród 428 zrandomizowanych pacjentów, 24-tygodniowy okres leczenia zakończyło 69,0% (147/213) pacjentów z grupy leczenia przyjmującej Buvidal oraz 72,6% (156/215) pacjentów z grupy leczenia przyjmującej buprenorfinę z naloksonem w postaci podjęzykowej.

W badaniu osiągnięto główny punkt końcowy obejmujący równoważność stwierdzoną na podstawie średniego odsetka próbek moczu, w których nie wykryto obecności nielegalnych opioidów w okresie od 1 do 24 tygodnia leczenia w grupie z produktem Buvidal w porównaniu do grupy przyjmującej buprenorfinę z naloksonem w postaci podjęzykowej (Tabela 4).

Dowodzono nadrzędności produktu Buvidal w stosunku do buprenorfiny z naloksonem w postaci podjęzykowej (wcześniej przyjęte założenie) w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego obejmującego funkcję rozkładu prawdopodobieństwa (CDF) dla odsetka próbek moczu, w których nie stwierdzono opioidów w okresie od 4 do 24 tygodnia leczenia (Tabela 4).

<b>Tabela 4. Zmienne dotyczące skuteczności uzyskane w przedrejestracyjnym randomizowanym badaniu klinicznym fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem podwójnego pozorowania i grupy kontrolnej przyjmującej aktywny lek oraz zmiennych dawek u pacjentów uzależnionych od opioidów w stopniu umiarkowanym do ciężkiego</b>					
<b>Zmienna dotycząca skuteczności</b>	<b>Statystyka</b>	<b>Buvidal</b>	<b>SL BPN/NX</b>	<b>Różnica w leczeniu (%)<sup>a</sup> (95 % CI)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Odsetek próbek moczu, w których nie stwierdzono nielegalnych opioidów</b>	N	213	215		
	Średnia LS (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95% CI	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
<b>CDF odsetka próbek moczu, w których nie stwierdzono obecności nielegalnych opioidów w tygodniach 4-24.</b>	N	213	215		
	Mediana	26,7	6,7	-	0,008 <sup>b</sup>

CDF = funkcja rozkładu prawdopodobieństwa, CI = przedział ufności, LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy, SL BPN/NX = buprenorfina z naloksonem w postaci podjęzykowej

<sup>a</sup> Różnica = Buvidal – SL BPN/NX.

<sup>b</sup> Wartość p przyjęta dla nadrzędności

Przeprowadzono długookresowe otwarte badanie fazy III, w którym oceniano Buvidal do stosowania raz na tydzień oraz raz na miesiąc podawany w zmiennych dawkach przez 48 tygodni. Do badania włączono łącznie 227 pacjentów uzależnionych od opioidów w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, z których 190 osób zmieniło leczenie z buprenorfiny (w połączeniu z naloksonem albo bez naloksonu) w postaci podjęzykowej, natomiast 37 pacjentów nie przyjmowało wcześniej buprenorfiny. W ciągu 48 tygodni leczenia pacjenci mogli zmieniać leczenie pomiędzy produktem Buvidal we wstrzyknięciach cotygodniowych oraz comiesięcznych a także pomiędzy dawkami (8 mg na 32 mg

produktu Buvidal raz na tydzień oraz 64 mg na 160 mg produktu Buvidal raz na miesiąc), w zależności od oceny stanu klinicznego przeprowadzonej przez lekarza.

W grupie pacjentów, u których leczenie zostało zmienione z buprenorfiny w postaci podjęzykowej, odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono nielegalnych opioidów w moczu wynosił 78,8% w punkcie wyjściowym oraz 84,0% po zakończeniu 48-tygodniowego okresu leczenia. W przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali tego rodzaju leczenia, odsetek osób, u których nie stwierdzono nielegalnych opioidów w moczu wynosił 0,0% w punkcie wyjściowym oraz 63,0% po zakończeniu 48-tygodniowego okresu leczenia. Ogółem, 48-tygodniowy okres leczenia zakończyło 156 pacjentów (68,7%).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Buvidal do stosowania raz na tydzień

#### Wchłanianie

Po wstrzyknięciu stężenie buprenorfiny w osoczu wzrasta, a mediana czasu, w którym uzyskuje się maksymalne stężenie w osoczu ( $t_{max}$ ), wynosi około 24 godziny. Lek Buvidal charakteryzuje się całkowitą biodostępnością bezwzględną. Stałe stężenie ogólnoustrojowe osiąga się po podaniu czwartej dawki cotygodniowej.

W przedziale dawek od 8 mg do 32 mg obserwuje się wzrost stężenia proporcjonalnie do wielkości dawki.

#### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji buprenorfiny wynosi około 1900 l. Około 96% buprenorfiny ulega wiązaniu z białkami, głównie z globuliną alfa i beta.

#### Metabolizm i eliminacja

Buprenorfina jest metabolizowana w procesie utleniania przez 14-N-dealkilację do N-dealkilobuprenorfiny (zwanej również norbuprenorfiną) przy udziale cytochromu P450 CYP3A4 i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym cząsteczki macierzystej i metabolitu dealkilowanego. N-dealkilobuprenorfina jest agonistą receptora opioidowego  $\mu$  o słabej aktywności wewnętrznej.

Po podskórnym podaniu produktu Buvidal, stężenie metabolitów norbuprenorfiny w osoczu krwi jest istotnie niższe niż w przypadku podjęzykowego przyjmowania buprenorfiny dzięki ominięciu efektu pierwszego przejścia.

Eliminacja buprenorfiny uwalnianej z produktu Buvidal jest zależna od tempa uwalniania, a końcowy okres półtrwania wynosi od 3 do 5 dni.

Buprenorfina jest głównie eliminowana z kałem, poprzez wydalanie z żółcią sprzęgniętych z kwasem glukuronowym metabolitów (70 %), reszta jest wydalana z moczem. Całkowity klirens buprenorfiny wynosi około 68 l/godz.

#### Specjalne populacje

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Eliminacja drogą nerkową odgrywa stosunkowo małą rolę ( $\approx 30\%$ ) w ogólnym klirensie buprenorfiny. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania ze względu na czynność nerek, ale zaleca się ostrożność

podczas podawania produktu osobom z poważnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

W tabeli 5. podsumowano wyniki badania klinicznego oceniającego ekspozycję po podaniu 2,0/0,5 mg buprenorfiny z naloksonem w tabletkę podjęzykowej osobom zdrowym oraz pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby o różnym stopniu nasilenia.

<b>Tabela 5. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na parametry farmakokinetyczne buprenorfiny po podaniu 2,0/0,5 mg buprenorfiny z naloksonem w tabletkę podjęzykowej osobom zdrowym oraz pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby o różnym stopniu nasilenia (zmiana w porównaniu z osobami zdrowymi)</b>			
<b>Parametr farmakokinetyczny</b>	<b>Łagodne zaburzenia czynności wątroby (Klasa A wg skali Childa-Pugha) (n=9)</b>	<b>Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (Klasa B wg skali Childa-Pugha) (n=8)</b>	<b>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa C wg skali Childa-Pugha) (n=8)</b>
<b>Buprenorfina</b>			
$C_{max}$	1,2-krotne zwiększenie	1,1-krotne zwiększenie	1,7-krotne zwiększenie
$AUC_{last}$	Wyniki podobne do wyników w grupie kontrolnej	1,6-krotne zwiększenie	2,8-krotne zwiększenie

Ogólnie, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stężenie buprenorfiny w osoczu wzrosło około 3-krotnie (patrz punkty 4.2, 4.3 oraz 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży (poniżej 18 roku życia) nie są znane. Symulowane dane dotyczące wystawienia na buprenorfinę u młodzieży w wieku 16 lat wykazują niższe wartości  $C_{max}$  i  $AUC$  w porównaniu z wartościami obserwowanymi u dorosłych dla cotygodniowych i comiesięcznych dawek Buvidal.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność buprenorfiny została przebadana na myszach i szczurach po podaniu doustnym i pozajelitowym (dożylnym, dootrzewnowym). Występujące działania niepożądane były związane z farmakologicznie znaną aktywnością buprenorfiny.

Stwierdzono niewielkie działanie toksyczne buprenorfiny na tkanki i parametry biochemiczne u psów rasy beagle, którym podawano ją podskórnie przez jeden miesiąc, u małp z gatunku Rhesus, którym podawano ją doustnie przez jeden miesiąc oraz u szczurów i pawianów, którym podawano ją śródmięśniowo przez sześć miesięcy.

Badania teratogenności i toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i królikach, którym podawano buprenorfinę śródmięśniowo, nie wykazały szkodliwego wpływu na zarodek ani też działania teratogennego i nie zaobserwowano żadnego widocznego wpływu na zdolność do odstawienia. U szczurów nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych dotyczących płodności czy ogólnej rozrodczości.

Badania przewlekłej toksyczności podłoża stosowanego dla Buvidal przeprowadzone u szczurów i psów nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

Fosfatydylocholina sojowa

Glicerolu dioleinian

Etanol bezwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko- strzykawka o pojemności 1 ml (ze szkła typu I) z ogranicznikiem tłoka (z gumy bromobutylowej pokrytym fluoropolimerem) z igłą (rozmiar 23 G, ½ cala, 12 mm) i osłonką igły (z kauczuku butadienowo-styrenowego). Ampułko-strzykawka posiada zabezpieczenie przed przypadkowym zakłuciem igłą po zakończeniu wstrzyknięcia. Osłonka na igłę, w którą zaopatrzona jest strzykawka z systemem zabezpieczającym, może zawierać lateks, który u osób wrażliwych na tę substancję może wywoływać reakcje alergiczne.

#### Wielkości opakowań:

Każde opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę z ogranicznikiem, igłę, osłonkę na igłę, urządzenie zabezpieczające i 1 tłok.

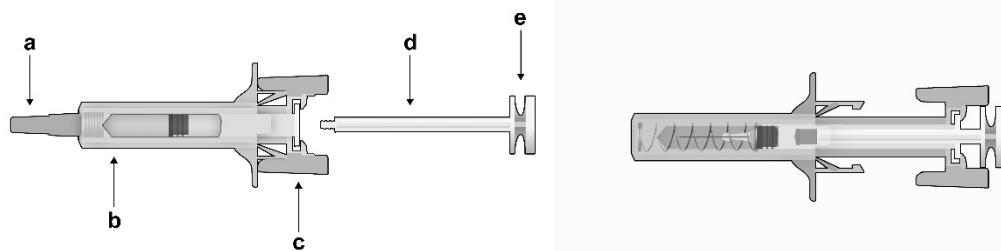
### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Ważna informacja

- Produkt należy podawać w tkankę podskórną.
- Należy unikać podawania donaczyniowego, śródmięśniowego i śródskórnego.
- Produktu nie wolno używać w przypadku uszkodzenia strzykawki z systemem zabezpieczającym bądź opakowania.
- Osłonka na igłę, w którą zaopatrzona jest strzykawka, może zawierać lateks, który u osób wrażliwych na tę substancję może wywoływać reakcje alergiczne.
- Podczas użytkowania strzykawki z systemem zabezpieczającym należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zakłucia. Strzykawka z systemem zabezpieczającym jest zaopatrzona w urządzenie zabezpieczające igłę, uruchamiające się po podaniu wstrzyknięcia. Nie zdejmować osłonki ze strzykawki z systemem zabezpieczającym, dopóki nie jest się gotowym do wykonania iniekcji. Po zdjęciu osłonki, w żadnym wypadku nie wolno próbować nałożyć jej z powrotem na igłę.
- Zużyta strzykawkę z systemem zabezpieczającym należy od razu po użyciu wyrzucić. Nie wolno używać strzykawki z systemem zabezpieczającym ponownie.

## Przed podaniem

Elementy budowy strzykawki z systemem zabezpieczającym:



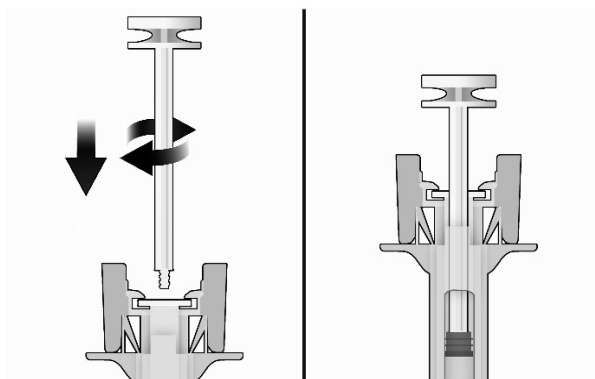
**Rycina 1: Strzykawka z systemem zabezpieczającym: Przed użyciem**  
a) Osłonka na igłę, b) Korpus strzykawki, c) Klipsy uruchamiające osłonę igły, d) Tłok, e) Główka tłoka

**Strzykawka z systemem zabezpieczającym: Po użyciu**  
(z uaktywnionym mechanizmem zabezpieczającym igłę)

**Proszę zauważyć, że w przypadku wstrzyknięć najmniejszej objętości roztworu, jest on ledwo widzialny w okienku podglądu, ponieważ sprężynka urządzenia zabezpieczającego „zasłania” część szklanego cylindra znajdującą się bezpośrednio przy igle.**

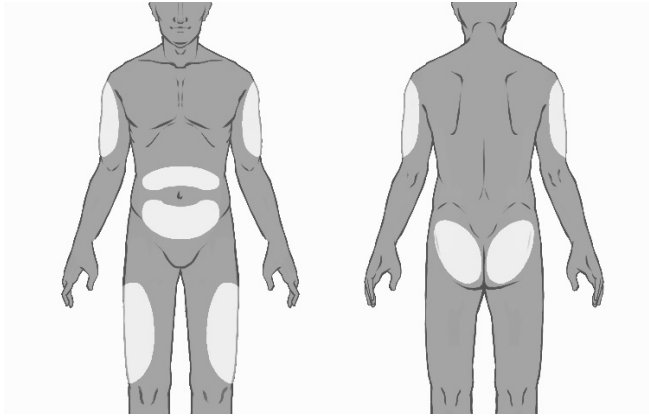
Podanie (patrz również punkt 4.2)

- Wyjąć strzykawkę z pudełka kartonowego: chwycić strzykawkę za jej korpus.
- Trzymając strzykawkę za osłonkę igły, włożyć tłok do ogranicznika powoli przekręcając go zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rycina 2).



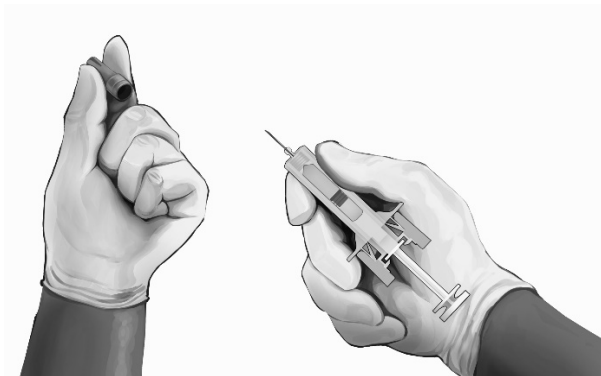
**Rycina 2: Przed Po**

- Dokładnie sprawdzić strzykawkę z systemem zabezpieczającym:
  - Nie wolno używać strzykawki z systemem zabezpieczającym po upływie terminu ważności podanym na pudełku kartonowym albo na etykiecie strzykawki.
  - Obecność małego pęcherzyka powietrza w strzykawce jest zjawiskiem normalnym.
  - Płyn powinien być przezroczysty. Nie wolno używać strzykawki z systemem zabezpieczającym, jeśli płyn jest zmętniały albo są w nim widoczne cząsteczki stałe.
- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać rotacyjnie, wybierając pomiędzy pośladkami, udem, brzuchem albo ramieniem (patrz Rycina 3) i nie podawać wstrzyknięć ponownie w to samo miejsce zanim nie upłynie co najmniej 8 tygodni. Należy unikać podawania wstrzyknięć na wysokości pasa albo mniej niż 5 cm od pępka.



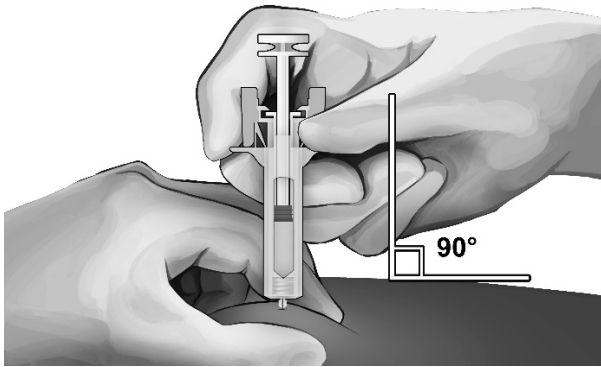
**Rycina 3:**

- Nałożyć rękawiczki i oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem (nie jest dołączony do opakowania) wykonując nim okrężne ruchy. Nie wolno dotykać oczyszczonego miejsca do czasu podania wstrzyknięcia.
- Trzymając strzykawkę z systemem zabezpieczającym za jej korpus, tak jak pokazano (patrz Rycina 4), powoli ściągnąć osłonkę igły. Od razu należy ją wyrzucić (w żadnym wypadku nie wolno usiłować nałożyć jej ponownie na igłę). Na końcu igły może być widoczna kropla płynu. Jest to normalne zjawisko.



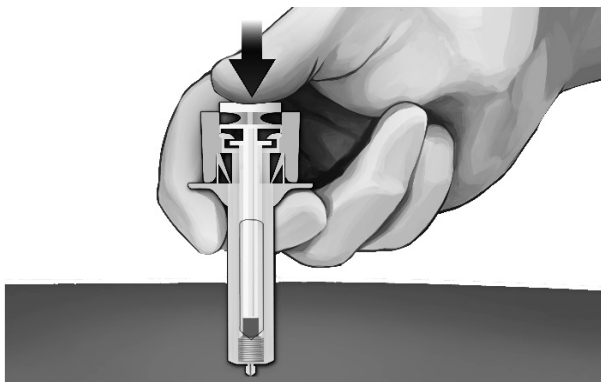
**Rycina 4:**

- Chwycić skórę w miejscu wstrzyknięcia i przytrzymać jej fałd między kciukiem i palcem wskazującym, jak pokazano (patrz Rycina 5).
- Przytrzymując strzykawkę z systemem zabezpieczającym w sposób pokazany na rysunku, płynnym ruchem wbić igłę pod kątem mniej więcej  $90^\circ$  (patrz Rycina 5). Wprowadzić igłę na całą jej długość.



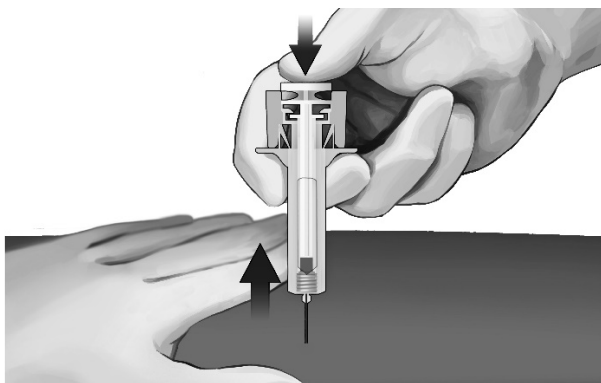
**Rycina 5:**

- Przytrzymując strzykawkę w sposób pokazany na rysunku (patrz Rycina 6), wstrzyknąć cały roztwór powoli wciskając tłok do momentu, gdy główka tłoka znajdzie się całkowicie pomiędzy klipsami uruchamiającymi osłonę igły.



**Rycina 6:**

- Delikatnie wyciągnąć igłę ze skóry. Zaleca się, aby podczas delikatnego wyciągania igły z miejsca wstrzyknięcia tłok strzykawki był całkowicie wciśnięty (patrz Rycina 7).



**Rycina 7:**

- Od razu po wyciągnięciu całej igły ze skóry, powoli zdjąć kciuk z tłoka i poczekać, aż system zabezpieczający strzykawki automatycznie zasłoni odkrytą igłę (patrz Rycina 8). W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi, w razie konieczności należy ją wytrzeć bawełnianym wacikiem albo gazą.



**Rycina 8:**

Wyrzucanie strzykawki

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**Buvidal roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (do podawania raz na tydzień)**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:  
20 Listopada 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Buvidal 64 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buvidal 96 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buvidal 128 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

64 mg roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Każda ampułko-strzykawka zawiera 64 mg buprenorfiny.

96 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Każda ampułko-strzykawka zawiera 96 mg buprenorfiny.

128 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Każda ampułko-strzykawka zawiera 128 mg buprenorfiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.  
Przezroczysty płyn o barwie żółtawej do żółtej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Leczenie jest przeznaczone dla osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 bądź więcej lat.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Buvidal może być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny. Przepisując i wydając buprenorfinę należy zachować odpowiednie środki ostrożności, jak przeprowadzanie wizyt kontrolnych z monitoringiem klinicznym w zależności od potrzeb pacjenta. Przyjmowanie produktu przez pacjentów w domu bądź też samodzielnie jest niedozwolone.

#### Środki ostrożności wymagane przed wdrożeniem leczenia

Aby uniknąć przyspieszenia zespołu odstawiennego, leczenie produktem Buvidal można rozpocząć dopiero, gdy pojawiają się obiektywne i wyraźne objawy odstawienia (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć rodzaj zależności opioidowej (tzn. czy opioid jest długo- czy krótko działający), czas od ostatniego użycia opioidu i stopień uzależnienia od opioidu.

- W przypadku pacjentów uzależnionych od heroiny lub opioidów krótkodziałających, pierwszą dawkę produktu Buvidal można przyjąć nie wcześniej niż 6 godzin po ostatnim przyjęciu opioidów przez pacjenta.
- W przypadku pacjentów otrzymujących metadon, przed rozpoczęciem leczenia produktem Buvidal dawkę metadonu należy zmniejszyć do maksymalnie 30 mg na dobę, a Buvidal można

przyjąć nie wcześniej niż 24 godziny po ostatnim przyjęciu metadonu przez pacjenta. Buvidal może przyspieszyć objawy odstawienia u pacjentów uzależnionych od metadonu.

### Dawkowanie

#### *Rozpoczęcie leczenia u pacjentów nieprzyjmujących jeszcze buprenorfiny*

Pacjentom, którzy nigdy wcześniej nie przyjmowali buprenorfiny, należy podać buprenorfinę w postaci podjęzykowej w dawce 4 mg a następnie obserwować ich przez godzinę przed pierwszym podaniem produktu Buvidal do stosowania raz na tydzień w celu ustalenia tolerancji buprenorfiny.

Zalecana dawka początkowa produktu Buvidal wynosi 16 mg, po której należy przyjąć dodatkowo, zachowując odstęp co najmniej jednego dnia, jedną albo dwie dawki o mocy 8 mg, aby w ciągu pierwszego tygodnia leczenia osiągnąć dawkę docelową wynoszącą 24 mg albo 32 mg. W drugim tygodniu leczenia zaleca się dawkę stanowiącą całkowitą dawkę podaną w pierwszym tygodniu leczenia.

Leczenie za pomocą produktu Buvidal do stosowania raz na miesiąc może zostać wdrożone po rozpoczęciu leczenia produktem Buvidal przeznaczonym do podawania raz na tydzień, zgodnie z zasadami konwersji dawek przedstawionymi w Tabeli 2 oraz po ustabilizowaniu leczenia pacjentów w dawkach cotygodniowych (cztery tygodnie lub dłużej, jeśli jest to praktyczne).

#### *Zmiana produktów buprenorfiny w postaci podjęzykowej na lek Buvidal*

Pacjenci leczeni buprenorfiną w postaci podjęzykowej mogą zostać od razu przestawieni na lek Buvidal do stosowania raz na tydzień albo raz na miesiąc, począwszy od następnego dnia po ostatnim przyjęciu dawki buprenorfiny w postaci produktu do stosowania raz na dobę podjęzykowo, zgodnie z zalecanym dawkowaniem podanym w Tabeli 1. W okresie po zmianie produktów zaleca się dokładniejsze monitorowanie pacjentów.

<b>Tabela 1. Standardowe dawki stosowane w leczeniu buprenorfiną w postaci produktu do stosowania podjęzykowo jeden raz na dobę oraz zalecane odpowiadające im dawki leku Buvidal do stosowania jeden raz na tydzień i jeden raz na miesiąc</b>		
<b>Dawka buprenorfiny do stosowania podjęzykowo raz na dobę*</b>	<b>Dawka Buvidal do stosowania raz na tydzień</b>	<b>Dawka Buvidal do stosowania raz na miesiąc</b>
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

Dawka wyrażona w mg może się różnić pomiędzy produktami (do podania podjęzykowego) zawierającymi buprenorfinę, co należy uwzględnić indywidualnie dla każdego produktu. Właściwości farmakokinetyczne leku Buvidal zostały przedstawione w punkcie 5.2.

#### *Dostosowywanie dawki i leczenie podtrzymujące*

Lek Buvidal może być podawany jeden raz na tydzień albo jeden raz na miesiąc. Dopuszczalne jest zwiększanie albo zmniejszanie dawek a produkty do stosowania jeden raz na tydzień i jeden raz na miesiąc można zamieniać w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta i oceny jego stanu klinicznego dokonywanej przez lekarza prowadzącego leczenie, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 2. Po zmianie produktu należy prowadzić dokładniejszą obserwację stanu pacjentów. Ocena leczenia długookresowego opiera się na danych zebranych w ciągu 48 tygodni.

<b>Tabela 2. Zalecana konwersja dawki stosowana przy zmianie schematu dawkowania z jednego razu w tygodniu na jeden raz w miesiącu albo z jednego razu w miesiącu na jeden raz w tygodniu</b>	
<b>Dawka leku Buvidal do stosowania raz na tydzień</b>	<b>Dawka leku Buvidal do stosowania raz na miesiąc</b>
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

#### *Dawkowanie uzupełniające*

W zależności od indywidualnych, bieżących potrzeb pacjenta można mu podać maksymalnie jedną dawkę uzupełniającą leku Buvidal 8 mg podczas nieplanowej wizyty odbywającej się w okresie pomiędzy normalnymi cotygodniowymi i comiesięcznymi dawkami.

Maksymalna dawka na tydzień dla pacjentów, którzy są w cotygodniowym leczeniu lekiem Buvidal wynosi 32 mg z dodatkową dawką wynoszącą 8 mg. Maksymalna dawka na miesiąc dla pacjentów, którzy są w comiesięcznym leczeniu lekiem Buvidal wynosi 128 mg z dodatkową dawką wynoszącą 8 mg.

#### *Pominięte dawki*

Aby uniknąć pominięcia dawek, dawkę cotygodniową można podawać do 2 dni wcześniej i do 2 dni później niż stały cotygodniowy czas podawania, natomiast dawka comiesięczna może być podawana do 1 tygodnia przed albo do 1 tygodnia po stałym czasie podawania.

W przypadku pominięcia dawki, należy możliwie jak najszybciej podać kolejną dawkę.

#### *Zakończenie leczenia*

Przy odstawieniu leczenia za pomocą produktu Buvidal należy wziąć pod uwagę właściwości produktu o przedłużonym uwalnianiu a także wszystkie objawy odstawienia występujące u pacjenta, patrz punkt 4.4. W przypadku przestawienia pacjenta na leczenie buprenorfiną w postaci podjęzykowej, powinno to mieć miejsce jeden tydzień po podaniu ostatniej dawki tygodniowej albo jeden miesiąc po podaniu ostatniej miesięcznej dawki produktu Buvidal, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 1.

#### Specjalne populacje

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Skuteczność i bezpieczeństwo buprenorfiny u pacjentów w podeszłym wieku, powyżej 65. roku życia, nie zostały ustalone. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Zasadniczo, dawkowanie zalecane dla pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek jest takie samo jak w przypadku młodszych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek. Niemniej jednak, jako że pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć upośledzoną czynność nerek i (lub) wątroby, konieczne może być dostosowanie dawki (patrz poniżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Buprenorfinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2.). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stosowanie buprenorfiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki buprenorfiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się ostrożne dawkowanie leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).



### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności buprenorfiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.4). Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Lek Buvidal jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego. Całą zawartość ampułkostrzykawki należy powoli wstrzyknąć w tkankę podskórną w różnych obszarach ciała (pośladki, udo, brzuch albo ramię), o ile posiadają one dostateczną warstwę tkanki podskórnej. Na poszczególnych obszarach wstrzyknięcia można podawać w wiele miejsc. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać dla wstrzyknięć cotygodniowych i comiesięcznych. Nie należy podawać wstrzyknięć ponownie w to samo miejsce przed upływem co najmniej 8 tygodni przy dawkowaniu cotygodniowym. Nie ma danych klinicznych na poparcie podawania wstrzyknięcia miesięcznej dawki ponownie w to samo miejsce. Mało prawdopodobne jest, że wiąże się to z bezpieczeństwem. Decyzja o podaniu wstrzyknięcia ponownie w to samo miejsce należy do oceny stanu klinicznego przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego. Przy podawaniu dawki nie wolno jej dzielić i należy ją podać w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie wolno podawać dawek donaczyniowo (dożylnie), śródmięśniowo ani śródskórnio (w skórę) (patrz punkt 4.4). Instrukcje podawania, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność oddechowa.

Zaburzenia czynności wątroby o nasileniu ciężkim.

Ostra choroba alkoholowa lub *delirium tremens*.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Podanie

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do przypadkowego wstrzyknięcia produktu Buvidal. Nie wolno podawać dawki donaczyniowo (dożylnie), śródmięśniowo ani śródskórnio.

Podanie śródnaczyniowe, na przykład wstrzyknięcie dożylnie, stanowiłoby poważne zagrożenie z uwagi na fakt, że w kontakcie z płynami ustrojowymi produkt Buvidal zamienia się w litą masę, która potencjalnie mogłaby uszkodzić naczynie krwionośne albo doprowadzić do jego niedrożności bądź też powstania incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Aby zminimalizować ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania i stosowania niezgodnego z przeznaczeniem, przy przepisywaniu i wydawaniu buprenorfiny należy zachować odpowiednie środki ostrożności. Buvidal powinien być podawany bezpośrednio pacjentowi przez fachowy personel medyczny. Przyjmowanie produktu przez pacjentów w domu bądź też samodzielnie jest niedozwolone. Wszelkie próby odstawienia leczenia w formie depot powinny być monitorowane przez cały okres leczenia.

#### Właściwości produktu o przedłużonym uwalnianiu

W trakcie leczenia, w tym także w momencie jego rozpoczęcia i zakończenia, należy wziąć pod uwagę właściwości produktu o przedłużonym uwalnianiu. W szczególności należy obserwować pacjentów z chorobami współistniejącymi i (lub) przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności, przedawkowania bądź zespołu odstawiennego spowodowanych podwyższonym bądź obniżonym stężeniem buprenorfiny. Właściwości farmakokinetyczne, patrz punkt 5.2, a zakończenie leczenia - patrz punkt 4.2.

## Depresja ośrodka oddechowego

Odnotowano szereg przypadków zgonu z powodu depresji ośrodka oddechowego, zwłaszcza gdy buprenorfinę stosowano w połączeniu z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5) albo gdy buprenorfinę stosowano niezgodnie z zaleceniami. Odnotowano również przypadki zgonów związane z jednoczesnym podawaniem buprenorfiny i innych środków tłumiących, takich jak alkohol, gabapentynoidy (na przykład pregabalina i gabapentyna) (patrz punkt 4.5) lub inne opioidy. Buprenorfinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością oddechową (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, astmą, sercem płucnym, zmniejszoną rezerwą oddechową, hipoksją, hiperkapnią, istniejącym wcześniej zahamowaniem ośrodka oddechowego lub kifoskoliozą).

Buprenorfina może powodować poważne, śmiertelne w skutkach zahamowanie ośrodka oddechowego u dzieci i osób nieuzależnionych od opioidów, które przypadkowo lub celowo przyjmą ten produkt.

## Depresja OUN

Buprenorfina może powodować senność, zwłaszcza przyjmowana jednocześnie z alkoholem lub innymi środkami tłumiącymi ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak benzodiazepiny, leki uspokajające, nasenne, gabapentynoidy lub produkty nasenne (patrz punkt 4.5 i 4.7).

## Uzależnienie

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego  $\mu$  (mi) i jej przewlekłe podawanie może prowadzić do uzależnienia od opioidów.

## Zapalenie wątroby i incydenty wątrobowe

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testów określających wyjściową czynność wątroby i udokumentowanie statusu pod względem wirusowego zapalenia wątroby. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusowego zapalenia wątroby przyjmujący określone towarzyszące produkty lecznicze (patrz punkt 4.5) i (lub) z zaburzeniami czynności wątroby są narażeni na ryzyko przyspieszonego uszkodzenia wątroby. Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby.

U osób uzależnionych od opioidów odnotowano przypadki ostrego uszkodzenia wątroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w raportach o działaniach niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających buprenorfinę. Zakres nieprawidłowości obejmuje przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, jak również przypadki cytolitycznego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby, marskości wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego, encefalopatii wątrobowej i zgonu. W wielu przypadkach czynnikiem wywołującym lub przyczyniającym się mogły być wcześniej istniejące zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, choroba genetyczna, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, nadużywanie alkoholu, anoreksja, równoczesne stosowanie innych, potencjalnie hepatotoksycznych produktów leczniczych i jednoczesne stosowanie narkotyków dożylnych. Te obciążające czynniki muszą być brane pod uwagę przed zaleceniem podawania buprenorfiny oraz w trakcie leczenia. W razie podejrzenia występowania zaburzeń czynności wątroby konieczna jest dalsza ocena biologiczna i etiologiczna. Zależnie od jej wyniku lek Buvidal można wycofać. Konieczne może być monitorowanie pacjenta dłużej niż przez jednotygodniowy bądź jednomiesięczny okres leczenia. W przypadku kontynuowania leczenia należy uważnie monitorować czynność wątroby.

## Wywołanie zespołu odstawiennego

Rozpoczynając leczenie buprenorfiną, ważne jest, aby pamiętać o częściowym wpływie agonistycznym buprenorfiny. Produkty zawierające buprenorfinę wywoływały u pacjentów uzależnionych od opioidów objawy odstawienia, jeśli były podawane przed ustąpieniem działań agonistycznych spowodowanych niedawnym zastosowaniem bądź niewłaściwym zastosowaniem opioidów. Aby nie dopuścić do wywołania objawów odstawienia, w razie zaobserwowania

obiektywnych i wyraźnych objawów podmiotowych i przedmiotowych odstawienia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, należy ponownie wdrożyć leczenie (patrz punkt 4.2). Przerwanie leczenia może prowadzić do wystąpienia opóźnionego zespołu abstynencyjnego.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Buprenorfina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych odstawienia opioidów, toksyczności lub przedawkowania spowodowanego zwiększeniem stężenia buprenorfiny. Buprenorfina należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2). W trakcie leczenia należy regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stosowanie buprenorfiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dochodzi do kumulacji metabolitów buprenorfiny. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania leku pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min), patrz punkty 4.2 i 5.2.

#### Wydłużenie odstępu QT

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Buvidal jednocześnie z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów z zespołem wydłużonego QT w wywiadzie lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT.

#### Kontrola ostrego bólu

W trakcie ciągłego stosowania produktu Buvidal, kontrola ostrego bólu może wymagać podania opioidów w skojarzeniu z lekiem wykazującym duże powinowactwo do receptorów opioidowych  $\mu$  (np. fentanyl), nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi i znieczuleniem miejscowym. U pacjentów leczonych produktem Buvidal, dostosowanie dawki doustnego albo dożylnych krótko-działających opioidowych przeciwbólowych produktów leczniczych (morfiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, oksykodonu albo fentanylu) w celu uzyskania pożądanego efektu przeciwbólowego może wymagać podwyższenia dawek. W trakcie leczenia należy prowadzić obserwację pacjentów.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności buprenorfiny u dzieci w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.2). Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących stosowania u młodzieży (w wieku od 16 do 17 lat) pacjenci z tej grupy wiekowej wymagają uważnego monitorowania w trakcie leczenia.

#### Działania typowe dla klasy leków

Opioidy mogą wywoływać hipotonię ortostatyczną.

Opioidy mogą powodować podwyższenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, co może prowadzić do napadów padaczkowych. Dlatego należy zachować ostrożność, podając opioidy pacjentom po urazach głowy, ze zmianami wewnątrzczaszkowymi oraz w innych przypadkach, w których ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego może być podwyższone, lub jeśli w przeszłości występowały napady padaczkowe.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom z niedociśnieniem tętniczym, przerostem gruczołu krokowego lub zwężeniem cewki moczowej.

Zwężenie źrenic spowodowane podawaniem opioidów, zmiany poziomu świadomości lub zmiany percepcji bólu jako objawu choroby mogą utrudniać ocenę stanu zdrowia pacjenta bądź ustalenie rozpoznania lub też zaciemniać przebieg kliniczny współwystępującej choroby.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom z obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością kory nadnerczy (np. chorobą Addisona).

Wykazano, że opioidy zwiększają ciśnienie wewnątrz przewodów żółciowych, dlatego u pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych powinny być stosowane ostrożnie.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Buvidal z innymi produktami leczniczymi.

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania buprenorfiny z:

- benzodiazepinami: połączenie to może spowodować śmierć w wyniku zahamowania czynności oddechowej pochodzenia ośrodkowego. Dlatego dawki muszą być dokładnie monitorowane, a połączenia tego należy unikać w przypadkach, gdy istnieje ryzyko niewłaściwego użycia. Należy ostrzec pacjentów, że samodzielne stosowanie nieprzepisanych przez lekarza benzodiazepin podczas leczenia tym produktem jest bardzo niebezpieczne. Jeżeli lekarz zalecił równoczesne przyjmowanie benzodiazepin z tym produktem, należy postępować ściśle według wskazań lekarza (patrz punkt 4.4).
- gabapentynoidy: połączenie to może spowodować zgon w wyniku zahamowania czynności oddechowej. Dlatego dawki muszą być dokładnie monitorowane, a połączenia tego należy unikać w przypadkach, gdy istnieje ryzyko niewłaściwego użycia. Należy ostrzec pacjentów, że stosowanie gabapentynoidów (takich jak pregabalina i gabapentyna) jednocześnie z tym produktem powinno odbywać się ściśle według wskazań lekarza (patrz punkt 4.4).
- napojami alkoholowymi lub produktami leczniczymi zawierającymi alkohol, ponieważ alkohol nasila wpływ sedatywny buprenorfiny (patrz punkt 4.7).
- innymi środkami osłabiającymi czynność ośrodkowego układu nerwowego: innymi pochodnymi opioidowymi (np. metadonem, lekami przeciwbólowymi i przeciwkaszlowymi), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi, działającymi sedatywnie antagonistami receptora H<sub>1</sub>, barbituranami, anksjolitykami innymi niż benzodiazepiny, lekami antypsychotycznymi, klonidyną i substancjami pochodnymi. Połączenia te nasilają tłumienie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Z uwagi na wpływ leku na obniżenie koncentracji prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn mogą być niebezpieczne (patrz punkt 4.7).
- opioidowymi lekami przeciwbólowymi: Uzyskanie odpowiedniej analgezji może być utrudnione, jeśli podano pełnego agonistę opioidowego pacjentom otrzymującym buprenorfinę. Istnieje zatem możliwość przedawkowania pełnego agonisty, zwłaszcza przy próbach zahamowania efektów działania częściowego agonisty buprenorfiny lub gdy stężenie buprenorfiny w osoczu się zmniejsza (patrz punkt 4.4).
- naltreksonem i nalmefenem: Leki te są antagonistami opioidów, które mogą hamować farmakologiczny wpływ buprenorfiny. U pacjentów uzależnionych od opioidów i przyjmujących aktualnie leczenie buprenorfiną, naltrekson może wywołać nagłe wystąpienie długotrwałych i intensywnych objawów odstawienia opioidów. W przypadku pacjentów otrzymujących leczenie naltreksonem, lek ten może hamować zamierzony efekt terapeutyczny buprenorfiny.
- Buprenorfina jest metabolizowana do norbuprenorfiny w głównej mierze przez CYP3A4. Nie przeprowadzono oceny ogólnoustrojowej ekspozycji na buprenorfinę u pacjentów leczonych produktem Buvidal. Interakcje z jednocześnie podawanymi induktorami lub inhibitorami zostały określone w badaniach obejmujących buprenorfinę do stosowania przezśluzówkowo bądź przezskórnie. Buprenorfina jest również metabolizowana do buprenorfiny-3β-glukuronidu pod wpływem UGT1A1.
  - inhibitory CYP3A4 mogą wykazywać metabolizm buprenorfiny prowadzący do zwiększonego C<sub>max</sub> i AUC buprenorfiny i norbuprenorfiny: Produkt Buvidal nie wykazuje

efektów pierwszego przejścia a inhibitory CYP3A4 (np. inhibitory proteazy, takie jak rytonawir, nelfinawir lub indynawir albo azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, itraconazol lub antybiotyki makrolidowe) podawane jednocześnie z produktem Buvidal będą prawdopodobnie miały mniejszy wpływ na metabolizm buprenorfiny niż w przypadku podawania razem z buprenorfiną w postaci podjęzykowej. Przy zmianie buprenorfiny w postaci podjęzykowej na produkt Buvidal, konieczne może być monitorowanie pacjentów w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia buprenorfiny w osoczu.

U pacjentów już leczonych produktem Buvidal i rozpoczynających przyjmowanie inhibitorów CYP3A4 należy stosować Buvidal przeznaczony do przyjmowania raz na tydzień i obserwować ich pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych przedawkowania. W sytuacji odwrotnej, kiedy pacjent przyjmujący produkt Buvidal jednocześnie z inhibitorem CYP3A4 odstawi leczenie inhibitorem CYP3A4 należy go obserwować pod kątem objawów odstawienia.

- induktory CYP3A4 mogą wykazywać metabolizm buprenorfiny prowadzący do niższych poziomów buprenorfiny: Produkt Buvidal nie wykazuje efektów pierwszego przejścia a induktory CYP3A4 (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina albo ryfampicyna) podawane jednocześnie z produktem Buvidal będą prawdopodobnie miały mniejszy wpływ na metabolizm buprenorfiny niż w przypadku podawania razem z buprenorfiną w postaci podjęzykowej. Jeśli u pacjenta nastąpi zamiana produktu zawierającego buprenorfinę do stosowania podjęzykowego na produkt Buvidal, konieczne może być monitorowanie stężenia buprenorfiny w osoczu krwi i utrzymywanie go na odpowiednim poziomie. U pacjentów już leczonych produktem Buvidal i rozpoczynających przyjmowanie induktorów CYP3A4 należy stosować Buvidal przeznaczony do przyjmowania raz na tydzień i obserwować ich pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych odstawienia. W sytuacji odwrotnej, kiedy pacjent przyjmujący produkt Buvidal jednocześnie z induktorem CYP3A4 odstawi leczenie induktorem CYP3A4, należy go obserwować pod kątem objawów przedawkowania.
- inhibitory UGT1A1 mogą mieć wpływ na ogólnoustrojowe wystawienie na buprenorfinę.
- inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitorami MAO): Jak wskazuje doświadczenie ze stosowania morfiny, jednoczesne użycie z inhibitorami MAO może spowodować nasilenie działania opioidów.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania buprenorfiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Buprenorfinę należy stosować podczas ciąży wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Buprenorfina stosowana pod koniec ciąży, nawet przez krótki czas, może powodować zahamowanie ośrodka oddechowego u noworodka. Długotrwałe podawanie w ostatnim trymestrze ciąży może spowodować wystąpienie u noworodka zespołu odstawieniennego (np. hipertonię, drżenie noworodków, pobudzenie, drgawki kloniczne albo inne drgawki). Zespół ten zwykle trwa od kilku godzin do kilku dni po urodzeniu.

Z uwagi na długi okres półtrwania buprenorfiny należy rozważyć kilkudniowe monitorowanie noworodka, aby zapobiec ryzyku wystąpienia zahamowania ośrodka oddechowego lub zespołu odstawieniennego u noworodka.

##### Karmienie piersią

Buprenorfina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego, a produkt Buvidal powinien być stosowany w okresie karmienia piersią ostrożnie.

## Płodność

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące wpływu buprenorfiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu buprenorfiny na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Buprenorfina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn podczas stosowania u pacjentów uzależnionych od opioidów. Buprenorfina może powodować senność, zawroty głowy i zaburzenia procesów myślowych, zwłaszcza w okresie wprowadzania leczenia i dostosowywania dawki. Stosowanie produktu z alkoholem lub środkami osłabiającymi czynność ośrodkowego układu nerwowego może nasilać wymienione objawy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenta należy ostrzec przed obsługiwaniem lub prowadzeniem niebezpiecznych maszyn podczas przyjmowania tego leku, dopóki nie zostanie ustalone, w jaki sposób lek wpływa na pacjenta. Personel medyczny sprawujący opiekę przekaze indywidualne zalecenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych związanych z leczeniem buprenorfiną należą ból głowy, nudności, wzmożona potliwość, bezsenność, zespół odstawienny i ból.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 podsumowano działania niepożądane zgłoszone przez osoby przyjmujące buprenorfinę, w tym produkt Buvidal. Częstość wymienionych poniżej możliwych działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Tabela 3. Działania niepożądane zestawione według klasyfikacji układów narządów</b>				
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznaną</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Zakażenie Grypa Zapalenie gardła Nieżyt nosa	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		Limfadenopatia		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		Nadwrażliwość		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Oslabienie łaknienia		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bezsenność	Lęk Pobudzenie Depresja Odczuwanie wrogości Nerwowość Zaburzenia procesu myślowego Paranoja Zależność lekowa		Omamy Stan euforyczny
<b>Zaburzenia układu</b>	Ból głowy	Senność		

<b>Tabela 3. Działania niepożądane zestawione według klasyfikacji układów narządów</b>				
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<b>nerwowego</b>		Zawroty głowy Migrena Parestezje Omdlenie Drżenie Hipertonia Zaburzenia mowy		
<b>Zaburzenia oka</b>		Zaburzenia łzawienia Rozszerzenie źrenic Zwężenie źrenic		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			Zawroty głowy	
<b>Zaburzenia serca</b>		Kołatanie serca		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Rozszerzenie naczyń Niedociśnienie		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Kaszel Duszność Ziewanie Astma Zapalenie oskrzeli		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności	Zaparcie Wymioty Ból brzucha Wzdęcia Niestrawność Suchość jamy ustnej Biegunka Zaburzenia żołądka i jelit		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Wzrost poziomu enzymów wątrobowych	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka Świąd Pokrzywka	Wysypka grudkowata	Rumień
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Bóle stawów Ból pleców Ból mięśni Kurcze mięśni Ból szyi Ból kości		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				Zatrzymanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego</b>		Bolesne miesiączkowanie		

<b>Tabela 3. Działania niepożądane zestawione według klasyfikacji układów narządów</b>				
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<b>i piersi</b>				
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Nadmierna potliwość Zespół odstawienny Ból	Ból w miejscu wstrzyknięcia Świąd w miejscu wstrzyknięcia Rumień w miejscu wstrzyknięcia Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Reakcja w miejscu wkłucia Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia Obrzęk obwodowy Osłabienie Złe samopoczucie Gorączka Dreszcze Zespół odstawienny u noworodka Ból w klatce piersiowej	Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia	
<b>Badania diagnostyczne</b>		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby		
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>			Zawroty głowy związane z wykonywaniem procedury	

#### Opis wybranych reakcji niepożądanych

##### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

W badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i oceniającym skuteczność leczenia, 36 (16,9%) z 213 pacjentów z grupy leczenia przyjmującej Buvidal (5% wszystkich podanych wstrzyknięć) zgłosiło reakcje niepożądane w miejscu wstrzyknięcia. Do najczęstszych reakcji niepożądanych należał ból w miejscu wstrzyknięcia (8,9%), świąd w miejscu wstrzyknięcia (6,1%) oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia (4,7%). Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodne albo umiarkowane nasilenie i w większości przypadków były przemijające.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).



## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Głównym objawem wymagającym interwencji w razie przedawkowania buprenorfiny jest zahamowanie ośrodka oddechowego wynikające z zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ może prowadzić do zatrzymania oddechu i zgonu. Pierwszymi objawami przedawkowania są: nadmierna potliwość, senność, niedowidzenie, zwężenie źrenic, niedociśnienie, nudności, wymioty i (lub) zaburzenia mowy.

### Postępowanie

Należy zastosować ogólne środki wspomagające, w tym ściśle monitorowanie oddechu i czynności serca pacjenta. Należy wdrożyć objawowe leczenie zahamowania ośrodka oddechowego i standardowe środki intensywnej opieki. Musi być zapewniona drożność dróg oddechowych i wspomagana lub kontrolowana wentylacja. Pacjenta należy umieścić w placówce, gdzie dostępne są pełne możliwości przeprowadzenia resuscytacji. Jeżeli pacjent wymiotuje, należy podjąć odpowiednie działania, aby zapobiec zachłyśnięciu się wymiocinami. Zaleca się zastosowanie antagonisty opioidów (tzn. naloksonu), chociaż wywiera niewielki wpływ na odwracanie objawów oddechowych wywołanych przez buprenorfinę w porównaniu z jego działaniem na substancje będące całkowitymi agonistami opioidowymi.

Określając długość okresu leczenia potrzebnego do odwrócenia efektów przedawkowania, należy wziąć pod uwagę długi czas działania buprenorfiny oraz właściwość przedłużonego uwalniania produktu Buvidal (patrz punkt 4.4). Nalokson może zostać usunięty z organizmu szybciej niż buprenorfina, przez co może dojść do nawrotu wcześniej opanowanych objawów przedawkowania buprenorfiny.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w leczeniu chorób układu nerwowego, leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów, kod ATC: N07BC01

### Mechanizm działania

Buprenorfina jest częściowym agonistą/antagonistą receptorów opioidowych, wiążącym się z receptorami  $\mu$  ( $\mu$ ) i  $\kappa$  (kappa) w mózgu. Jej aktywność w leczeniu podtrzymującym uzależnienia od opioidów jest przypisywana wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami  $\mu$ , co w dłuższym czasie może zminimalizować potrzebę przyjmowania nielegalnych opioidów przez pacjentów uzależnionych od opioidów.

Podczas badań farmakologii klinicznej u osób uzależnionych od opioidów obserwowano pułapowe agonistyczne efekty opioidowe.

### Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Buvidal w leczeniu uzależnienia opioidowego pochodzą głównie z przedrejestracyjnego randomizowanego badania klinicznego fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem podwójnego pozorowania i grupy kontrolnej przyjmującej aktywny lek oraz zmiennych dawek u pacjentów uzależnionych od opioidów w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. W trakcie tego badania 428 pacjentów zostało losowo przydzielonych do jednej z dwóch grup leczenia. Pacjenci w grupie leczenia przyjmującej Buvidal (n=213) otrzymywali cotygodniowe wstrzyknięcia (16 mg do 32 mg) przez pierwszych 12 tygodni,

a następnie - przez ostatnie 12 tygodni - wstrzyknięcia comiesięczne (64 mg do 160 mg), a dodatkowo, przez cały okres leczenia przyjmowali także dobowe dawki placebo w postaci tabletek podjęzykowych. Pacjenci w grupie leczenia przyjmującej podjęzykowo buprenorfinę z naloksonem (n=215) otrzymywali cotygodniowe wstrzyknięcia placebo przez pierwszych 12 tygodni, a następnie - przez ostatnie 12 tygodni - wstrzyknięcia comiesięczne, a dodatkowo, przez cały okres leczenia przyjmowali codziennie podjęzykowe tabletki buprenorfiny z naloksonem (8 mg do 24 mg przez pierwsze 12 tygodni oraz 8 mg do 32 mg przez ostatnie 12 tygodni). W ciągu 12 tygodni, w których wstrzyknięcia podawane były raz na miesiąc, pacjenci z obydwu grup mogli, w razie konieczności, otrzymać jednokrotnie w ciągu miesiąca jedną dodatkową dawkę 8 mg produktu Buvidal do stosowania jeden raz na tydzień. W ciągu pierwszych 12 tygodni pacjenci odbyli 12 cotygodniowych wizyt, natomiast w ciągu ostatnich 12 tygodni - 6 wizyt (3 planowe wizyty comiesięczne i 3 wizyty związane z wykonaniem losowych badań toksykologicznych moczu). Podczas każdej wizyty oceniano także parametry związane ze skutecznością i bezpieczeństwem leczenia.

Spośród 428 zrandomizowanych pacjentów, 24-tygodniowy okres leczenia zakończyło 69,0% (147/213) pacjentów z grupy leczenia przyjmującej Buvidal oraz 72,6% (156/215) pacjentów z grupy leczenia przyjmującej buprenorfinę z naloksonem w postaci podjęzykowej.

W badaniu osiągnięto główny punkt końcowy obejmujący równoważność stwierdzoną na podstawie średniego odsetka próbek moczu, w których nie wykryto obecności nielegalnych opioidów w okresie od 1 do 24 tygodnia leczenia w grupie z produktem Buvidal w porównaniu do grupy przyjmującej buprenorfinę z naloksonem w postaci podjęzykowej (Tabela 4).

Dowodzono nadrzędności produktu Buvidal w stosunku do buprenorfiny z naloksonem w postaci podjęzykowej (wcześniej przyjęte założenie) w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego obejmującego funkcję rozkładu prawdopodobieństwa (CDF) dla odsetka próbek moczu, w których nie stwierdzono opioidów w okresie od 4 do 24 tygodnia leczenia (Tabela 4).

<b>Tabela 4. Zmienne dotyczące skuteczności uzyskane w przedrejestracyjnym randomizowanym badaniu klinicznym fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem podwójnego pozorowania i grupy kontrolnej przyjmującej aktywny lek oraz zmiennych dawek u pacjentów uzależnionych od opioidów w stopniu umiarkowanym do ciężkiego</b>					
<b>Zmienna dotycząca skuteczności</b>	<b>Statystyka</b>	<b>Buvidal</b>	<b>SL BPN/NX</b>	<b>Różnica w leczeniu (%)<sup>a</sup> (95 % CI)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Odsetek próbek moczu, w których nie stwierdzono nielegalnych opioidów</b>	N	213	215		
	Średnia LS (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95% CI	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
<b>CDF odsetka próbek moczu, w których nie stwierdzono obecności nielegalnych opioidów w tygodniach 4-24.</b>	N	213	215		
	Mediana	26,7	6,7	-	0,008 <sup>b</sup>

CDF = funkcja rozkładu prawdopodobieństwa, CI = przedział ufności, LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy, SL BPN/NX = buprenorfina z naloksonem w postaci podjęzykowej

<sup>a</sup> Różnica = Buvidal – SL BPN/NX.

<sup>b</sup> Wartość p przyjęta dla nadrzędności

Przeprowadzono długookresowe otwarte badanie fazy III, w którym oceniano Buvidal do stosowania raz na tydzień oraz raz na miesiąc podawany w zmiennych dawkach przez 48 tygodni. Do badania włączono łącznie 227 pacjentów uzależnionych od opioidów w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, z których 190 osób zmieniło leczenie z buprenorfiny (w połączeniu z naloksonem albo bez naloksonu) w postaci podjęzykowej, natomiast 37 pacjentów nie przyjmowało wcześniej buprenorfiny. W ciągu 48 tygodni leczenia pacjenci mogli zmieniać leczenie pomiędzy produktem Buvidal we wstrzyknięciach cotygodniowych oraz comiesięcznych a także pomiędzy dawkami (8 mg na 32 mg

produktu Buvidal raz na tydzień oraz 64 mg na 160 mg produktu Buvidal raz na miesiąc), w zależności od oceny stanu klinicznego przeprowadzonej przez lekarza.

W grupie pacjentów, u których leczenie zostało zmienione z buprenorfiny w postaci podjęzykowej, odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono nielegalnych opioidów w moczu wynosił 78,8% w punkcie wyjściowym oraz 84,0% po zakończeniu 48-tygodniowego okresu leczenia. W przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali tego rodzaju leczenia, odsetek osób, u których nie stwierdzono nielegalnych opioidów w moczu wynosił 0,0% w punkcie wyjściowym oraz 63,0% po zakończeniu 48-tygodniowego okresu leczenia. Ogółem, 48-tygodniowy okres leczenia zakończyło 156 pacjentów (68,7%).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Buvidal do stosowania raz na miesiąc

#### Wchłanianie

Po wstrzyknięciu stężenie buprenorfiny w osoczu wzrasta, a mediana czasu, w którym uzyskuje się maksymalne stężenie w osoczu ( $t_{max}$ ), wynosi około 6-10 godzin. Lek Buvidal charakteryzuje się całkowitą biodostępnością bezwzględną. Stałe stężenie ogólnoustrojowe osiąga się po podaniu czwartej dawki cotygodniowej.

W przedziale dawek od 64 mg do 128 mg obserwuje się wzrost stężenia proporcjonalnie do wielkości dawki.

#### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji buprenorfiny wynosi około 1900 l. Około 96% buprenorfiny ulega wiązaniu z białkami, głównie z globuliną alfa i beta.

#### Metabolizm i eliminacja

Buprenorfina jest metabolizowana w procesie utleniania przez 14-N-dealkilację do N-dealkilobuprenorfiny (zwanej również norbuprenorfiną) przy udziale cytochromu P450 CYP3A4 i przez sprzęganie z kwasem glukuronowym cząsteczki macierzystej i metabolitu dealkilowanego. N-dealkilobuprenorfina jest agonistą receptora opioidowego  $\mu$  o słabej aktywności wewnętrznej.

Po podskórnym podaniu produktu Buvidal, stężenie metabolitów norbuprenorfiny w osoczu krwi jest istotnie niższe niż w przypadku podjęzykowego przyjmowania buprenorfiny dzięki ominięciu efektu pierwszego przejścia.

Eliminacja buprenorfiny uwalnianej z produktu Buvidal jest zależna od tempa uwalniania, a końcowy okres półtrwania wynosi od 19 do 25 dni.

Buprenorfina jest głównie eliminowana z kałem, poprzez wydalanie z żółcią sprzęgniętych z kwasem glukuronowym metabolitów (70 %), reszta jest wydalana z moczem. Całkowity klirens buprenorfiny wynosi około 68 l/godz.

#### Specjalne populacje

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Eliminacja drogą nerkową odgrywa stosunkowo małą rolę ( $\approx 30\%$ ) w ogólnym klirensie buprenorfiny. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania ze względu na czynność nerek, ale zaleca się ostrożność

podczas podawania produktu osobom z poważnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

W tabeli 5. podsumowano wyniki badania klinicznego oceniającego ekspozycję po podaniu 2,0/0,5 mg buprenorfiny z naloksonem w tabletkę podjęzykowej osobom zdrowym oraz pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby o różnym stopniu nasilenia.

<b>Tabela 5. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na parametry farmakokinetyczne buprenorfiny po podaniu 2,0/0,5 mg buprenorfiny z naloksonem w tabletkę podjęzykowej osobom zdrowym oraz pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby o różnym stopniu nasilenia (zmiana w porównaniu z osobami zdrowymi)</b>			
<b>Parametr farmakokinetyczny</b>	<b>Łagodne zaburzenia czynności wątroby (Klasa A wg skali Childa-Pugha) (n=9)</b>	<b>Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (Klasa B wg skali Childa-Pugha) (n=8)</b>	<b>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa C wg skali Childa-Pugha) (n=8)</b>
<b>Buprenorfina</b>			
$C_{max}$	1,2-krotne zwiększenie	1,1-krotne zwiększenie	1,7-krotne zwiększenie
$AUC_{last}$	Wyniki podobne do wyników w grupie kontrolnej	1,6-krotne zwiększenie	2,8-krotne zwiększenie

Ogólnie, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stężenie buprenorfiny w osoczu wzrosło około 3-krotnie (patrz punkty 4.2, 4.3 oraz 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży (poniżej 18. roku życia) nie są znane. Symulowane dane dotyczące wystawienia na buprenorfinę u młodzieży w wieku 16 lat wykazują niższe wartości  $C_{max}$  i AUC w porównaniu z wartościami obserwowanymi u dorosłych dla cotygodniowych i comiesięcznych dawek Buvidal.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność buprenorfiny została przebadana na myszach i szczurach po podaniu doustnym i pozajelitowym (dożylnym, dootrzewnowym). Występujące działania niepożądane były związane z farmakologicznie znaną aktywnością buprenorfiny.

Stwierdzono niewielkie działanie toksyczne buprenorfiny na tkanki i parametry biochemiczne u psów rasy beagle, którym podawano ją podskórnie przez jeden miesiąc, u małą z gatunku Rhesus, którym podawano ją doustnie przez jeden miesiąc oraz u szczurów i pawianów, którym podawano ją śródmięśniowo przez sześć miesięcy.

Badania teratogenności i toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i królikach, którym podawano buprenorfinę śródmięśniowo, nie wykazały szkodliwego wpływu na zarodek ani też działania teratogennego i nie zaobserwowano żadnego widocznego wpływu na zdolność do odstawienia. U szczurów nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych dotyczących płodności czy ogólnej rozrodczości.

Badania przewlekłej toksyczności podłoża stosowanego dla Buvidal przeprowadzone u szczurów i psów nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg:

Fosfatydylocholina sojowa

Glicerolu dioleinian

N-Metylopirolidon

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko- strzykawka o pojemności 1 ml (ze szkła typu I) z ogranicznikiem tłoka (z gumy bromobutylowej pokrytym fluoropolimerem) z igłą (rozmiar 23 G, ½ cala, 12 mm) i osłonką igły (z kauczuku butadienowo-styrenowego). Ampułko-strzykawka posiada zabezpieczenie przed przypadkowym zakłuciem igłą po zakończeniu wstrzyknięcia. Osłonka na igłę, w którą zaopatrzona jest strzykawka z systemem zabezpieczającym, może zawierać lateks, który u osób wrażliwych na tę substancję może wywoływać reakcje alergiczne.

#### Wielkości opakowań:

Każde opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę z ogranicznikiem, igłę, osłonkę na igłę, urządzenie zabezpieczające i 1 tłok.

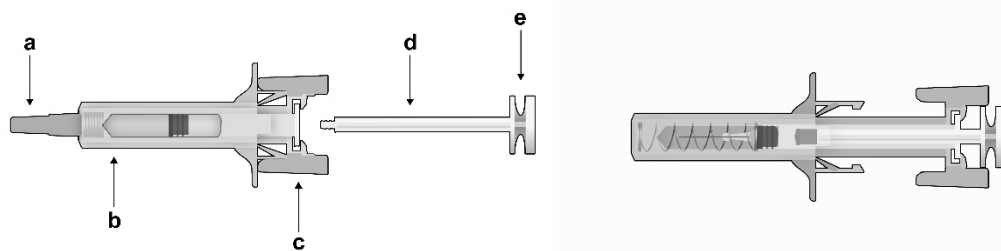
### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Ważna informacja

- Produkt należy podawać w tkankę podskórną.
- Należy unikać podawania donaczyniowego, śródmięśniowego i śródskórnego.
- Produktu nie wolno używać w przypadku uszkodzenia strzykawki z systemem zabezpieczającym bądź opakowania.
- Osłonka na igłę, w którą zaopatrzona jest strzykawka, może zawierać lateks, który u osób wrażliwych na tę substancję może wywoływać reakcje alergiczne.
- Podczas użytkowania strzykawki z systemem zabezpieczającym należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zakłucia. Strzykawka z systemem zabezpieczającym jest zaopatrzona w urządzenie zabezpieczające igłę, uruchamiające się po podaniu wstrzyknięcia. Nie zdejmować osłonki ze strzykawki z systemem zabezpieczającym, dopóki nie jest się gotowym do wykonania iniekcji. Po zdjęciu osłonki, w żadnym wypadku nie wolno próbować nałożyć jej z powrotem na igłę.
- Zużytą strzykawkę z systemem zabezpieczającym należy od razu po użyciu wyrzucić. Nie wolno używać strzykawki z systemem zabezpieczającym ponownie.

## Przed podaniem

Elementy budowy strzykawki z systemem zabezpieczającym:



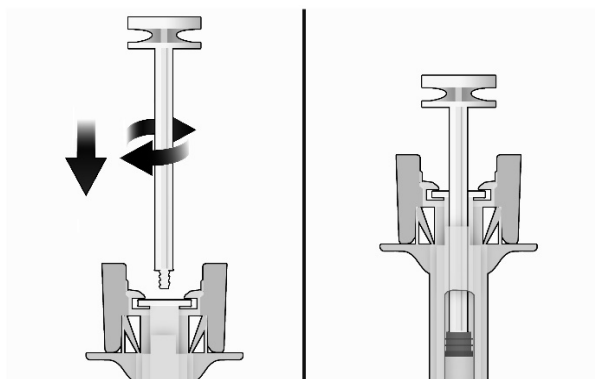
**Rycina 1: Strzykawka z systemem zabezpieczającym: Przed użyciem**  
a) Osłonka na igłę, b) Korpus strzykawki, c) Klipsy uruchamiające osłonę igły, d) Tłok, e) Główka tłoka

**Strzykawka z systemem zabezpieczającym: Po użyciu**  
(z uaktywnionym mechanizmem zabezpieczającym igłę)

**Proszę zauważyć, że w przypadku wstrzyknięć najmniejszej objętości roztworu, jest on ledwo widzialny w okienku podglądu, ponieważ sprężynka urządzenia zabezpieczającego „zasłania” część szklanego cylindra znajdującą się bezpośrednio przy igle.**

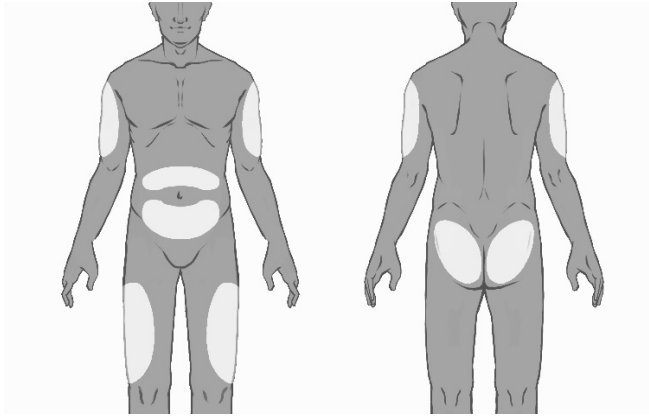
Podanie (patrz również punkt 4.2)

- Wyjąć strzykawkę z pudełka kartonowego: chwycić strzykawkę za jej korpus.
- Trzymając strzykawkę za osłonkę igły, włożyć tłok do ogranicznika powoli przekręcając go zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rycina 2).



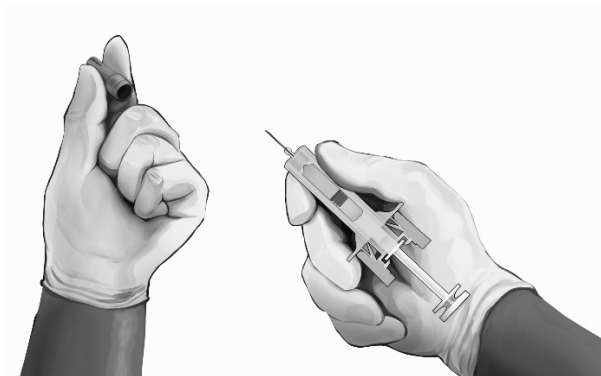
**Rycina 2: Przed Po**

- Dokładnie sprawdzić strzykawkę z systemem zabezpieczającym:
  - Nie wolno używać strzykawki z systemem zabezpieczającym po upływie terminu ważności podanym na pudełku kartonowym albo na etykiecie strzykawki.
  - Obecność małego pęcherzyka powietrza w strzykawce jest zjawiskiem normalnym.
  - Płyn powinien być przezroczysty. Nie wolno używać strzykawki z systemem zabezpieczającym, jeśli płyn jest zmętniały albo są w nim widoczne cząsteczki stałe.
- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać rotacyjnie, wybierając pomiędzy pośladkami, udem, brzuchem albo ramieniem (patrz Rycina 3) i nie podawać wstrzyknięć ponownie w to samo miejsce zanim nie upłynie co najmniej 8 tygodni. Należy unikać podawania wstrzyknięć na wysokości pasa albo mniej niż 5 cm od pępka.



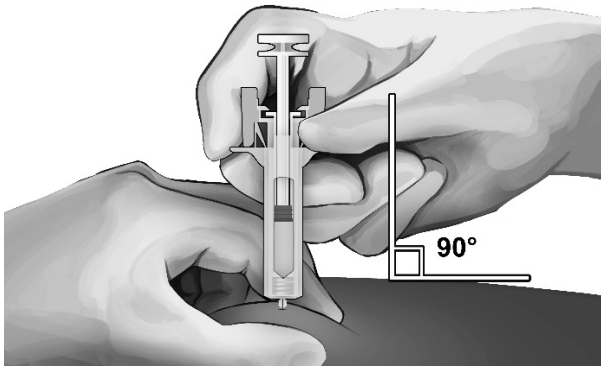
**Rycina 3:**

- Nałożyć rękawiczki i oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem (nie jest dołączony do opakowania) wykonując nim okrężne ruchy. Nie wolno dotykać oczyszczonego miejsca do czasu podania wstrzyknięcia.
- Trzymając strzykawkę z systemem zabezpieczającym za jej korpus, tak jak pokazano (patrz Rycina 4), powoli ściągnąć osłonkę igły. Od razu należy ją wyrzucić (w żadnym wypadku nie wolno usiłować nałożyć jej ponownie na igłę). Na końcu igły może być widoczna kropla płynu. Jest to normalne zjawisko.



**Rycina 4:**

- Chwycić skórę w miejscu wstrzyknięcia i przytrzymać jej fałd między kciukiem i palcem wskazującym, jak pokazano (patrz Rycina 5).
- Przytrzymując strzykawkę z systemem zabezpieczającym w sposób pokazany na rysunku, płynnym ruchem wbić igłę pod kątem mniej więcej  $90^\circ$  (patrz Rycina 5). Wprowadzić igłę na całą jej długość.



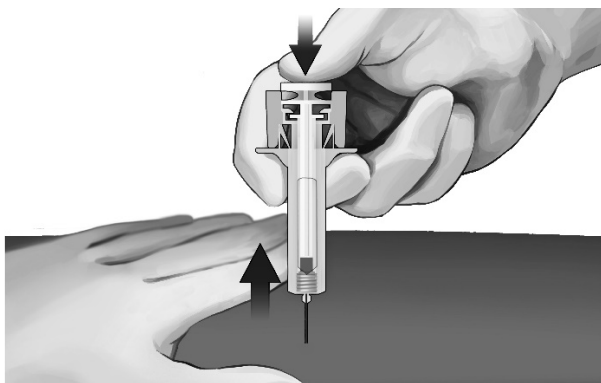
**Rycina 5:**

- Przytrzymując strzykawkę w sposób pokazany na rysunku (patrz Rycina 6), wstrzyknąć cały roztwór powoli wciskając tłok do momentu, gdy główka tłoka znajdzie się całkowicie pomiędzy klipsami uruchamiającymi osłonę igły.



**Rycina 6:**

- Delikatnie wyciągnąć igłę ze skóry. Zaleca się, aby podczas delikatnego wyciągania igły z miejsca wstrzyknięcia tłok strzykawki był całkowicie wciśnięty (patrz Rycina 7).



**Rycina 7:**

- Od razu po wyciągnięciu całej igły ze skóry, powoli zdjąć kciuk z tłoka i poczekać, aż system zabezpieczający strzykawki automatycznie zasłoni odkrytą igłę (patrz Rycina 8). W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi, w razie konieczności należy ją wytrzeć bawełnianym wacikiem albo gazą.





**Rycina 8:**

Wyrzucanie strzykawki

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**Buvidal roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (do podawania raz na miesiąc)**  
EU/1/18/1336/005 [64 mg buprenorfina /0,18 ml]  
EU/1/18/1336/006 [96 mg buprenorfina /0,27 ml]  
EU/1/18/1336/007 [128 mg buprenorfina /0,36 ml]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:  
20 Listopada 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Rechon Life Science AB  
Soldatorpsvägen 5  
Limhamn  
21613  
Szwecja

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE**

**Ampulko-strzykawka**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Buvidal 8 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu zawierający buprenorfinę

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna ampulko-strzykawka zawiera 8 mg buprenorfiny

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: Fosfatydylocholina sojowa, glicerolu dioleinian, etanol bezwodny

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

1 ampulko-strzykawka, urządzenie zabezpieczające i 1 tłok

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

Do podawania raz na tydzień.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1336/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Buvidal 8 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina  
SC

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

8 mg/0,16 ml

**6. INNE**



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE**

Ampulko-strzykawka

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Buvidal 16 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna ampulko-strzykawka zawiera 16 mg buprenorfiny

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: Fosfatydylocholina sojowa, glicerolu dioleinian, etanol bezwodny

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
1 ampulko-strzykawka, urządzenie zabezpieczające i 1 tłok

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne.  
Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.  
Do podawania raz na tydzień.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1336/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Buvidal 16 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina  
SC

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

16 mg/0,32 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE**

Ampulko-strzykawka

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Buvidal 24 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna ampulko-strzykawka zawiera 24 mg buprenorfiny

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: Fosfatydylocholina sojowa, glicerolu dioleinian, etanol bezwodny

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
1 ampulko-strzykawka, urządzenie zabezpieczające i 1 tłok

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne.  
Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.  
Do podawania raz na tydzień.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1336/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Buvidal 24 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina  
SC

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

24 mg/0,48 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE**

**Ampułko-strzykawka**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Buvidal 32 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 32 mg buprenorfiny

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: Fosfatydylocholina sojowa, glicerolu dioleinian, etanol bezwodny

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
1 ampułko-strzykawka, urządzenie zabezpieczające i 1 tłok

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne.  
Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.  
Do podawania raz na tydzień.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1336/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Buvidal 32 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina  
SC

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

32 mg/0,64 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE**  
ampulko-strzykawka

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Buvidal 64 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna ampulko-strzykawka zawiera 64 mg buprenorfiny

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: Fosfatydylocholina sojowa, glicerolu dioleinian, N-metylopirolidon

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
1 ampulko-strzykawka, urządzenie zabezpieczające i 1 tłok

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne.  
Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.  
Do podawania raz na miesiąc.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1336/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Buvidal 64 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina  
SC

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

64 mg/0,18 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE**

**Ampułko-strzykawka**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Buvidal 96 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 96 mg buprenorfiny

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: Fosfatydylocholina sojowa, glicerolu dioleinian, N-metylopirolidon

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

1 ampułko-strzykawka, urządzenie zabezpieczające i 1 tłok

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do podawania raz na miesiąc.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1336/006

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Buvidal 96 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina  
SC

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

96 mg/0,27 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE**

**Ampułko-strzykawka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Buvidal 128 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 128 mg buprenorfiny

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: Fosfatydylocholina sojowa, glicerolu dioleinian, N-metylopirolidon

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

1 ampułko-strzykawka, urządzenie zabezpieczające i 1 tłok

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do podawania raz na miesiąc.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1336/007

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Buvidal 128 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
Buprenorfina  
SC

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

128 mg/0,36 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Buvidal 8 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**  
**Buvidal 16 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**  
**Buvidal 24 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**  
**Buvidal 32 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**  
**Buvidal 64 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**  
**Buvidal 96 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**  
**Buvidal 128 mg roztwór do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**

Buprenorfina

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Buvidal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Buvidal
3. Jak stosować lek Buvidal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Buvidal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Buvidal i w jakim celu się go stosuje**

Substancją czynną leku Buvidal jest buprenorfina będąca rodzajem leku opioidowego. Lek Buvidal stosuje się do leczenia uzależnienia od opioidów u pacjentów, którzy korzystają również ze wsparcia medycznego, społecznego i psychologicznego.

Lek Buvidal jest stosowany u osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 bądź więcej lat.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Buvidal**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Buvidal:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na buprenorfinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma poważne problemy z oddychaniem;
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby;
- jeśli pacjent znajduje się w stanie upojenia alkoholowego lub występuje u niego drżenie, pocenie się, lęk, splątanie lub halucynacje spowodowane alkoholem;

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Buvidal należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje:

- astma albo inne zaburzenia oddychania;
- jakakolwiek choroba wątroby taka jak wirusowe zapalenie wątroby;
- ciężkie zaburzenie czynności nerek;
- niektóre zaburzenia rytmu serca (zespół długiego odstępu QT albo zespół wydłużonego QT);
- niskie ciśnienie krwi;

- przebyty uraz głowy w niedalekiej przeszłości lub choroba mózgu;
- choroba układu moczowego (w przypadku mężczyzn - zwłaszcza, jeśli jest ona powiązana z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego);
- choroby tarczycy;
- choroba kory nadnerczy (np. choroba Addisona);
- problemy z pęcherzykiem żółciowym.

#### Istotne kwestie, jakie należy wziąć pod uwagę.

- **Problemy z oddychaniem:** Odnotowano przypadki zgonów z powodu znacznie spowolnionego albo spłyconego oddychania spowodowanego przyjmowaniem buprenorfiny w połączeniu z innymi środkami osłabiającymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (substancjami spowalniającymi aktywność mózgu) takimi jako benzodiazepiny, alkohol czy inne opioidy.
- **Senność:** Ten lek może powodować senność, zwłaszcza kiedy zostanie przyjęty jednocześnie z alkoholem lub innymi środkami osłabiającymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (substancjami spowalniającymi aktywność mózgu), takimi jak benzodiazepiny, inne leki przeciwlękowe, nasenne, pregabalina albo gabapentyna.
- **Uzależnienie:** Ten produkt może spowodować uzależnienie.
- **Uszkodzenie wątroby:** Możliwe jest uszkodzenie wątroby po przyjęciu buprenorfiny, zwłaszcza podczas niewłaściwego używania. Może to być również spowodowane infekcjami wirusowymi (przewlekłym zapaleniem wątroby typu C), nadużywaniem alkoholu, anoreksją (zaburzeniem odżywiania) lub stosowaniem innych leków mogących spowodować uszkodzenie wątroby. Lekarz może monitorować stan wątroby, zlecając wykonywanie regularnych badań krwi. W przypadku występowania jakichkolwiek problemów z wątrobą należy poinformować o nich lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku Buvidal.
- **Objawy odstawienia:** Ten produkt może wywołać objawy odstawienia (głodu polekowego), jeśli zostanie przyjęty przed upływem sześciu godzin od użycia krótko działającego opioidu (np. morfiny, heroiny) lub przed upływem 24 godzin od użycia długodziałającego opioidu, takiego jak metadon.
- **Ciśnienie krwi:** Ten produkt może powodować nagłe obniżenie ciśnienia krwi, co może być przyczyną zawrotów głowy po zbyt szybkim wstaniu z pozycji siedzącej lub leżącej.
- **Rozpoznanie chorób niepowiązanych:** Ten lek może maskować objawy bólowe, które mogłyby pomóc w rozpoznaniu niektórych chorób. Należy pamiętać o poinformowaniu lekarza o przyjmowaniu tego leku.

#### **Dzieci i młodzież**

Lek Buvidal nie powinien być przyjmowany przez osoby w wieku poniżej 16 lat. Pacjenci nastoletni (w wieku 16-17 lat) mogą wymagać dokładniejszego monitorowania przez lekarza.

#### **Lek Buvidal a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą nasilać działania niepożądane leku Buvidal, a czasem wywoływać bardzo poważne reakcje.

#### Szczególnie ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- **benzodiazepiny** (stosowane w leczeniu stanów lękowych lub zaburzeń snu). Przyjęcie zbyt dużej dawki benzodiazepin jednocześnie z lekiem Buvidal może doprowadzić do zgonu ponieważ obydwie te leki mogą powodować znaczne spowolnienie i spłyconie oddechu (zahamowanie ośrodka oddechowego). Jeśli pacjent wymaga zastosowania benzodiazepin, lekarz przepisze mu właściwą dawkę.
- **gabapentynoidy (gabapentyna albo pregabalina)** (stosowane w leczeniu padaczki albo bólu neuropatycznego). Przyjęcie zbyt dużej dawki gabapentynoidu może doprowadzić do zgonu, ponieważ obydwie leki mogą powodować znaczne spowolnienie i spłyconie oddechu (zahamowanie ośrodka oddechowego). Należy stosować dawkę przepisaną przez lekarza.

- **alkohol albo leki zawierające alkohol.** Alkohol spożywany w czasie przyjmowania leku Buvidal może nasilać senność.
- **inne leki, które mogą powodować uczucie senności** stosowane w leczeniu takich chorób jak stany lękowe, bezsenność, drgawki/napady drgawkowe, zespoły bólowe. Przyjmowanie tych leków razem z lekiem Buvidal może spowalniać aktywność mózgu i osłabiać koncentrację oraz zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.  
Przykładowe leki mogące wywoływać uczucie senności lub osłabienie koncentracji:
  - inne leki opioidowe, takie jak metadon, niektóre leki przeciwbólowe oraz przeciwkaszłowe. Niektóre leki mogą także zwiększać ryzyko przedawkowania opioidów
  - leki przeciwdepresyjne (stosowane w leczeniu depresji);
  - leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym (stosowane w leczeniu reakcji alergicznych);
  - barbiturany (stosowane nasennie lub uspokajająco);
  - niektóre anksjolityki (stosowane w leczeniu stanów lękowych);
  - neuroleptyki (stosowane w leczeniu chorób psychicznych takich jak schizofrenia);
  - klonidyna (stosowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego);
- **opiodowe leki przeciwbólowe;** Przyjmowanie tych leków razem z lekiem Buvidal może zaburzać ich działanie i może zwiększać ryzyko przedawkowania.
- **naltrekson i nalmefen** (leki stosowane w leczeniu uzależnień) ponieważ może to uniemożliwić lecznicze działanie leku Buvidal. Tych leków nie wolno przyjmować w tym samym czasie, co lek Buvidal.
- **niektóre leki przeciwretrowirusowe** (stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV), takie jak rytonawir, nelfinawir albo indynawir, ponieważ mogą one nasilać działanie leku Buvidal;
- **niektóre leki przeciwgrzybicze** (do leczenia zakażeń grzybami), takie jak ketokonazol, itraconazol, ponieważ mogą one nasilać działanie leku Buvidal;
- **antybiotyki makrolidowe** (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), takie jak klarytromycyna i erytromycyna, ponieważ mogą one nasilać działanie leku Buvidal;
- **niektóre leki przeciwpadaczkowe** (stosowane w leczeniu padaczki) takie jak fenobarbital, karbamazepina i fenytoina, ponieważ mogą one nasilać działanie leku Buvidal;
- **ryfampicyna** (stosowana w leczeniu gruźlicy). Ryfampicyna może osłabiać działanie leku Buvidal.
- **inhibitory monoaminooksydazy** (stosowane w leczeniu depresji), takie jak fenelzyna, izokarboksazyd, iponiazyd i tranilycypamina, ponieważ mogą nasilać działanie leku Buvidal;

### Stosowanie leku Buvidal z alkoholem

Alkohol spożywany w czasie przyjmowania leku Buvidal może nasilać senność oraz zwiększać niebezpieczeństwo wystąpienia problemów z oddychaniem.

### Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Buvidal przez kobiety w ciąży nie są znane. Lekarz pomoże zdecydować, czy dalsze przyjmowanie tego leku w trakcie ciąży jest dobrym rozwiązaniem.

Przyjmowanie leku Buvidal w czasie ciąży, szczególnie na późnych jej etapach może powodować u noworodka objawy odstawienia, w tym problemy z oddychaniem. Objawy te mogą pojawić się od kilku godzin do kilku dni po urodzeniu.

Przed zastosowaniem leku Buvidal w okresie laktacji należy poradzić się lekarza, gdyż lek ten przenika do mleka ludzkiego.

### Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Buvidal może powodować senność. Zdarza się to częściej na początku leczenia oraz kiedy dawka jest zmieniana. Spożywanie alkoholu albo przyjmowanie innych leków usypiających może nasilać tego typu objawy. Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami, obsługiwać

maszyn ani wykonywać innych niebezpiecznych czynności zanim nie sprawdzi, w jaki sposób lek na niego wpływa.

### **Lek Buvidal zawiera alkohol.**

Lek Buvidal w dawkach o mocy 8 mg, 16 mg, 24 mg oraz 32 mg zawiera niewielkie ilości etanolu (alkoholu), poniżej 100 mg na dawkę.

### **3. Jak przyjmować lek Buvidal**

Lek Buvidal może być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny.

Lek Buvidal w dawkach o mocy 8 mg, 16 mg, 24 mg i 32 mg służy do podawania raz na tydzień. Lek Buvidal w dawkach o mocy 64 mg, 96 mg i 128 mg służy do podawania raz na miesiąc.

Lekarz ustali odpowiednią dawkę dla danego pacjenta. W trakcie leczenia, w zależności od reakcji pacjenta, lekarz może modyfikować dawkę.

#### Rozpoczęcie leczenia

Przed przyjęciem pierwszej dawki leku Buvidal objawy odstawienia powinny być wyraźnie widoczne. W przypadku uzależnienia od krótkodziałającego opioиду (np. morfiny albo heroiny) pierwszą dawkę leku Buvidal należy zażyć nie wcześniej niż 6 godzin po ostatnim przyjęciu opioიდów.

W przypadku uzależnienia od długodziałającego opioidu (np. metadonu), przed rozpoczęciem leczenia lekiem Buvidal należy zmniejszyć dawkę metadonu do poziomu poniżej 30 mg na dobę. Pierwszą dawkę leku Buvidal należy zażyć nie wcześniej niż 24 godziny po ostatnim przyjęciu metadonu.

Jeśli pacjent przyjmuje już buprenorfinę (tę samą substancję czynną, która występuje w leku Buvidal) w postaci podjęzykowej, zalecana dawka początkowa wynosi 16 mg, przy czym w pierwszym tygodniu leczenia można mu podać jedną bądź dwie dodatkowe dawki Buvidal 8 mg w odstępie co najmniej 1 dnia. Oznacza to, że docelowa dawka w ciągu pierwszego tygodnia leczenia to 24 mg albo 32 mg.

Jeśli pacjent nie przyjmował wcześniej buprenorfiny, najpierw zostanie mu podana buprenorfina w postaci podjęzykowej w dawce 4 mg a po godzinnej obserwacji - pierwsza dawka leku Buvidal.

Po zastosowaniu leku Buvidal do przyjmowania raz na tydzień można wdrożyć Buvidal do przyjmowania raz na miesiąc, jeśli lek taki jest odpowiedni dla pacjenta, oraz po ustabilizowaniu leczenia pacjentów w dawkach cotygodniowych (cztery tygodnie lub dłużej, jeśli jest to praktyczne).

Jeśli pacjent przyjmuje już buprenorfinę w postaci podjęzykowej, wdrożenie leku Buvidal może nastąpić następnego dnia po ostatnim przyjęciu leczenia. Lekarz przepisze właściwą dawkę początkową leku Buvidal, w zależności od przyjmowanej dawki buprenorfiny w postaci podjęzykowej.

#### Kontynuacja leczenia i dostosowywanie dawki

W przypadku kontynuacji leczenia lekiem Buvidal, lekarz może zmniejszać lub zwiększać przyjmowaną dawkę, w zależności od potrzeb pacjenta. Dozwolona jest zmiana leczenia z leku Buvidal do przyjmowania raz na tydzień na lek Buvidal do przyjmowania raz na miesiąc oraz z leku Buvidal do przyjmowania raz na miesiąc na lek Buvidal do przyjmowania raz na tydzień. Lekarz przepisze właściwą dawkę.

W przypadku ciągłego leczenia, pacjent może otrzymać jedną dodatkową dawkę leku Buvidal 8 mg w okresie pomiędzy podaniami leku do przyjmowania raz na tydzień albo raz na miesiąc, o ile lekarz uzna to za stosowne.

Maksymalna dawka na tydzień w przypadku cotygodniowego leczenia lekiem Buvidal wynosi 32 mg z dodatkową dawką wynoszącą 8 mg. Maksymalna dawka na miesiąc w przypadku comiesięcznego leczenia lekiem Buvidal wynosi 128 mg z dodatkową dawką wynoszącą 8 mg.

### Droga podania

Lek Buvidal jest przeznaczony do podawania podskórnego w pojedynczym wstrzyknięciu do któregoś z dozwolonych obszarów wstrzykiwania, czyli w pośladek, udo, brzuch albo ramię. Obszar podawania wstrzyknięć może być ten sam, ale dokładne miejsce wstrzyknięcia cotygodniowego lub comiesięcznego musi być za każdym razem zmieniane i nie może być takie samo przez co najmniej 8 tygodni.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki buprenorfiny**

W razie przyjęcia zbyt dużej dawki buprenorfiny pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem ponieważ może to skutkować znacznym spowolnieniem i spłyceniem oddychania, co może prowadzić do śmierci.

W razie przyjęcia zbyt dużej dawki buprenorfiny pacjent powinien niezwłocznie wezwać pogotowie ratunkowe, ponieważ przedawkowanie może wywołać poważne i zagrażające życiu problemy z oddychaniem. Do objawów przedawkowania należą: powolniejsze i słabsze niż zazwyczaj oddychanie, uczucie większej niż zazwyczaj senności, zwężenie źrenic. Uczucie zbliżającego się omdlenia, które może być oznaką niedociśnienia, nudności, wymioty i (lub) niewyraźna mowa.

### **Pominięcie przyjęcia leku Buvidal**

Bardzo ważne jest, aby zgłaszać się na wszystkie wizyty związane z podaniem leku Buvidal. W razie niestawienia się na wizytę, należy poprosić lekarza o wyznaczenie terminu podania kolejnej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Buvidal**

Nie należy odstawiać leczenia bez zgody lekarza prowadzącego. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać objawy odstawienia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Jeśli wystąpią poniższe działania niepożądane, należy niezwłocznie powiadomić swojego lekarza lub poszukać pilnej pomocy medycznej:**

- nagłe pojawienie się świszczącego oddechu, trudności z oddychaniem, obrzęk powiek, twarzy, języka, warg, gardła albo dłoni; pokrzywka lub świąd, zwłaszcza pokrywające całe ciało. Mogą to być objawy zagrażającej życiu reakcji alergicznej.
- powolniejsze i słabsze niż zazwyczaj oddychanie (zahamowanie ośrodka oddechowego);
- uczucie zbliżającego się omdlenia, które może być oznaką niedociśnienia.

Niezwłoczne poinformowanie lekarza jest również konieczne w razie wystąpienia takich działań niepożądanych jak:

- uczucie silnego zmęczenia, brak apetytu albo zażółcenie skóry lub gałek ocznych. Mogą to być objawy uszkodzenia wątroby.

### Inne działania niepożądane

*Działania niepożądane występujące bardzo często (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):*

- bezsenność (niezdolność do snu);
- ból głowy;
- nudności (mdłości);
- nadmierna potliwość, zespół odstawienny, ból;



*Działania niepożądane występujące często (mogące wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10):*

- zakażenie, grypa, ból gardła i trudności w przełykaniu, katar;
- obrzęk gruczołów (węzłów chłonnych);
- Nadwrażliwość
- Osłabienie łaknienia
- uczucie lęku, pobudzenie, depresja, odczuwanie wrogości, nerwowość, zaburzenia procesu myślowego, paranoja;
- senność, uczucie zawrotów głowy, migrena, uczucie pieczenia bądź mrowienia w dłoniach i stopach, omdlenie, wzmożone napięcie mięśniowe, zaburzenia mowy;
- nadmierne łzawienie oczu, zaburzony odruch rozszerzania albo zwężania źrenic (ciemnego fragmentu gałki ocznej);
- kołatanie serca;
- niedociśnienie;
- kaszel, zadyszka, ziewanie, astma, zapalenie oskrzeli;
- zaparcia, wymioty (zbieranie się na wymioty), ból brzucha, wzdęcie (wiatry), niestrawność, suchość w jamie ustnej, biegunka;
- wysypka, świąd, pokrzywka;
- ból stawów, ból pleców, ból mięśni, kurcze mięśni, ból szyi, ból kości;
- bolesne miesiączkowanie;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia np. ból, świąd, zaczerwienienie skóry, obrzęk oraz stwardnienie skóry, obrzęk kostek, stóp albo palców, osłabienie, złe samopoczucie, gorączka, dreszcze, zespół odstawienny u noworodka, ból w klatce piersiowej;
- nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych.

*Działania niepożądane występujące niezbyt często (mogące wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 100):*

- zakażenie skóry w miejscu podania wstrzyknięcia;
- uczucie zawrotów głowy lub wrażenie kręcenia się (zawroty pochodzenia błędnikowego).

*Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):*

- omamy, odczuwanie radości i ekscytacji (euforia);
- nieprawidłowe zaczerwienienie skóry;
- ból przy oddawaniu moczu bądź trudności w oddawaniu moczu.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Buvidal**

Lek Buvidal może być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny. Przyjmowanie produktu przez pacjentów w domu bądź też samodzielnie jest niedozwolone.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym albo na etykiecie strzykawki po napisie termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie albo cząsteczki stałe.

Lek Buvidal jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszystkie zużyte strzykawki należy wyrzucić.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Buvidal

- Substancją czynną leku Buvidal jest buprenorfina
- Pozostałe składniki to fosfatydylocholina sojowa, glicerolu dioleinian, etanol bezwodny (tylko w produkcie do podawania raz na tydzień) oraz N-metylopirolidon (tylko w produkcie do podawania raz na miesiąc).

### Dostępne są następujące strzykawki:

#### *Wstrzyknięcie raz na tydzień:*

- 8 mg: Ampułka-strzykawka zawierająca 0,16 ml roztworu zawiera 8 mg buprenorfiny
- 16 mg: Ampułka-strzykawka zawierająca 0,32 ml roztworu zawiera 16 mg buprenorfiny
- 24 mg: Ampułka-strzykawka zawierająca 0,48 ml roztworu zawiera 24 mg buprenorfiny
- 32 mg: Ampułka-strzykawka zawierająca 0,64 ml roztworu zawiera 32 mg buprenorfiny

#### *Wstrzyknięcie raz na miesiąc:*

- 64 mg: Ampułka-strzykawka zawierająca 0,18 ml roztworu zawiera 64 mg buprenorfiny
- 96 mg: Ampułka-strzykawka zawierająca 0,27 ml roztworu zawiera 96 mg buprenorfiny
- 128 mg: Ampułka-strzykawka zawierająca 0,36 ml roztworu zawiera 128 mg buprenorfiny

### Jak wygląda lek Buvidal i co zawiera opakowanie

Lek Buvidal ma postać roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Każda ampułko-strzykawka zawiera przezroczysty płyn barwy żółtawej lub żółtej.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

Ampułko-strzykawki zawierające 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg i 128 mg leku w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę z ogranicznikiem, igłę, osłonkę na igłę, urządzenie zabezpieczające i 1 tłok.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

Rechon Life Science AB  
Soldatorpsvägen 5  
216 13 Limhamn  
Szwecja

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

## Instrukcje użytkowania dla fachowego personelu medycznego

### Spis treści

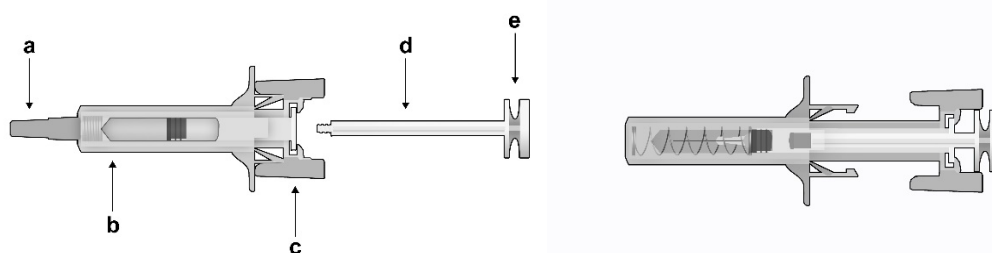
1. **Ważna informacja**
2. **Przed podaniem**
3. **Podanie**
4. **Wyrzucanie strzykawki**

#### 1. **Ważna informacja**

- Produkt należy wstrzykiwać w tkankę podskórną. Produktu nie wolno używać w przypadku uszkodzenia strzykawki z systemem zabezpieczającym bądź opakowania.
- Osłonka na igłę, w którą zaopatrzona jest strzykawka z systemem zabezpieczającym, może zawierać lateks, który u osób wrażliwych na tę substancję może wywoływać reakcje alergiczne.
- Podczas użytkowania strzykawki z systemem zabezpieczającym należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zakłucia. Strzykawka z systemem zabezpieczającym jest zaopatrzona w urządzenie zabezpieczające igłę, uruchamiające się po podaniu wstrzyknięcia. System zabezpieczający igłę pozwala uniknąć zranienia się igłą.
- Nie wolno zdejmować osłonki ze strzykawki z systemem zabezpieczającym, dopóki nie jest się gotowym do wykonania iniekcji. Po zdjęciu osłonki, w żadnym wypadku nie wolno próbować nałożyć jej z powrotem na igłę.
- Zużyta strzykawkę z systemem zabezpieczającym należy od razu po użyciu wyrzucić. Nie wolno używać strzykawki z systemem zabezpieczającym ponownie.

#### 2. **Przed podaniem**

##### Elementy budowy strzykawki z systemem zabezpieczającym



**Rycina 1: Strzykawka z systemem zabezpieczającym: Przed użyciem**

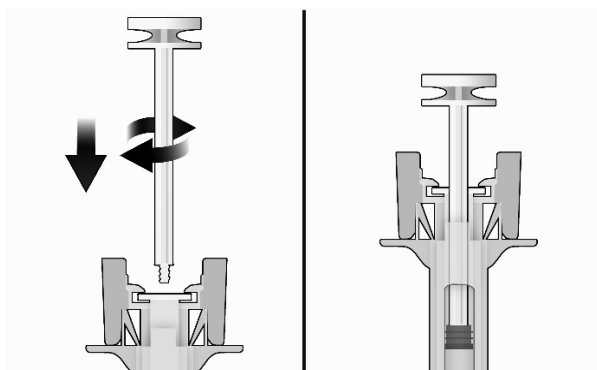
- a) Osłonka na igłę
- b) Korpus strzykawki
- c) Klipsy uruchamiające osłonę igły
- d) Tłok,
- e) Główka tłoka

**Strzykawka z systemem zabezpieczającym: Po użyciu (Z uaktywnionym mechanizmem zabezpieczającym igłę)**

**Proszę zauważyć, że w przypadku wstrzyknięć najmniejszej objętości roztworu, jest on ledwo widzialny w okienku podglądu, ponieważ sprężynka urządzenia zabezpieczającego „zasłania” część szklanego cylindra znajdującą się bezpośrednio przy igłę.**

### 3. Podanie

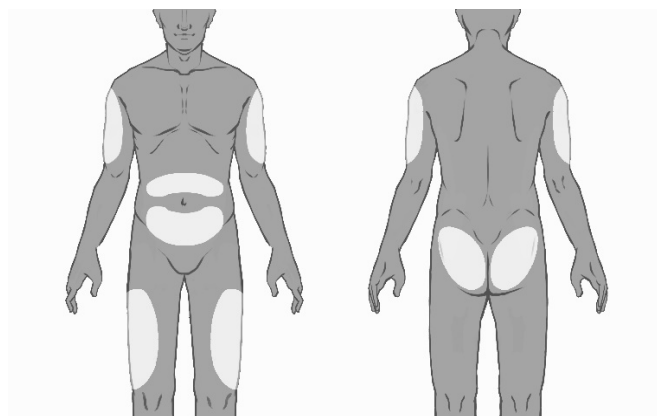
- Wyjąć strzykawkę z pudełka kartonowego: chwycić strzykawkę za jej korpus.
- Trzymając strzykawkę za osłonkę igły, włożyć tłok do ogranicznika powoli przekręcając go zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rycina 2).



Rycina 2 Przed

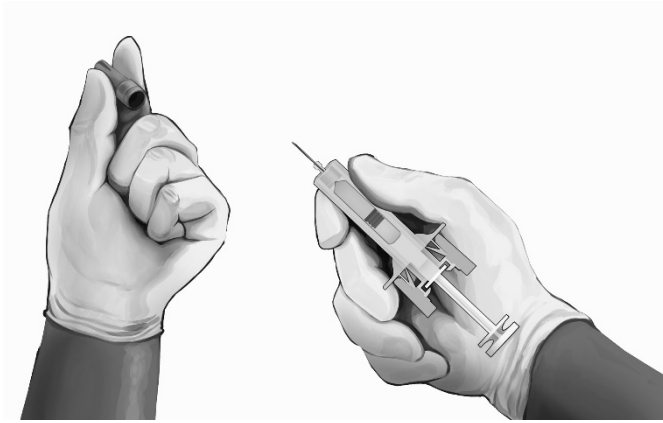
Po

- Dokładnie sprawdzić strzykawkę z systemem zabezpieczającym:
  - Nie wolno używać strzykawki z systemem zabezpieczającym po upływie terminu ważności podanym na pudełku kartonowym albo na etykiecie strzykawki.
  - Obecność małego pęcherzyka powietrza w strzykawce jest zjawiskiem normalnym.
  - Płyn powinien być przezroczysty. Nie wolno używać strzykawki z systemem zabezpieczającym, jeśli płyn jest zmętniały albo są w nim cząsteczki stałe.
- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać rotacyjnie, wybierając pomiędzy pośladkami, udem, brzuchem albo ramieniem (patrz Rycina 3) i nie podawać wstrzyknięć ponownie w to samo miejsce zanim upłynie co najmniej 8 tygodni. Należy unikać podawania wstrzyknięć na wysokości pasa albo mniej niż 5 cm od pępka.



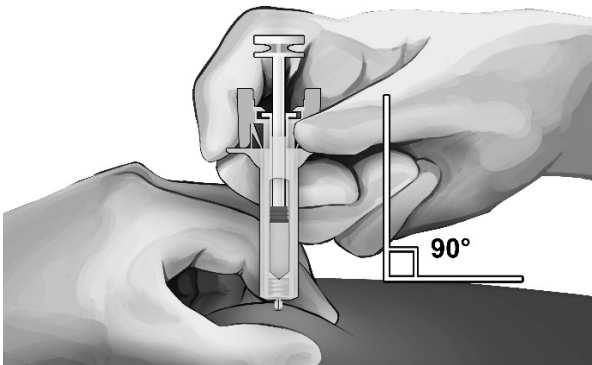
Rycina 3

- Nałożyć rękawiczki i oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem (nie jest dołączony do opakowania) wykonując nim okrężne ruchy. Nie dotykać ponownie tego miejsca przed wykonaniem iniekcji.
- Trzymając strzykawkę z systemem zabezpieczającym za jej korpus, tak jak pokazano (patrz Rycina 4), powoli ściągnąć osłonkę igły. Od razu należy ją wyrzucić (w żadnym wypadku nie wolno usiłować nałożyć jej ponownie na igłę). Na końcu igły może być widoczna kropla płynu. Jest to normalne zjawisko.



**Rycina 4**

- Chwycić skórę w miejscu wstrzyknięcia i przytrzymać jej fałd między kciukiem i palcem wskazującym, jak pokazano (patrz Rycina 5).
- Przytrzymując strzykawkę z systemem zabezpieczającym w sposób pokazany na rysunku, płynnym ruchem wbić igłę pod kątem mniej więcej  $90^\circ$  (patrz Rycina 5). Wprowadzić igłę na całą jej długość.



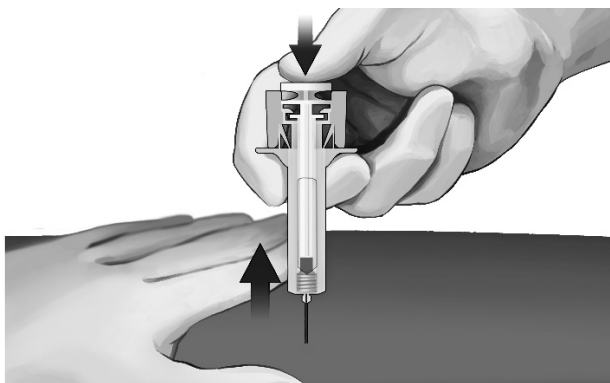
**Rycina 5**

- Przytrzymując strzykawkę w sposób pokazany na rysunku (patrz Rycina 6), wstrzyknąć cały roztwór powoli wciskając tłok do momentu, gdy główka tłoka znajdzie się całkowicie pomiędzy klipsami uruchamiającymi osłonę igły.



**Rycina 6**

- Delikatnie wyciągnąć igłę ze skóry. Zaleca się, aby podczas delikatnego wyciągania igły z miejsca wstrzyknięcia tłok strzykawki był całkowicie wciśnięty (patrz Rycina 7).



**Rycina 7**

- Od razu po wyciągnięciu całej igły ze skóry, powoli zdjąć kciuk z tłoka i poczekać, aż system zabezpieczający strzykawki automatycznie zasłoni odkrytą igłę (patrz Rycina 8). W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi, w razie konieczności należy ją wytrzeć bawełnianym wacikiem albo gazą.



**Rycina 8**

#### **4. Wyrzucanie strzykawki**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.