

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Buvidal 8 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
Buvidal 16 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
Buvidal 24 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
Buvidal 32 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

### 8 mg, raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8 mg buprenorfina.

### 16 mg, raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 16 mg buprenorfina.

### 24 mg, raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 24 mg buprenorfina.

### 32 mg, raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 32 mg buprenorfina.

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Jakosti 8 mg, 16 mg, 24 mg in 32 mg vsebujejo majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.  
Rumenkasta do rumena bistra tekočina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje odvisnosti od opioidov v okviru medicinskega, socialnega in psihološkega zdravljenja.  
Zdravljenje je namenjeno odraslim in mladostnikom, starejšim od 16 let.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Buvidal lahko dajejo samo zdravstveni delavci. Pri predpisovanju in izdajanju buprenorfina je treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe, kot so na primer obiski bolnikov z namenom kliničnega spremljanja glede na potrebe bolnika. Jemanje zdravila domov ali bolnikovo samoinjiciranje zdravila nista dopustna.

### Previdnostni ukrepi pred začetkom zdravljenja

Za preprečitev simptomov hitre odtegnitve je treba zdravljenje z zdravilom Buvidal začeti, ko so opazni objektivni in jasni znaki blage do zmerne odtegnitve (glejte poglavje 4.4). Oceniti je treba vrsto opioidne odvisnosti (tj. dolgotrajno ali kratkotrajno delujoči opioid), čas od zadnje uporabe opioidov in stopnjo odvisnosti od opioidov.

- Bolnikom, ki uživajo heroin ali kratkotrajno delujoče opioide, je treba začetni odmerek zdravila Buvidal vbrizgati najmanj 6 ur po zadnji uporabi opioida.
- Pri bolnikih, ki prejemajo metadon, je treba odmerek metadona pred začetkom zdravljenja z zdravilom Buvidal zmanjšati na največ 30 mg/dnevno, zdravilo Buvidal pa je treba vbrizgati vsaj 24 ur po zadnjem bolnikovem odmerku metadona. Zdravilo Buvidal lahko pri bolnikih, ki so odvisni od metadona, sproži simptome odtegnitve.

### Odmerjanje

#### *Začetek zdravljenja pri bolnikih, ki še ne dobivajo buprenorfina*

Bolniki, ki predhodno niso bili izpostavljeni buprenorfinu, prejmejo 4 mg buprenorfina pod jezik, nato pa jih je treba pred prvim tedenskim odmerkom zdravila Buvidal eno uro opazovati zaradi potrditve tolerance na buprenorfin.

Priporočeni začetni odmerek zdravila Buvidal je 16 mg z enim ali dvema dodatnima odmerkoma po 8 mg v presledku najmanj enega dneva, da v prvem tednu zdravljenja dosežemo ciljni odmerek 24 mg ali 32 mg. Priporočeni odmerek za drugi teden zdravljenja je enak skupnemu prejetemu odmerku v začetnem tednu.

Po začetku zdravljenja s tedenskimi odmerki zdravila Buvidal je mogoče začeti zdravljenje z mesečnimi odmerki zdravila Buvidal v skladu s preglednico 2 za pretvorbo odmerkov in šele, ko so bolniki stabilizirani na tedenskem zdravljenju (štiri ali več tednov, kadar je to izvedljivo).

#### *Prehod s podjezičnih tablet buprenorfina na zdravilo Buvidal*

Bolniki, ki smo jih zdravili s podjezičnimi tabletami buprenorfina, lahko neposredno preidejo na tedenski ali mesečni odmerek zdravila Buvidal s pričetkom na dan po zadnjem dnevnem odmerku podjezične tablete buprenorfina v skladu s priporočili za odmerjanje iz preglednice 1. V obdobju odmerjanja po prehodu je priporočljivo natančnejše spremljanje bolnikov.

<b>Preglednica 1. Konvencionalni dnevni podjezični odmerki buprenorfina in priporočeni pripadajoči tedenski in mesečni odmerki zdravila Buvidal</b>		
<b>Dnevni podjezični odmerek buprenorfina</b>	<b>Tedenski odmerek zdravila Buvidal</b>	<b>Mesečni odmerek zdravila Buvidal</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

Odmerek buprenorfina v mg se lahko pri različnih podjezičnih tabletah razlikuje, zato je to treba upoštevati za vsako zdravilo posebej. Farmakokinetične lastnosti zdravila Buvidal so opisane v poglavju 5.2.

#### *Vzdrževalno zdravljenje in prilagajanje odmerka*

Zdravilo Buvidal je mogoče dajati tedensko ali mesečno. Odmerke je mogoče povečati ali zmanjšati, bolnik pa lahko prehaja med tedenskim in mesečnim zdravljenjem glede na njegove potrebe in klinično presojo lečečega zdravnika, v skladu s priporočili iz preglednice 2. Po prehodu bo bolnike morda treba natančnejše spremljati. Ocene dolgoročnega zdravljenja temeljijo na podatkih za 48 tednov.

<b>Preglednica 2. Priporočene pretvorbe odmerkov pri prehodu s tedenskega na mesečno odmerjanje ali z mesečnega na tedensko odmerjanje</b>	
<b>Tedenski odmerek zdravila Buvidal</b>	<b>Mesečni odmerek zdravila Buvidal</b>
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

#### *Dodatno odmerjanje*

Med rednimi tedenskimi in mesečnimi odmerki je ob izrednem obisku dopustno vbrizgati največ en dodatni odmerek 8 mg zdravila Buvidal, glede na trenutne potrebe posameznega bolnika. Največji odmerek na teden za bolnike, ki so na tedenskem zdravljenju z zdravilom Buvidal, je 32 mg z dodatnim odmerkom 8 mg. Največji odmerek na mesec za bolnike, ki so na mesečnem zdravljenju z zdravilom Buvidal, je 128 mg z dodatnim odmerkom 8 mg.

#### *Izpuščeni odmerki*

Da bi se izognili izpuščenim odmerkom, je mogoče tedenski odmerek vbrizgati do dva dni pred ali po načrtovanem odmerku, mesečni odmerek pa je mogoče vbrizgati do en teden pred ali po načrtovanem mesečnem odmerku.

Po izpuščenem odmerku je treba naslednji odmerek vbrizgati čim prej.

#### *Prekinitev zdravljenja*

Pri prekinitvi zdravljenja z zdravilom Buvidal je treba upoštevati njegovo podaljšano sproščanje in morebitne simptome odtegnitve pri bolniku (glejte poglavje 4.4). Če bolnik preide na zdravljenje s podjezičnimi tabletami buprenorfina, je to treba storiti en teden po zadnjem tedenskem odmerku ali en mesec po zadnjem mesečnem odmerku zdravila Buvidal, ob upoštevanju priporočil iz preglednice 1.

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Varnost in učinkovitost buprenorfina pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Na splošno je priporočeno odmerjanje pri starejših bolnikih z normalno ledvično funkcijo enako kot pri mlajših odraslih bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Ker imajo lahko starejši bolniki zmanjšano ledvično/jetno funkcijo, bo odmerek morda treba prilagoditi (glejte spodnji poglavji Okvara jeter in Okvara ledvic).

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba buprenorfin uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba buprenorfina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

##### *Okvara ledvic*

Spreminjanje odmerka buprenorfina pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se priporoča previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost buprenorfina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4). Podatki niso na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo Buvidal je namenjeno samo za subkutano uporabo. Injicirati ga je treba počasi in v celoti v subkutano tkivo različnih delov telesa (zadnjico, stegna, trebuh ali nadlakti), če je na njih dovolj subkutanega tkiva. Na vsakem delu telesa je lahko več mest injiciranja. Mesta injiciranja je treba menjavati za tedensko in mesečno injiciranje. Pred ponovnim odmerjanjem tedenskega odmerka na

prejšnjem mestu injiciranja je treba zagotoviti najmanj osem tedenski presledek. Ni kliničnih podatkov, ki bi podprli ponovno injiciranje mesečnega odmerka na isto mesto. Malo verjetno je, da bi to predstavljalo tveganje za varnost. Odločitev za ponovno injiciranje na isto mesto je tako odvisna od klinične presoje lečečega zdravnika. Celoten odmerek je treba vbrizgati naenkrat in ga ni dovoljeno razdeliti. Odmerka ni dovoljeno vbrizgati intravaskularno (intravensko), intramuskularno ali intradermalno (v kožo) (glejte poglavje 4.4). Za navodila o načinu uporabe glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda respiratorna insuficienca

Huda okvara jeter

Akutni alkoholizem ali *delirium tremens*

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Uporaba

Paziti je treba, da ne pride od nenamernega injiciranja zdravila Bupival. Odmerka ni dovoljeno vbrizgati intravaskularno (intravensko), intramuskularno ali intradermalno.

Intravaskularno, npr. intravensko injiciranje bi predstavljalo nevarnost hude poškodbe, saj zdravilo Bupival ob stiku s telesnimi tekočinami tvori trdno obliko, ki bi lahko povzročila poškodbo ali zaporo krvne žile oziroma tromboembolijo.

Pri predpisovanju in izdajanju buprenorfina je treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe za manjše tveganje napačne uporabe, zlorabe in preusmeritve uporabe. Lečeči zdravnik mora zdravilo Bupival injicirati neposredno bolniku. Jemanje zdravila domov ali bolnikovo samoinjiciranje zdravila nista dopustna. Med zdravljenjem je treba spremljati vsak poskus zmanjšanja zaloga.

#### Značilnosti podaljšanega sproščanja

Med zdravljenjem, vključno z začetkom in prekinitvijo dajanja zdravila, je treba upoštevati značilnosti podaljšanega sproščanja zdravila. Spremljati je treba zlasti bolnike, ki sočasno prejemajo druga zdravila in/ali imajo še druge bolezni, glede znakov in simptomov toksičnosti, prevelikega odmerjanja ali odtegnitve zaradi povišanih ali znižanih ravni buprenorfina.

Za farmakokinetične lastnosti glejte poglavje 5.2, za prekinitve zdravljenja pa poglavje 4.2.

#### Respiratorna depresija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z buprenorfinom, so poročali o številnih primerih smrti zaradi respiratorne depresije, zlasti pri uporabi buprenorfina v kombinaciji z benzodiazepini (glejte poglavje 4.5) ali kadar buprenorfin ni bil uporabljen v skladu z navodili za predpisovanje. O smrtnih primerih so poročali tudi v povezavi s sočasnim dajanjem buprenorfina in drugih depresivov, kot so alkohol, gabapentinoidi (kot sta pregabalin in gabapentin (glejte poglavje 4.5) ali drugi opioidi.

Buprenorfin je treba pri bolnikih z respiratorno insuficienco (npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo, astmo, pljučnim srcem, zmanjšanim respiratornim rezervnim volumnom, hipoksijo, hiperkapnijo, obstoječo respiratorno depresijo ali kifoskoliozo) uporabljati previdno.

Če bi buprenorfin nenamerno ali namenoma zaužili otroci ali druge osebe, ki niso odvisniki, bi lahko to povzročilo resno in potencialno smrtno respiratorno depresijo.

## Depresija osrednjega živčnega sistema

Buprenorfin lahko povzroča zaspanost, zlasti pri jemanju skupaj z alkoholom ali depresivi osrednjega živčnega sistema, kot so benzodiazepini, pomirjevala, uspavala, gabapentinoidi ali hipnotiki (glejte poglavji 4.5 in 4.7).

## Odvisnost

Buprenorfin je delni agonist mu-opiatnega receptorja, tako da kronično dajanje lahko povzroči opioidno odvisnost.

## Hepatitis in hepatični dogodki

Pred začetkom zdravljenja se priporoča, da izvedete izhodiščne preiskave delovanja jeter in dokumentirate stanje okuženosti z virusnim hepatitisom. Pri bolnikih, ki so pozitivni na virusni hepatitis in se sočasno zdravijo z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5), in/ali pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter obstaja večje tveganje za poškodbo jeter. Priporoča se redno spremljanje delovanja jeter.

Pri bolnikih, zasvojenih z opiodi, so tako v kliničnih preskušanjih kot v poročilih o neželenih učinkih po začetku trženja zdravila poročali o primerih akutne poškodbe jeter pri jemanju zdravil z vsebnostjo buprenorfina. Spekter nenormalnih izvidov se giblje od prehodnega asimptomatskega zvišanja jetrnih transaminaz do citolitičnega hepatitisa, odpovedi jeter, jetrne nekroze, hepatorenalnega sindroma, hepatične encefalopatije in smrti. V mnogih primerih lahko k temu prispevajo že obstoječe nenormalnosti jetrnih encimov, genetska bolezen, okužba z virusom hepatitisa B ali C, zloraba alkohola, anoreksija, sočasna uporaba drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil in sočasna uporaba zdravil za injiciranje, bodisi kot vzročni ali kot dodatni dejavnik. Te osnovne dejavnike je treba upoštevati pred predpisovanjem buprenorfina in med zdravljenjem. Če sumite na jetrni dogodek, je potrebno nadaljnje biološko in etiološko ovrednotenje. Glede na ugotovitve je mogoče zdravljenje z zdravilom Buvidal prekiniti. Morda bo potrebno spremljanje tudi po tedenskem in mesečnem zdravljenju. Če se zdravljenje nadaljuje, je treba pozorno spremljati delovanje jeter.

## Povzročitev sindroma opioidne odtegnitve

Ob začetku zdravljenja z buprenorfinom je treba poznati profil delnega agonista buprenorfina. Pri bolnikih, odvisnih od opiodov, zdravila z buprenorfinom hitro povzročijo odtegnitvene simptome, če jih damo, še preden so popustili učinki agonista, ki izhajajo iz nedavne uporabe ali zlorabe opiodov. Za preprečitev odtegnitvenih simptomov morate uvajanje zdravljenja izvajati, ko so opazni objektivni znaki in simptomi blage do zmerne odtegnitve (glejte poglavje 4.2). Prekinitev zdravljenja lahko povzroči odtegnitveni sindrom, ki se lahko pojavi z zamikom.

## Okvara jeter

Buprenorfin se izdatno presnavlja v jetrih. Bolnike z zmerno okvaro jeter je treba spremljati glede znakov in simptomov odtegnitvenega sindroma, toksičnosti ali prekomernega odmerjanja opiodov zaradi povečane ravni buprenorfina. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba buprenorfin uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Med zdravljenjem je treba redno spremljati delovanje jeter. Uporaba buprenorfina je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

## Okvara ledvic

Pri bolnikih z odpovedjo ledvic se presnovki buprenorfina kopičijo. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se priporoča previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Podaljšanje intervala QT

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Buvidal z drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QT in pri bolnikih z anamnezo sindroma dolgega intervala QT ali drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT.

### Obvladovanje akutne bolečine

Za obvladovanje akutne bolečine med stalno uporabo zdravila Buvidal bo morda potrebna kombinirana uporaba opioidov z visoko afiniteto mu-opioidnega receptorja (npr. fentanila), neopioidnih analgetikov in lokalne anestezije. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Buvidal, lahko titracija oralnega ali intravenskega kratkotrajno delujočega opioida proti bolečinam (morfinu s takojšnjim sproščanjem, oksikodona ali fentanila) zaradi želenega analgetičnega učinka zahteva višje odmerke. Med zdravljenjem je treba bolnike opazovati.

### Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Varnost in učinkovitost buprenorfina pri otrocih, mlajših od 16 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2). Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi pri mladostnikih (starih 16 ali 17 let) je treba med zdravljenjem bolnike v tej starostni skupini spremljati bolj natančno.

### Skupinski učinki

Opioidi lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo.

Opioidi lahko povečajo tlak cerebrospinalne tekočine, kar lahko povzroči epileptične napade. Zato jih je treba pri bolnikih s poškodbami glave, intrakranialnimi lezijami, drugimi stanji, ki lahko privedejo do povečanja tlaka cerebrospinalne tekočine, ali pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov uporabljati previdno.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih s hipotenzijo, hipertrofijo prostate ali uretralno stenozo je potrebna previdnost.

Mioza zaradi opioidov, spremembe v stopnji zavesti ali spremembe v občutenju bolečine kot simptom boleznih lahko vplivajo na oceno bolnika ali otežijo diagnozo oziroma zakrijejo klinični potek sočasne bolezni.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih z miksedemom, hipotiroidizmom ali adrenokortikalno insuficienco (na primer Addisonovo boleznijo) je potrebna previdnost.

Opioidi dokazano povečujejo intraholedohalni tlak, zato jih je treba pri bolnikih z nepravilnim delovanjem biliarnega trakta uporabljati previdno.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Za zdravilo Buvidal študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Buprenorfin je treba uporabljati previdno pri sočasnem dajanju z:

- Benzodiazepini: ta kombinacija lahko povzroči smrt zaradi respiratorne depresije centralnega izvora. Zato je treba odmerke natančno spremljati in se izogniti tej kombinaciji v primerih, ko obstaja tveganje za napačno uporabo. Bolnike je treba opozoriti, da je uporaba nepredpisanih benzodiazepinov na lastno pest med jemanjem tega zdravila izjemno nevarna in da je uporaba benzodiazepinov sočasno s tem zdravilom dovoljena samo v skladu z navodili njihovega zdravnika (glejte poglavje 4.4).
- Gabapentinoidi: ta kombinacija lahko povzroči smrt zaradi respiratorne depresije. Zato je treba odmerke natančno spremljati in se izogniti tej kombinaciji v primerih, ko obstaja tveganje za

napačno uporabo. Bolnike je treba opozoriti, da je uporaba gabapentinoidov (kot sta pregabalin in gabapentin) sočasno s tem zdravilom dovoljena samo v skladu z navodili njihovega zdravnika (glejte poglavje 4.4).

- Alkoholnimi pijačami ali zdravili, ki vsebujejo alkohol, saj alkohol okrepi sedativni učinek buprenorfina (glejte poglavje 4.7).
- Drugimi depresivi osrednjega živčnega sistema: drugimi derivati opioidov (npr. metadonom, analgetiki in antitusiki), določenimi antidepresivi, sedativnimi antagonisti receptorja  $H_1$ , barbiturati, anksiolitiki, ki niso benzodiazepini, antipsihotiki, klonidinom in sorodnimi učinkovinami. Te kombinacije povečajo depresijo osrednjega živčnega sistema. Zaradi zmanjšane pozornosti lahko postaneta nevarna tudi vožnja ali upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.7).
- Opioidnimi analgetiki: pri bolnikih, ki jemljejo buprenorfin in prejemajo polne opioidne agoniste, je težko doseči zadostno analgezijo. Posledično obstaja možnost prevelikega odmerjanja polnih agonistov, zlasti če želimo premagati delne agonistične učinke buprenorfina ali kadar plazemske koncentracije buprenorfina upadajo (glejte poglavje 4.4).
- Naltreksonom in nalmefenom: to sta opioidna antagonista, ki lahko blokirata farmakološke učinke buprenorfina. Naltrekson lahko pri bolnikih, odvisnih od opioidov, ki se trenutno zdravijo z buprenorfinom, nenadoma sproži dolgotrajne in intenzivne simptome odtegnitve od opioidov. Pri bolnikih, ki se trenutno zdravijo z naltreksonom, lahko ta blokira načrtovane terapevtske učinke buprenorfina.
- Predvsem zaviralec CYP3A4 presnavlja buprenorfin v norbuprenorfin. Učinkov izpostavljenosti buprenorfinu pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Buvidal, niso preučevali. Medsebojno delovanje s sočasno prejetimi induktorji ali zaviralci je bila dokazana v študijah transmukozalnega in transdermalnega buprenorfina. Buprenorfin se s pomočjo UGT1A1 presnavlja tudi v buprenorfin-3 $\beta$ -glukuronid.
  - Zaviralci CYP3A4 lahko zavrejo presnovo buprenorfina, kar povzroči povečanje vrednosti  $C_{max}$  in AUC za buprenorfin in norbuprenorfin. Zdravilo Buvidal se izogne učinkom prvega prehoda in zaviralci CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze, kot so ritonavir, nelfinavir ali indinavir, oziroma azolski antimikotiki, kot sta ketokonazol ali itrakonazol, ali makrolidni antibiotiki) naj bi po pričakovanjih imeli manj vpliva na presnovo buprenorfina pri sočasni uporabi z zdravilom Buvidal v primerjavi s sočasno uporabljenimi podjezičnimi tabletami buprenorfina. Bolnike bo ob prehodu s podjezičnih tablet buprenorfina na zdravilo Buvidal morda treba spremljati za zagotovitev ustrezne ravni buprenorfina v plazmi.

Bolnike, ki že prejemajo zdravilo Buvidal in se začnejo zdraviti z zaviralci CYP3A4, je treba zdraviti s tedenskim odmerkom zdravila Buvidal in spremljati glede znakov in simptomov pretiranega zdravljenja. Po drugi strani pa je treba bolnika, ki sočasno prejema zdravilo Buvidal in zaviralec CYP3A4 ter prekine zdravljenje z zaviralcem CYP3A4, spremljati glede znakov in simptomov odtegnitve.
  - Induktorji CYP3A4 lahko sprožijo presnovo buprenorfina, kar povzroči zmanjšanje vrednosti buprenorfina. Zdravilo Buvidal se izogne učinkom prvega prehoda in induktorji CYP3A4 (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin ali rifampicin) naj bi po pričakovanjih imeli manj vpliva na presnovo buprenorfina pri sočasni uporabi z zdravilom Buvidal v primerjavi s sočasno uporabljenimi podjezičnimi tabletami buprenorfina. Bolnike bo ob prehodu s podjezičnih tablet buprenorfina na zdravilo Buvidal morda treba spremljati za zagotovitev ustrezne ravni buprenorfina v plazmi.

Bolnike, ki že prejemajo zdravilo Buvidal in se začnejo zdraviti z induktorji CYP3A4, je treba zdraviti s tedenskim odmerkom zdravila Buvidal in spremljati glede znakov in simptomov odtegnitve. Po drugi strani pa je treba bolnika, ki sočasno prejema zdravilo Buvidal in induktor CYP3A4 ter prekine zdravljenje z induktorjem CYP3A4, spremljati glede znakov in simptomov pretiranega zdravljenja.
  - Zaviralci UGT1A1 lahko vplivajo na sistemsko izpostavljenost buprenorfinu.
- Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): Na podlagi izkušenj z morfijem je možno povečanje učinkov opioidov.



## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov o uporabi buprenorfina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Buprenorfin se lahko med nosečnostjo uporablja le, če potencialne koristi pretehtajo potencialno tveganje za plod.

Proti koncu nosečnosti lahko buprenorfin povzroči respiratorno depresijo pri novorojenčku celo po kratkem času dajanja. Dolgotrajna uporaba buprenorfina v zadnjem tromesečju nosečnosti lahko povzroči odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (npr. hipertonijo, neonatalni tremor, neonatalno agitacijo, mioklonus ali konvulzije). Sindrom se na splošno pojavi z zamikom več ur do več dni po rojstvu.

Zaradi dolgega razpolovnega časa buprenorfina je treba razmisliti o nekajdnevnem spremljanju novorojenčka po rojstvu, da se pri njem prepreči tveganje respiratorne depresije ali odtegnitvenega sindroma.

### Dojenje

Buprenorfin in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko, zato je treba biti previden pri uporabi zdravila Buvidal med dojenjem.

### Plodnost

Podatkov o učinkih buprenorfina na plodnosti pri ljudeh ni oziroma so omejeni. Vpliv buprenorfina na plodnost pri živalih ni bil dokazan (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Buprenorfin ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, če se ga daje bolnikom, ki so odvisni od opioidov. Buprenorfin lahko povzroča zaspanost, omotico ali oteženo razmišljanje, zlasti med uvajanjem zdravljenja in v obdobju prilagajanja odmerkov. Če se zdravilo jemlje skupaj z alkoholom ali depresivi osrednjega živčnega sistema, bo učinek verjetno bolj izrazit (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolnika je treba opozoriti, naj ne vozi ali upravlja nevarnih strojev, medtem ko jemlje to zdravilo, dokler ni znano, kako zdravilo nanj vpliva. Lečeči zdravnik naj posamezniku izda ustrezna priporočila.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri buprenorfinu, so glavobol, navzeja, hiperhidroza, nespečnost, odtegnitveni sindrom in bolečine.

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 3 so navedeni neželeni učinki za buprenorfin, vključno z zdravilom Buvidal. Uporabljeni so naslednji izrazi in pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Preglednica 3. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih</b>				
<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		okužba gripa faringitis rinitis	celulitis na mestu injiciranja	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		limfadenopatija		
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		preobčutljivost		
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zmanjšan tek		
<b>Psihiatrične motnje</b>	nespečnost	anksioznost razburjenost depresija sovražnost živčnost neobičajne misli paranoja odvisnost od zdravila		halucinacije evforično razpoloženje
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	somnolenca omotica migrena parestezija sinkopa tremor hipertonija motnje govora		
<b>Očesne bolezni</b>		motnje solznih žlez midriaza mioza		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			vrtočlavičica	
<b>Srčne bolezni</b>		palpitacije		
<b>Žilne bolezni</b>		vazodilatacija hipotenzija		
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		kašelj dispneja zehanje astma bronhitis		
<b>Bolezni prebavil</b>	navzeja	zaprto bruhanje bolečine v trebuhu napihjenost dispepsija suha usta driska bolezni prebavil		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			zvišana vrednost alanin aminotransferaze zvišana vrednost aspartat aminotransferaze zvišana vrednost jetrnih encimov	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj pruritus	makularni izpuščaj	eritem

<b>Preglednica 3. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih</b>				
<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
		urtikarija		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		artralgija bolečine v hrbtu mialgija mišični krči bolečine v vratu bolečine v kosteh		
<b>Bolezni sečil</b>				zastajanje urina
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>		dismenoreja		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	hiperhidroza sindrom odtegnitve zdravila bolečine	bolečina na mestu injiciranja pruritus na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja oteklina na mestu injiciranja reakcija na mestu injiciranja induracija na mestu injiciranja masa na mestu injiciranja periferni edem astenija slabo počutje pireksija mrzlica sindrom odtegnitve pri novorojenčku bolečina v prsih	vnetje na mestu injiciranja podplutba na mestu injiciranja urtikarija na mestu injiciranja	
<b>Preiskave</b>		odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije		
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>			omotica pri posegih	

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Reakcija na mestu injiciranja*

V dvojno slepi študiji učinkovitosti faze 3 so v skupini, ki se je zdravila z zdravilom Buvidal, neželene učinke na mestu injiciranja opazili pri 36 (16,9 %) od 213 bolnikov (5 % danih injekcij). Med pogostimi neželeni učinki so bili bolečina na mestu injiciranja (8,9 %), pruritus na mestu injiciranja (6,1 %) in eritem na mestu injiciranja (4,7 %). Vse reakcije na mestu injiciranja so bile blage ali zmerne, večina dogodkov pa je bila prehodne narave.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da nacionalnem centru za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#), poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

Respiratorna depresija kot posledica depresije osrednjega živčnega sistema je primarni simptom, ki zahteva ukrepanje v primeru prevelikega odmerka buprenorfina, saj lahko povzroči dihalni zastoj in smrt. Znaki prevelikega odmerjanja lahko vključujejo tudi prekomerno znojenje, somnolenco, ambliopijo, miozo, hipotenzijo, navzejo, bruhanje in/ali motnje govora.

### Zdravljenje

Uvesti je treba splošne podporne ukrepe, ki vključujejo pozorno spremljanje dihanja in srčnega utripa bolnika. Uvesti je treba simptomatsko zdravljenje respiratorne depresije v skladu s standardnimi ukrepi intenzivne nege. Zagotoviti morate prehodnost dihalnih poti in asistirano ali nadzorovano ventilacijo. Bolnika je treba prenesti v okolje, kjer so na voljo vsi pripomočki za oživljanje. Če bolnik bruha, je treba paziti, da izbljuvka ne vdihne. Uporaba opioidnih antagonistov (tj. naloksona) se priporoča kljub njihovem skromnemu učinku, ki ga lahko imajo na nevtralizacijo z buprenorfinom izzvanih respiratornih simptomov v primerjavi z njegovimi učinki na polne agoniste opioidov.

Pri določitvi trajanja zdravljenja, potrebnega za nevtralizacijo učinkov prevelikega odmerjanja, je treba upoštevati dolgotrajnost delovanja buprenorfina in podaljšano sproščanje zdravila Buvidal (glejte poglavje 4.4). Nalokson se lahko izloči hitreje kot buprenorfin, zato se lahko znova pojavijo predhodno nadzorovani simptomi prevelikega odmerjanja buprenorfina.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za zdravljenje zasvojenosti z opioidi, oznaka ATC: N07BC01

### Mehanizem delovanja

Buprenorfin je delni agonist/antagonist opioidnih receptorjev, ki se lahko veže na  $\mu$ - (mu) in  $\kappa$ - (kapa) opioidne receptorje v možganih. Delovanje buprenorfina v vzdrževalnem zdravljenju opioidne odvisnosti se pripisuje njegovemu počasnemu reverzibilnemu delovanju na  $\mu$ -opioidne receptorje, ki lahko v daljšem obdobju zmanjšajo potrebo odvisnih bolnikov po nezakonitih opioidih.

Med kliničnimi farmakološkimi študijami pri osebah, odvisnih od opioidov, so opazili največje agonistične učinke opioidnih receptorjev.

### Klinična učinkovitost

Varnost in učinkovitost zdravila Buvidal pri zdravljenju odvisnosti od opioidov so ugotavljali v osrednji, randomizirani, dvojno slepi, dvojno zakriti, aktivno nadzorovani študiji faze 3 s prilagodljivim odmerjanjem pri bolnikih z zmerno do hudo opioidno odvisnostjo. V tej študiji je bilo 428 bolnikov randomizirano v eno izmed dveh skupin zdravljenja. Bolniki iz skupine, ki se je zdravila z zdravilom Buvidal (n = 213), so v prvih 12 tednih prejeli tedenske injekcije (16 mg do 32 mg), nato pa v zadnjih 12 tednih mesečne injekcije (64 mg do 160 mg), poleg tega pa so skozi celotno obdobje zdravljenja prejeli podjezične tablete placeba. Bolniki iz skupine, ki se je zdravila s podjezičnimi tabletami buprenorfina/naloksona (n = 215), so v prvih 12 tednih prejeli tedenske injekcije placeba, nato pa v zadnjih 12 tednih mesečne injekcije placeba, poleg tega pa so skozi celotno obdobje zdravljenja prejeli podjezične tablete buprenorfina/naloksona (8 mg do 24 mg v prvih 12 tednih in 8 mg do 32 mg v zadnjih 12 tednih). V 12 tednih z mesečnimi injekcijami so bolniki iz obeh skupin lahko po potrebi tedensko prejeli en dodatni 8 mg odmerek zdravila Buvidal na mesec.

Bolniki so v prvih 12 tednih opravili 12 tedenskih obiskov, v zadnjih 12 tednih pa 6 obiskov (3 načrtovane mesečne obiske in 3 naključne obiske za toksične preiskave urina). Ob vsakem obisku so ocenili rezultate varnosti in učinkovitosti.

Od 428 randomiziranih bolnikov je 24-tedensko zdravljenje zaključilo 69,0 % (147/213) bolnikov iz skupine, ki se je zdravila z zdravilom Buvidal, in 72,6 % (156/215) bolnikov iz skupine, ki se je zdravila s podjezičnimi tabletami buprenorfina/naloksona.

Študija je izpolnila primarni cilj v zvezi z učinkovitostjo glede neinferiornosti povprečnega odstotka vzorcev urina, ki so bili od 1. do 24. tedna zdravljenja negativni na nezakonite opioide, v skupini z zdravilom Buvidal v primerjavi s skupino, ki je prejela podjezične tablete buprenorfina/naloksona (preglednica 4).

Superiornost zdravila Buvidal v primerjavi s podjezičnimi tabletami buprenorfina/naloksona je bila izpolnjena (vnaprej določen preskus) pri sekundarnem cilju kumulativne funkcije distribucije (KFD) za odstotek vzorcev urina, ki so bili od 4. do 24. tedna zdravljenja negativni na opioide (preglednica 4).

<b>Preglednica 4. Spremenljivke učinkovitosti v osrednji, randomizirani, dvojno slepi, dvojno zakriti, aktivno nadzorovani študiji faze 3 s prilagodljivim odmerjanjem pri bolnikih z zmerno do hudo opioidno odvisnostjo</b>					
<b>Spremenljivka učinkovitosti</b>	<b>Statistika</b>	<b>Buvidal</b>	<b>SL BPN/NX</b>	<b>Razlika pri zdravljenju (%)<sup>a</sup> (95 % IZ)</b>	<b>Vrednost P</b>
<b>Odstotek vzorcev urina, ki so bili negativni na nezakonite opioide</b>	N	213	215		
	Povprečje, izračunano z metodo mediane najmanjših kvadratov (%) (SN)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	95 % IZ	30,3 do 40,0	23,5 do 33,3	-0,1 do 13,6	
<b>KFD odstotka vzorcev urina, ki so bili od 4. do 24. tedna negativni na nezakonite opioide</b>	N	213	215		
	Mediana	26,7	6,7	-	0,008 <sup>b</sup>

KFD = kumulativna funkcija distribucije, IZ = interval zaupanja, SN = standardna napaka, SL BPN/NX = podjezične tablete buprenorfina/naloksona

<sup>a</sup> Razlika = Buvidal – SL BPN/NX

<sup>b</sup> Vrednost p je bila superiornost.

Izvedena je bila dolgoročna, odprta študija varnosti faze 3 s prilagodljivim tedenskim in mesečnim odmerkom zdravila Buvidal v trajanju 48 tednov. V študijo je bilo skupaj vključeno 227 bolnikov z zmerno do hudo opioidno odvisnostjo, od katerih jih je 190 prešlo s podjezičnih tablet buprenorfina (z naloksonom ali brez njega), 37 bolnikov pa se je začelo na novo zdraviti z buprenorfinom. Med 48-tedenskim zdravljenjem so lahko bolniki po klinični presoji zdravnika prehajali s tedenskih in mesečnih injekcij zdravila Buvidal in spreminjali odmerke (z 8 mg na 32 mg zdravila Buvidal tedensko in s 64 mg na 160 mg zdravila Buvidal mesečno).

Pri bolnikih, ki so prešli s podjezičnih tablet buprenorfina, je bil ob izhodišču odstotek bolnikov z negativnimi vzorci urina na nezakonite opioide 78,8 %, ob koncu 48-tedenskega zdravljenja pa je ta odstotek znašal 84,0 %. Pri bolnikih, ki so se začeli zdraviti na novo, je bil ob izhodišču odstotek bolnikov z negativnimi vzorci urina na nezakonite opioide 0,0 %, ob koncu 48-tedenskega zdravljenja pa je ta odstotek znašal 63,0 %. 48-tedensko zdravljenje je v celoti zaključilo 156 bolnikov (68,7 %).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Tedenski odmerek zdravila Buvidal

#### Absorpcija

Po injiciranju se plazemska koncentracija buprenorfina zviša z mediano časa do maksimalne koncentracije v plazmi ( $t_{maks.}$ ) v približno 24 urah. Zdravilo Buvidal ima popolnoma absolutno biološko uporabnost. Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena pri četrtem tedenskem odmerku.

Povečanje izpostavitve glede na odmerek so opazili pri odmernem intervalu 8 mg do 32 mg.

#### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve buprenorfina je približno 1900 l. Buprenorfin je približno 96-odstotno vezan na beljakovine, predvsem na alfa in beta globulin.

#### Biotransformacija in izločanje

Buprenorfin se oksidativno presnavlja s 14-N-dealkilacijo v N-dezalkil-buprenorfin (poznani tudi kot norbuprenorfin) prek citokroma P450 CYP3A4 in z glukuronidno konjugacijo matične molekule ter dealkiliranega presnovka. Norbuprenorfin je agonist  $\mu$ -opioidnih receptorjev s šibkim intrinzičnim delovanjem.

Ker se izognemo presnovi prvega prehoda, subkutano injiciranje zdravila Buvidal povzroči precej nižje koncentracije presnovka norbuprenorfina v plazmi v primerjavi z zdravljenjem s podjezičnimi tabletami buprenorfina.

Izločitev buprenorfina iz zdravila Buvidal je omejena s hitrostjo sproščanja s končno razpolovno dobo od 3 do 5 dni.

Buprenorfin se večinoma izloča z blatom prek izločanja glukuronidno konjugiranih presnovkov v žolč (70 %), ostanek pa se izloča z urinom. Skupni očistek buprenorfina znaša približno 68 l/h.

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Farmakokinetičnih podatkov za starejše bolnike (nad 65 let) ni na voljo.

##### *Okvara ledvic*

Izločanje skozi ledvice ima relativno majhno vlogo ( $\approx 30\%$ ) pri celotnem očistku buprenorfina. Odmerka na osnovi ledvične funkcije ni treba spreminjati, priporoča pa se pozornost pri odmerjanju pri osebah s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

##### *Okvara jeter*

Preglednica 5 povzema rezultate iz kliničnega preskušanja, v katerem je bila določena izpostavljenost buprenorfinu v podjezični tableti buprenorfina/naloksone 2,0/0,5 mg pri zdravih osebah in pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter.

<b>Preglednica 5. Učinek okvare jeter (sprememba glede na zdrave osebe) na farmakokinetične parametre buprenorfina po prejemu podjezične tablete buprenorfina/naloksona (2,0/0,5 mg) pri zdravih osebah in pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter</b>			
<b>Farmakokinetični parameter</b>	<b>Blaga okvara jeter (Child-Pugh razred A) (n = 9)</b>	<b>Zmerna okvara jeter (Child-Pugh razred B) (n = 8)</b>	<b>Huda okvara jeter (Child-Pugh razred C) (n = 8)</b>
<b>Buprenorfin</b>			
$C_{maks.}$	1,2-kratno povečanje	1,1-kratno povečanje	1,7-kratno povečanje
$AUC_{končni}$	Podobno kot kontrola	1,6-kratno povečanje	2,8-kratno povečanje

Na splošno se je pri osebah s hudo okvaro jeter plazemska izpostavljenost buprenorfinu povečala približno 3-krat (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetični podatki pri pediatrični populaciji (stari manj kot 18 let) niso na voljo. Podatki simulacije izpostavljenosti buprenorfinu pri mladostnikih, starih 16 let, kažejo nižje vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC$  v primerjavi z vrednostmi, ki so jih opazili pri odraslih za tedensko in mesečno dajanje zdravila Buvidal.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Akutno toksičnost buprenorfina so ugotovili pri miših in podganah po peroralnem in parenteralnem (intravenoznem, intraperitonealnem) odmerku. Neželeni učinki so temeljili na znani farmakološki aktivnosti buprenorfina.

Buprenorfin je pokazal nizko toksičnost tkiva in biokemično toksičnost, ko so psi pasme beagle odmere prejeli en mesec subkutano, opice vrste rhesus en mesec oralno, podgane in pavijani pa šest mesecev intramuskularno.

S študijami teratološke toksičnosti in škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih so po intramuskularnem odmerjanju ugotovili, da buprenorfin ni embriotoksičen ali teratogen in nima izrazitega vpliva na odstavljanje. Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na plodnost in splošno reproduktivno funkcijo.

S študijami kronične toksičnosti pri podganah in psih za vehikel, ki je bil uporabljen za zdravilo Buvidal, niso ugotovili posebne nevarnosti za ljudi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg:  
Sojin fosfatidilholin  
Glicerol dioleat  
Brezvodni etanol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga, 1 ml (steklo tipa I) z batnim zamaškom (bromobutilna guma, prevlečena s fluoropolimerom), iglo (1/2 palca, 23 G, 12 mm) in zaščito igle (stiren-butadienski guma). Napolnjena injekcijska brizga je sestavljena v varnostni napravi za preprečitev vboda z iglo po injiciranju. Zaščita igle varnostne brizge lahko vsebuje lateks iz gume, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo pri osebah, občutljivih na lateks.

### Velikost pakiranja

Pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z zamaškom, iglo, zaščito igle, varnostnim pripomočkom in 1 batom.

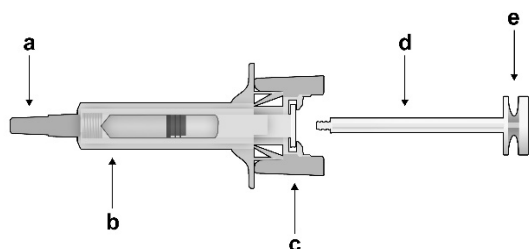
## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Pomembne informacije

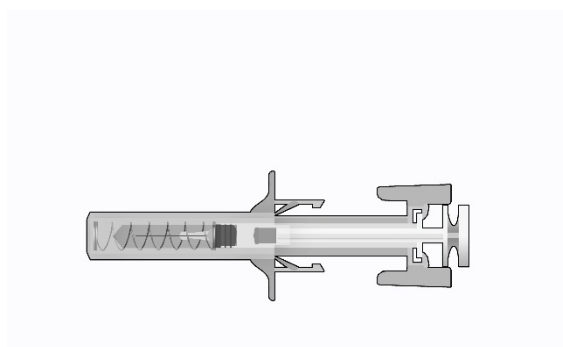
- Zdravilo je treba vbrizgati v podkožno tkivo.
- Izogniti se je treba intravaskularnemu, intramuskularnemu in intradermalnemu vbrizgavanju.
- Ne uporabljajte, če je varnostna brizga prelomljena ali je ovojnina poškodovana.
- Zaščita igle brizge lahko vsebuje lateks iz gume, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo pri osebah, občutljivih na lateks.
- Z varnostno brizgo ravnajte previdno, da se ne zbodete z iglo. Varnostna brizga vsebuje varnostni pripomoček za zaščito igle, ki se aktivira po koncu injiciranja. Ne snemajte pokrovčka z varnostne brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Ko je pokrovček snet z igle, ga nikoli ne poskušajte ponovno namestiti na iglo.
- Uporabljeno varnostno brizgo zavržite takoj po uporabi. Ponovna uporaba varnostne brizge ni dovoljena.

### Pred injiciranjem zdravila

Deli varnostne brizge:



**Slika 1: Varnostna brizga: pred uporabo**  
a) Zaščita igle, b) Ohišje zaščite brizge,  
c) Zaščitna krila brizge, d) Bat,  
e) Glava bata



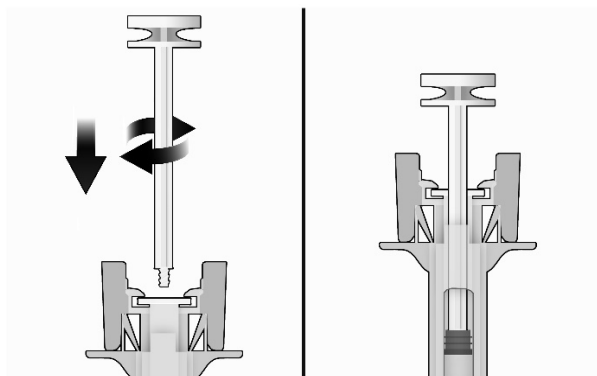
**Varnostna brizga: po uporabi**  
(Z aktiviranim mehanizmom za zaščito igle)

**Zavedati se morate, da je najmanjša količina zdravila za iniciranje komaj vidna skozi okence, saj vzmet varnostnega mehanizma »prekriva« del steklenega cilindra v bližini igle.**



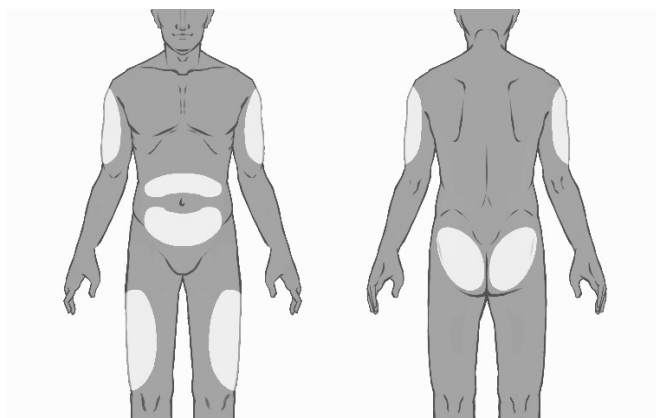
## Uporaba (glejte tudi poglavje 4.2)

- Brizgo vzemite iz kartonske škatle; primite jo za ohišje zaščite brizge.
- Medtem ko brizgo držite za zaščito igle, vstavite bat v batni zamašek, tako da bat nežno vrtite v nasprotni smeri urinega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 2).



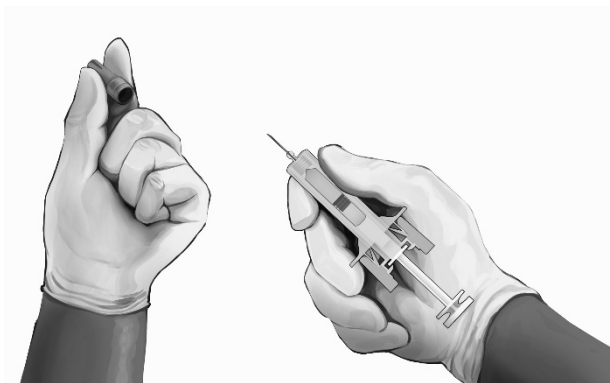
**Slika 2:      Prej                                  Potem**

- Varnostno brizgo skrbno preglejte:
  - Varnostne brizge ne uporabljajte po izteku roka uporabe, ki je naveden na kartonski škatli ali nalepki brizge.
  - Opazite lahko majhen zračni mehurček, kar je normalno.
  - Tekočina mora biti bistra. Ne uporabljajte varnostne brizge, če v tekočini opazite delce ali če je motna.
- Izberite mesto injiciranja. Mesta injiciranja je treba menjati med zadnjico, stegnom, trebuhom ali nadlaktjo (glejte sliko 3) s presledkom najmanj osmih tednov, preden se vrnemo na prejšnje mesto injiciranja. Izogniti se je treba injiciranju na mesta okrog pasu ali na razdalji 5 cm od popka.



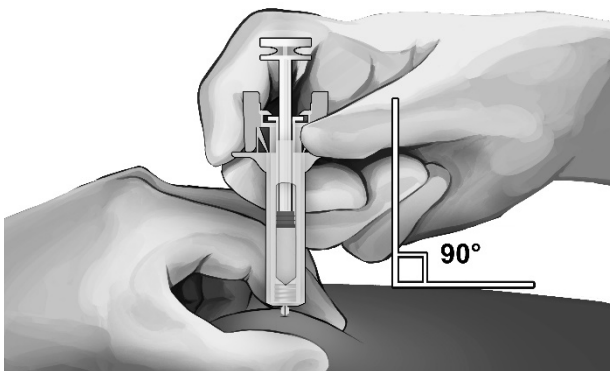
**Slika 3:**

- Nadenite si rokavice in očistite mesto injiciranja s krožnimi gibi in alkoholnim zložencem (ni priložen v pakiranju). Očiščenega mesta se pred injiciranjem ne smete več dotakniti.
- Medtem ko varnostno brizgo držite za njeno ohišje (kot je prikazano na sliki 4), pazljivo snemite zaščito igle. Zaščito igle takoj zavržite (nikoli je ne poskušajte ponovno namestiti na iglo). Na konici igle lahko opazite kapljico tekočine. To je normalno.



**Slika 4:**

- Kožo na mestu injiciranja primite med palec in kazalec (slika 5).
- Varnostno brizgo držite kot prikazuje slika in gladko potisnite iglo v kožo pod kotom približno 90° (glejte sliko 5). Iglo v celoti potisnite v kožo.



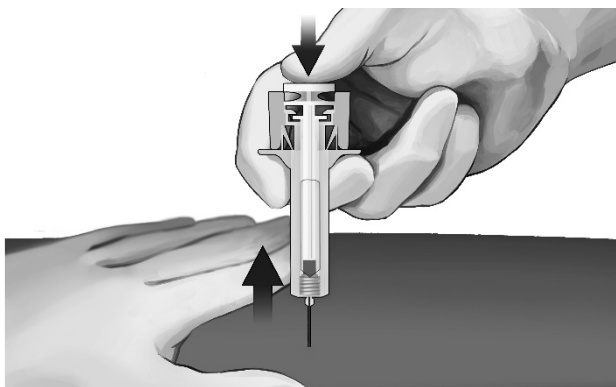
**Slika 5:**

- Medtem ko držite brizgo (slika 6), počasi pritiskajte bat, dokler se glava bata ne zatakne med zaščitna krila brizge in ste vbrizgali celotno količino raztopine.



**Slika 6:**

- Iglo previdno potegnite iz kože. Priporočamo, da je bat v celoti potisnjen v brizgo, iglo pa previdno dvignete naravnost iz mesta injiciranja (glejte sliko 7).



**Slika 7:**

- Takoj ko ste iglo v celoti izvlekli iz kože, palec počasi umaknite z bata in dopustite zaščitni brizge, da samodejno pokrije izpostavljeno iglo (glejte sliko 8). Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša količina krvi, ki jo po potrebi obrišite s kosom vate ali gazo.



**Slika 8:**

#### Odstranjevanje brizge

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**Buvidal raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem (tedenski odmerek)**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

20. november 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Buvidal 64 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
Buvidal 96 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
Buvidal 128 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### 64 mg, raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 64 mg buprenorfina.

### 96 mg, raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 96 mg buprenorfina.

### 128 mg, raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 128 mg buprenorfina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.  
Rumenkasta do rumena bistra tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje odvisnosti od opioidov v okviru medicinskega, socialnega in psihološkega zdravljenja.  
Zdravljenje je namenjeno odraslim in mladostnikom, starejšim od 16 let.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Buvidal lahko dajejo samo zdravstveni delavci. Pri predpisovanju in izdajanju buprenorfina je treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe, kot so na primer obiski bolnikov z namenom kliničnega spremljanja glede na potrebe bolnika. Jemanje zdravila domov ali bolnikovo samoinjiciranje zdravila nista dopustna.

#### Previdnostni ukrepi pred začetkom zdravljenja

Za preprečitev simptomov hitre odtegnitve je treba zdravljenje z zdravilom Buvidal začeti, ko so opazni objektivni in jasni znaki blage do zmerne odtegnitve (glejte poglavje 4.4). Oceniti je treba vrsto opioidne odvisnosti (tj. dolgotrajno ali kratkotrajno delujoči opioid), čas od zadnje uporabe opioidov in stopnjo odvisnosti od opioidov.

- Bolnikom, ki uživajo heroin ali kratkotrajno delujoče opioide, je treba začetni odmerek zdravila Buvidal vbrizgati najmanj 6 ur po zadnji uporabi opioida.
- Pri bolnikih, ki prejemajo metadon, je treba odmerek metadona pred začetkom zdravljenja z zdravilom Buvidal zmanjšati na največ 30 mg/dnevno, zdravilo Buvidal pa je treba vbrizgati vsaj 24 ur po zadnjem bolnikovem odmerku metadona. Zdravilo Buvidal lahko pri bolnikih, ki so odvisni od metadona, sproži simptome odtegnitve.

## Odmerjanje

### *Začetek zdravljenja pri bolnikih, ki še ne dobivajo buprenorfina*

Bolniki, ki predhodno niso bili izpostavljeni buprenorfinu, prejmejo 4 mg buprenorfina pod jezik, nato pa jih je treba pred prvim tedenskim odmerkom zdravila Buvidal eno uro opazovati zaradi potrditve tolerance na buprenorfin.

Priporočeni začetni odmerek zdravila Buvidal je 16 mg z enim ali dvema dodatnima odmerkoma po 8 mg v presledku najmanj enega dneva, da v prvem tednu zdravljenja dosežemo ciljni odmerek 24 mg ali 32 mg. Priporočeni odmerek za drugi teden zdravljenja je enak skupnemu prejetemu odmerku v začetnem tednu.

Po začetku zdravljenja s tedenskimi odmerki zdravila Buvidal je mogoče začeti zdravljenje z mesečnimi odmerki zdravila Buvidal v skladu s preglednico 2 za pretvorbo odmerkov in šele, ko so bolniki stabilizirani na tedenskem zdravljenju (štiri ali več tednov, kadar je to izvedljivo).

### *Prehod s podjezičnih tablet buprenorfina na zdravilo Buvidal*

Bolniki, ki smo jih zdravili s podjezičnimi tabletami buprenorfina, lahko neposredno preidejo na tedenski ali mesečni odmerek zdravila Buvidal s pričetkom na dan po zadnjem dnevnem odmerku podjezične tablete buprenorfina v skladu s priporočili za odmerjanje iz preglednice 1. V obdobju odmerjanja po prehodu je priporočljivo natančnejše spremljanje bolnikov.

<b>Preglednica 1. Konvencionalni dnevni podjezični odmerki buprenorfina in priporočeni pripadajoči tedenski in mesečni odmerki zdravila Buvidal</b>		
<b>Dnevni podjezični odmerek buprenorfina</b>	<b>Tedenski odmerek zdravila Buvidal</b>	<b>Mesečni odmerek zdravila Buvidal</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

Odmerek buprenorfina v mg se lahko pri različnih podjezičnih tabletah razlikuje, zato je to treba upoštevati za vsako zdravilo posebej. Farmakokinetične lastnosti zdravila Buvidal so opisane v poglavju 5.2.

### *Vzdrževalno zdravljenje in prilagajanje odmerka*

Zdravilo Buvidal je mogoče dajati tedensko ali mesečno. Odmerke je mogoče povečati ali zmanjšati, bolnik pa lahko prehaja med tedenskim in mesečnim zdravljenjem glede na njegove potrebe in klinično presojo lečečega zdravnika, v skladu s priporočili iz preglednice 2. Po prehodu bo bolnike morda treba natančnejše spremljati. Ocene dolgoročnega zdravljenja temeljijo na podatkih za 48 tednov.

<b>Preglednica 2. Priporočene pretvorbe odmerkov pri prehodu s tedenskega na mesečno odmerjanje ali z mesečnega na tedensko odmerjanje</b>	
<b>Tedenski odmerek zdravila Buvidal</b>	<b>Mesečni odmerek zdravila Buvidal</b>
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

### *Dodatno odmerjanje*

Med rednimi tedenskimi in mesečnimi odmerki je ob izrednem obisku dopustno vbrizgati največ en dodatni odmerek 8 mg zdravila Buvidal, glede na trenutne potrebe posameznega bolnika. Največji odmerek na teden za bolnike, ki so na tedenskem zdravljenju z zdravilom Buvidal, je 32 mg z dodatnim odmerkom 8 mg. Največji odmerek na mesec za bolnike, ki so na mesečnem zdravljenju z zdravilom Buvidal, je 128 mg z dodatnim odmerkom 8 mg.

### *Izpuščeni odmerki*

Da bi se izognili izpuščenim odmerkom, je mogoče tedenski odmerek vbrizgati do dva dni pred ali po načrtovanem odmerku, mesečni odmerek pa je mogoče vbrizgati do en teden pred ali po načrtovanem mesečnem odmerku.

Po izpuščenem odmerku je treba naslednji odmerek vbrizgati čim prej.

### *Prekinitev zdravljenja*

Pri prekinitvi zdravljenja z zdravilom Buvidal je treba upoštevati njegovo podaljšano sproščanje in morebitne simptome odtegnitve pri bolniku (glejte poglavje 4.4). Če bolnik preide na zdravljenje s podjezičnimi tabletami buprenorfina, je to treba storiti en teden po zadnjem tedenskem odmerku ali en mesec po zadnjem mesečnem odmerku zdravila Buvidal, ob upoštevanju priporočil iz preglednice 1.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Varnost in učinkovitost buprenorfina pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Na splošno je priporočeno odmerjanje pri starejših bolnikih z normalno ledvično funkcijo enako kot pri mlajših odraslih bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Ker imajo lahko starejši bolniki zmanjšano ledvično/jetno funkcijo, bo odmerek morda treba prilagoditi (glejte spodnji poglavji Okvara jeter in Okvara ledvic).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba buprenorfin uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba buprenorfina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara ledvic*

Spreminjanje odmerka buprenorfina pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se priporoča previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost buprenorfina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4). Podatki niso na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo Buvidal je namenjeno samo za subkutano uporabo. Injicirati ga je treba počasi in v celoti v subkutano tkivo različnih delov telesa (zadnjico, stegna, trebuh ali nadlakti), če je na njih dovolj subkutanega tkiva. Na vsakem delu telesa je lahko več mest injiciranja. Mesta injiciranja je treba menjavati za tedensko in mesečno injiciranje. Pred ponovnim odmerjanjem tedenskega odmerka na prejšnjem mestu injiciranja je treba zagotoviti najmanj osemtedenski presledek. Ni kliničnih podatkov, ki bi podprli ponovno injiciranje mesečnega odmerka na isto mesto. Malo verjetno je, da bi to predstavljalo tveganje za varnost. Odločitev za ponovno injiciranje na isto mesto je tako odvisna od klinične presoje lečečega zdravnika. Celoten odmerek je treba vbrizgati naenkrat in ga ni dovoljeno razdeliti. Odmerka ni dovoljeno vbrizgati intravaskularno (intravensko), intramuskularno ali intradermalno (v kožo) (glejte poglavje 4.4). Za navodila o načinu uporabe glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda respiratorna insuficienca

Huda okvara jeter

Akutni alkoholizem ali *delirium tremens*

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Uporaba

Paziti je treba, da ne pride od nenamernega injiciranja zdravila Bivudal. Odmerka ni dovoljeno vbrizgati intravaskularno (intravensko), intramuskularno ali intradermalno.

Intravaskularno, npr. intravensko injiciranje bi predstavljalo nevarnost hude poškodbe, saj zdravilo Bivudal ob stiku s telesnimi tekočinami tvori trdno obliko, ki bi lahko povzročila poškodbo ali zaporo krvne žile oziroma tromboembolijo.

Pri predpisovanju in izdajanju buprenorfina je treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe za manjše tveganje napačne uporabe, zlorabe in preusmeritve uporabe. Lečeči zdravnik mora zdravilo Bivudal injicirati neposredno bolniku. Jemanje zdravila domov ali bolnikovo samoinjiciranje zdravila nista dopustna. Med zdravljenjem je treba spremljati vsak poskus zmanjšanja zalog.

### Značilnosti podaljšanega sproščanja

Med zdravljenjem, vključno z začetkom in prekinitvijo dajanja zdravila, je treba upoštevati značilnosti podaljšanega sproščanja zdravila. Spremljati je treba zlasti bolnike, ki sočasno prejemajo druga zdravila in/ali imajo še druge bolezni, glede znakov in simptomov toksičnosti, prevelikega odmerjanja ali odtegnitve zaradi povišanih ali znižanih ravni buprenorfina.

Za farmakokinetične lastnosti glejte poglavje 5.2, za prekinitvev zdravljenja pa poglavje 4.2.

### Respiratorna depresija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z buprenorfinom, so poročali o številnih primerih smrti zaradi respiratorne depresije, zlasti pri uporabi buprenorfina v kombinaciji z benzodiazepini (glejte poglavje 4.5) ali kadar buprenorfin ni bil uporabljen v skladu z navodili za predpisovanje. O smrtnih primerih so poročali tudi v povezavi s sočasnim dajanjem buprenorfina in drugih depresivov, kot so alkohol, gabapentinoidi (kot sta pregabalin in gabapentin (glejte poglavje 4.5) ali drugi opiodi.

Buprenorfin je treba pri bolnikih z respiratorno insuficienco (npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo, astmo, pljučnim srcem, zmanjšanim respiratornim rezervnim volumnom, hipoksijo, hiperkapnijo, obstoječo respiratorno depresijo ali kifoskoliozo) uporabljati previdno.

Če bi buprenorfin nenamerno ali namenoma zaužili otroci ali druge osebe, ki niso odvisniki, bi lahko to povzročilo resno in potencialno smrtno respiratorno depresijo.

### Depresija osrednjega živčnega sistema

Buprenorfin lahko povzroča zaspanost, zlasti pri jemanju skupaj z alkoholom ali depresivi osrednjega živčnega sistema, kot so benzodiazepini, pomirjevala, uspavalna, gabapentinoidi ali hipnotiki (glejte poglavji 4.5 in 4.7).

### Odvisnost

Buprenorfin je delni agonist mu-opiatnega receptorja, tako da kronično dajanje lahko povzroči opioidno odvisnost.

### Hepatitis in hepatični dogodki

Pred začetkom zdravljenja se priporoča, da izvedete izhodiščne preiskave delovanja jeter in dokumentirate stanje okuženosti z virusnim hepatitisom. Pri bolnikih, ki so pozitivni na virusni hepatitis in se sočasno zdravijo z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5), in/ali pri bolnikih z motnjami v



delovanju jeter obstaja večje tveganje za poškodbo jeter. Priporoča se redno spremljanje delovanja jeter.

Pri bolnikih, zasvojenih z opiodi, so tako v kliničnih preskušanjih kot v poročilih o neželenih učinkih po začetku trženja zdravila poročali o primerih akutne poškodbe jeter pri jemanju zdravil z vsebnostjo buprenorfina. Spekter nenormalnih izvidov se giblje od prehodnega asimptomatskega zvišanja jetrnih transaminaz do citolitičnega hepatitisa, odpovedi jeter, jetrne nekroze, hepatorenalnega sindroma, hepatične encefalopatije in smrti. V mnogih primerih lahko k temu prispevajo že obstoječe nenormalnosti jetrnih encimov, genetska bolezen, okužba z virusom hepatitisa B ali C, zloraba alkohola, anoreksija, sočasna uporaba drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil in sočasna uporaba zdravil za injiciranje, bodisi kot vzročni ali kot dodatni dejavnik. Te osnovne dejavnike je treba upoštevati pred predpisovanjem buprenorfina in med zdravljenjem. Če sumite na jetrni dogodek, je potrebno nadaljnje biološko in etiološko ovrednotenje. Glede na ugotovitve je mogoče zdravljenje z zdravilom Buvidal prekiniti. Morda bo potrebno spremljanje tudi po tedenskem in mesečnem zdravljenju. Če se zdravljenje nadaljuje, je treba pozorno spremljati delovanje jeter.

#### Povzročitev sindroma opiodne odtegnitve

Ob začetku zdravljenja z buprenorfinom je treba poznati profil delnega agonista buprenorfina. Pri bolnikih, odvisnih od opiodov, zdravila z buprenorfinom hitro povzročijo odtegnitvene simptome, če jih damo, še preden so popustili učinki agonista, ki izhajajo iz nedavne uporabe ali zlorabe opiodov. Za preprečitev odtegnitvenih simptomov morate uvajanje zdravljenja izvajati, ko so opazni objektivni znaki in simptomi blage do zmerne odtegnitve (glejte poglavje 4.2). Prekinitev zdravljenja lahko povzroči odtegnitveni sindrom, ki se lahko pojavi z zamikom.

#### Okvara jeter

Buprenorfin se izdatno presnavlja v jetrih. Bolnike z zmerno okvaro jeter je treba spremljati glede znakov in simptomov odtegnitvenega sindroma, toksičnosti ali prekomernega odmerjanja opiodov zaradi povečane ravni buprenorfina. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba buprenorfin uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Med zdravljenjem je treba redno spremljati delovanje jeter. Uporaba buprenorfina je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z odpovedjo ledvic se presnovki buprenorfina kopičijo. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se priporoča previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Podaljšanje intervala QT

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Buvidal z drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QT in pri bolnikih z anamnezo sindroma dolgega intervala QT ali drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT.

#### Obvladovanje akutne bolečine

Za obvladovanje akutne bolečine med stalno uporabo zdravila Buvidal bo morda potrebna kombinirana uporaba opiodov z visoko afiniteto mu-opioidnega receptorja (npr. fentanila), neopioidnih analgetikov in lokalne anestezije. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Buvidal, lahko titracija oralnega ali intravenskega kratkotrajno delujočega opioda proti bolečinam (morfina s takojšnjim sproščanjem, oksikodona ali fentanila) zaradi želenega analgetičnega učinka zahteva višje odmerke. Med zdravljenjem je treba bolnike opazovati.

## Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Varnost in učinkovitost buprenorfina pri otrocih, mlajših od 16 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2). Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi pri mladostnikih (starih 16 ali 17 let) je treba med zdravljenjem bolnike v tej starostni skupini spremljati bolj natančno.

## Skupinski učinki

Opioidi lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo.

Opioidi lahko povečajo tlak cerebrospinalne tekočine, kar lahko povzroči epileptične napade. Zato jih je treba pri bolnikih s poškodbami glave, intrakranialnimi lezijami, drugimi stanji, ki lahko privedejo do povečanja tlaka cerebrospinalne tekočine, ali pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov uporabljati previdno.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih s hipotenzijo, hipertrofijo prostate ali uretralno stenozo je potrebna previdnost.

Mioza zaradi opioidov, spremembe v stopnji zavesti ali spremembe v občutenju bolečine kot simptom bolezni lahko vplivajo na oceno bolnika ali otežijo diagnozo oziroma zakrijejo klinični potek sočasne bolezni.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih z miksedemom, hipotirodizmom ali adrenokortikalno insuficienco (na primer Addisonovo boleznijo) je potrebna previdnost.

Opioidi dokazano povečujejo intraholedohalni tlak, zato jih je treba pri bolnikih z nepravilnim delovanjem biliarnega trakta uporabljati previdno.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Za zdravilo Buvidal študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Buprenorfin je treba uporabljati previdno pri sočasnem dajanju z:

- Benzodiazepini: ta kombinacija lahko povzroči smrt zaradi respiratorne depresije centralnega izvora. Zato je treba odmerke natančno spremljati in se izogniti tej kombinaciji v primerih, ko obstaja tveganje za napačno uporabo. Bolnike je treba opozoriti, da je uporaba nepredpisanih benzodiazepinov na lastno pest med jemanjem tega zdravila izjemno nevarna in da je uporaba benzodiazepinov sočasno s tem zdravilom dovoljena samo v skladu z navodili njihovega zdravnika (glejte poglavje 4.4).
- Gabapentinoidi: ta kombinacija lahko povzroči smrt zaradi respiratorne depresije. Zato je treba odmerke natančno spremljati in se izogniti tej kombinaciji v primerih, ko obstaja tveganje za napačno uporabo. Bolnike je treba opozoriti, da je uporaba gabapentinoidov (kot sta pregabalin in gabapentin) sočasno s tem zdravilom dovoljena samo v skladu z navodili njihovega zdravnika (glejte poglavje 4.4).
- Alkoholnimi pijačami ali zdravili, ki vsebujejo alkohol, saj alkohol okrepi sedativni učinek buprenorfina (glejte poglavje 4.7).
- Drugimi depresivi osrednjega živčnega sistema: drugimi derivati opioidov (npr. metadonom, analgetiki in antitusiki), določenimi antidepresivi, sedativnimi antagonist receptorja H<sub>1</sub>, barbiturati, anksiolitiki, ki niso benzodiazepini, antipsihotiki, klonidinom in sorodnimi učinkovinami. Te kombinacije povečajo depresijo osrednjega živčnega sistema. Zaradi zmanjšane pozornosti lahko postaneta nevarna tudi vožnja ali upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.7).
- Opioidnimi analgetiki: pri bolnikih, ki jemljejo buprenorfin in prejemajo polne opioidne agoniste, je težko doseči zadostno analgezijo. Posledično obstaja možnost prevelikega odmerjanja polnih agonistov, zlasti če želimo premagati delne agonistične učinke buprenorfina ali kadar plazemske koncentracije buprenorfina upadajo (glejte poglavje 4.4).

- Naltreksonom in nalmefenom: to sta opioidna antagonistata, ki lahko blokirata farmakološke učinke buprenorfinu. Naltrekson lahko pri bolnikih, odvisnih od opioidov, ki se trenutno zdravijo z buprenorfinom, nenadoma sproži dolgotrajne in intenzivne simptome odtegnitve od opioidov. Pri bolnikih, ki se trenutno zdravijo z naltreksonom, lahko ta blokira načrtovane terapevtske učinke buprenorfinu.
- Predvsem zaviralec CYP3A4 presnavlja buprenorfin v norbuprenorfin. Učinkov izpostavljenosti buprenorfinu pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Buvidal, niso preučevali. Medsebojno delovanje s sočasno prejetimi induktorji ali zaviralci je bila dokazana v študijah transmukozalnega in transdermalnega buprenorfinu. Buprenorfin se s pomočjo UGT1A1 presnavlja tudi v buprenorfin-3 $\beta$ -glukuronid.
  - Zaviralci CYP3A4 lahko zavrejo presnovo buprenorfinu, kar povzroči povečanje vrednosti  $C_{max}$  in AUC za buprenorfin in norbuprenorfin. Zdravilo Buvidal se izogne učinkom prvega prehoda in zaviralci CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze, kot so ritonavir, nelfinavir ali indinavir, oziroma azolski antimikotiki, kot sta ketokonazol ali itraconazol, ali makrolidni antibiotiki) naj bi po pričakovanjih imeli manj vpliva na presnovo buprenorfinu pri sočasni uporabi z zdravilom Buvidal v primerjavi s sočasno uporabljenimi podjezičnimi tabletami buprenorfinu. Bolnike bo ob prehodu s podjezičnih tablet buprenorfinu na zdravilo Buvidal morda treba spremljati za zagotovitev ustrezne ravni buprenorfinu v plazmi. Bolnike, ki že prejemajo zdravilo Buvidal in se začnejo zdraviti z zaviralci CYP3A4, je treba zdraviti s tedenskim odmerkom zdravila Buvidal in spremljati glede znakov in simptomov pretiranega zdravljenja. Po drugi strani pa je treba bolnika, ki sočasno prejema zdravilo Buvidal in zaviralec CYP3A4 ter prekine zdravljenje z zaviralcem CYP3A4, spremljati glede znakov in simptomov odtegnitve.
  - Induktorji CYP3A4 lahko sprožijo presnovo buprenorfinu, kar povzroči zmanjšanje vrednosti buprenorfinu. Zdravilo Buvidal se izogne učinkom prvega prehoda in induktorji CYP3A4 (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin ali rifampicin) naj bi po pričakovanjih imeli manj vpliva na presnovo buprenorfinu pri sočasni uporabi z zdravilom Buvidal v primerjavi s sočasno uporabljenimi podjezičnimi tabletami buprenorfinu. Bolnike bo ob prehodu s podjezičnih tablet buprenorfinu na zdravilo Buvidal morda treba spremljati za zagotovitev ustrezne ravni buprenorfinu v plazmi. Bolnike, ki že prejemajo zdravilo Buvidal in se začnejo zdraviti z induktorji CYP3A4, je treba zdraviti s tedenskim odmerkom zdravila Buvidal in spremljati glede znakov in simptomov odtegnitve. Po drugi strani pa je treba bolnika, ki sočasno prejema zdravilo Buvidal in induktor CYP3A4 ter prekine zdravljenje z induktorjem CYP3A4, spremljati glede znakov in simptomov pretiranega zdravljenja.
    - Zaviralci UGT1A1 lahko vplivajo na sistemsko izpostavljenost buprenorfinu.
- Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): Na podlagi izkušenj z morfijem je možno povečanje učinkov opioidov.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi buprenorfinu pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Buprenorfin se lahko med nosečnostjo uporablja le, če potencialne koristi pretehtajo potencialno tveganje za plod.

Proti koncu nosečnosti lahko buprenorfin povzroči respiratorno depresijo pri novorojenčku celo po kratkem času dajanja. Dolgotrajna uporaba buprenorfinu v zadnjem tromesečju nosečnosti lahko povzroči odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (npr. hipertonijo, neonatalni tremor, neonatalno agitacijo, mioklonus ali konvulzije). Sindrom se na splošno pojavi z zamikom več ur do več dni po rojstvu.

Zaradi dolgega razpolovnega časa buprenorfinu je treba razmisliti o nekajdnevem spremljanju novorojenčka po rojstvu, da se pri njem prepreči tveganje respiratorne depresije ali odtegnitvenega sindroma.

## Dojenje

Buprenorfin in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko, zato je treba biti previden pri uporabi zdravila Buvidal med dojenjem.

## Plodnost

Podatkov o učinkih buprenorfin na plodnosti pri ljudeh ni oziroma so omejeni. Vpliv buprenorfin na plodnost pri živalih ni bil dokazan (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Buprenorfin ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, če se ga daje bolnikom, ki so odvisni od opioidov. Buprenorfin lahko povzroča zaspanost, omotico ali oteženo razmišljanje, zlasti med uvajanjem zdravljenja in v obdobju prilagajanja odmerkov. Če se zdravilo jemlje skupaj z alkoholom ali depresivi osrednjega živčnega sistema, bo učinek verjetno bolj izrazit (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolnika je treba opozoriti, naj ne vozi ali upravlja nevarnih strojev, medtem ko jemlje to zdravilo, dokler ni znano, kako zdravilo nanj vpliva. Lečeči zdravnik naj posamezniku izda ustrezna priporočila.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri buprenorfinu, so glavobol, navzeja, hiperhidroza, nespečnost, odtegnitveni sindrom in bolečine.

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 3 so navedeni neželeni učinki za buprenorfin, vključno z zdravilom Buvidal. Uporabljeni so naslednji izrazi in pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Preglednica 3. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih</b>				
<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		okužba gripa faringitis rinitis	celulitis na mestu injiciranja	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		limfadenopatija		
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		preobčutljivost		
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zmanjšan tek		
<b>Psihiatrične motnje</b>	nespečnost	anksioznost razburjenost depresija sovražnost živčnost neobičajne misli paranoja odvisnost od zdravila		halucinacije evforično stanje
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	somnolenca omotica migrena parestezija		

<b>Preglednica 3. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih</b>				
<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
		sinkopa tremor hipertonija motnje govora		
<b>Očesne bolezni</b>		motnje solznih žlez midriaza mioza		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			vertoglavica	
<b>Srčne bolezni</b>		palpitacije		
<b>Žilne bolezni</b>		vazodilatacija hipotenzija		
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		kašelj dispneja zehanje astma bronhitis		
<b>Bolezni prebavil</b>	navzeja	zaprtost bruhanje bolečine v trebuhu napihjenost dispepsija suha usta driska bolezni prebavil		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			zvišana vrednost alanin aminotransferaze zvišana vrednost aspartat aminotransferaze zvišana vrednost jetrnih encimov	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj pruritus urtikarija	makularni izpuščaj	Eritem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		artralgija bolečine v hrbtu mialgija mišični krči bolečine v vratu bolečine v kosteh		
<b>Bolezni sečil</b>				zastajanje urina
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>		dismenoreja		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	hiperhidroza sindrom odtegnitve zdravila bolečine	bolečina na mestu injiciranja pruritus na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja oteklina na mestu injiciranja reakcija na mestu injiciranja induracija na mestu injiciranja	vnetje na mestu injiciranja podplutba na mestu injiciranja urtikarija na mestu injiciranja	

<b>Preglednica 3. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih</b>				
<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
		masa na mestu injiciranja periferni edem astenija slabo počutje pireksija mrzlica sindrom odtegnitve pri novorojenčku bolečina v prsih		
<b>Preiskave</b>		odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije		
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>			omotica pri posegih	

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Reakcija na mestu injiciranja*

V dvojno slepi študiji učinkovitosti faze 3 so v skupini, ki se je zdravila z zdravilom Buvidal, neželene učinke na mestu injiciranja opazili pri 36 (16,9 %) od 213 bolnikov (5 % danih injekcij). Med pogostimi neželeni učinki so bili bolečina na mestu injiciranja (8,9 %), pruritus na mestu injiciranja (6,1 %) in eritem na mestu injiciranja (4,7 %). Vse reakcije na mestu injiciranja so bile blage ali zmerne, večina dogodkov pa je bila prehodne narave.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da nacionalnem centru za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#), poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Respiratorna depresija kot posledica depresije osrednjega živčnega sistema je primarni simptom, ki zahteva ukrepanje v primeru prevelikega odmerka buprenorfina, saj lahko povzroči dihalni zastoj in smrt. Znaki prevelikega odmerjanja lahko vključujejo tudi prekomerno znojenje, somnolenco, ambliopijo, miozo, hipotenzijo, navzejo, bruhanje in/ali motnje govora.

### Zdravljenje

Uvesti je treba splošne podporne ukrepe, ki vključujejo pozorno spremljanje dihanja in srčnega utripa bolnika. Uvesti je treba simptomatsko zdravljenje respiratorne depresije v skladu s standardnimi ukrepi intenzivne nege. Zagotoviti morate prehodnost dihalnih poti in asistirano ali nadzorovano ventilacijo. Bolnika je treba prenesti v okolje, kjer so na voljo vsi pripomočki za oživljanje. Če bolnik bruha, je treba paziti, da izbljuvka ne vdihne. Uporaba opioidnih antagonistov (tj. naloksone) se priporoča kljub njihovem skromnemu učinku, ki ga lahko imajo na nevtralizacijo z buprenorfinom izzvanih respiratornih simptomov v primerjavi z njegovimi učinki na polne agoniste opioidov.

Pri določitvi trajanja zdravljenja, potrebnega za nevtralizacijo učinkov prevelikega odmerjanja, je treba upoštevati dolgotrajnost delovanja buprenorfina in podaljšano sproščanje zdravila Buvidal (glejte

poglavje 4.4). Nalokson se lahko izloči hitreje kot buprenorfin, zato se lahko znova pojavijo predhodno nadzorovani simptomi prevelikega odmerjanja buprenorfina.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za zdravljenje zasvojenosti z opiodi, oznaka ATC: N07BC01

#### Mehanizem delovanja

Buprenorfin je delni agonist/antagonist opiodnih receptorjev, ki se lahko veže na  $\mu$ - (mu) in  $\kappa$ - (kapa) opiodne receptorje v možganih. Delovanje buprenorfina v vzdrževalnem zdravljenju opiodne odvisnosti se pripisuje njegovemu počasnemu reverzibilnemu delovanju na  $\mu$ -opiodne receptorje, ki lahko v daljšem obdobju zmanjšajo potrebo odvisnih bolnikov po nezakonitih opiodih.

Med kliničnimi farmakološkimi študijami pri osebah, odvisnih od opiodov, so opazili največje agonistične učinke opiodnih receptorjev.

#### Klinična učinkovitost

Varnost in učinkovitost zdravila Buvidal pri zdravljenju odvisnosti od opiodov so ugotavljali v osrednji, randomizirani, dvojno slepi, dvojno zakriti, aktivno nadzorovani študiji faze 3 s prilagodljivim odmerjanjem pri bolnikih z zmerno do hudo opiodno odvisnostjo. V tej študiji je bilo 428 bolnikov randomizirano v eno izmed dveh skupin zdravljenja. Bolniki iz skupine, ki se je zdravila z zdravilom Buvidal (n = 213), so v prvih 12 tednih prejeli tedenske injekcije (16 mg do 32 mg), nato pa v zadnjih 12 tednih mesečne injekcije (64 mg do 160 mg), poleg tega pa so skozi celotno obdobje zdravljenja prejeli podjezične tablete placeba. Bolniki iz skupine, ki se je zdravila s podjezičnimi tabletami buprenorfina/naloksona (n = 215), so v prvih 12 tednih prejeli tedenske injekcije placeba, nato pa v zadnjih 12 tednih mesečne injekcije placeba, poleg tega pa so skozi celotno obdobje zdravljenja prejeli podjezične tablete buprenorfina/naloksona (8 mg do 24 mg v prvih 12 tednih in 8 mg do 32 mg v zadnjih 12 tednih). V 12 tednih z mesečnimi injekcijami so bolniki iz obeh skupin lahko po potrebi tedensko prejeli en dodatni 8 mg odmerek zdravila Buvidal na mesec. Bolniki so v prvih 12 tednih opravili 12 tedenskih obiskov, v zadnjih 12 tednih pa 6 obiskov (3 načrtovane mesečne obiske in 3 naključne obiske za toksične preiskave urina). Ob vsakem obisku so ocenili rezultate varnosti in učinkovitosti.

Od 428 randomiziranih bolnikov je 24-tedensko zdravljenje zaključilo 69,0 % (147/213) bolnikov iz skupine, ki se je zdravila z zdravilom Buvidal, in 72,6 % (156/215) bolnikov iz skupine, ki se je zdravila s podjezičnimi tabletami buprenorfina/naloksona.

Študija je izpolnila primarni cilj v zvezi z učinkovitostjo glede neinferiornosti povprečnega odstotka vzorcev urina, ki so bili od 1. do 24. tedna zdravljenja negativni na nezakonite opioide, v skupini z zdravilom Buvidal v primerjavi s skupino, ki je prejela podjezične tablete buprenorfina/naloksona (preglednica 4).

Superiornost zdravila Buvidal v primerjavi s podjezičnimi tabletami buprenorfina/naloksona je bila izpolnjena (vnaprej določen preskus) pri sekundarnem cilju kumulativne funkcije distribucije (KFD) za odstotek vzorcev urina, ki so bili od 4. do 24. tedna zdravljenja negativni na opioide (preglednica 4).

<b>Preglednica 4. Spremenljivke učinkovitosti v osrednji, randomizirani, dvojno slepi, dvojno zakriti, aktivno nadzorovani študiji faze 3 s prilagodljivim odmerjanjem pri bolnikih z zmerno do hudo opioidno odvisnostjo</b>					
<b>Spremenljivka učinkovitosti</b>	<b>Statistika</b>	<b>Buvidal</b>	<b>SL BPN/NX</b>	<b>Razlika pri zdravljenju (%)<sup>a</sup> (95 % IZ)</b>	<b>Vrednost p</b>
<b>Odstotek vzorcev urina, ki so bili negativni na nezakonite opioide</b>	N	213	215		
	Povprečje, izračunano z metodo mediane najmanjših kvadratov) (%) (SN)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	95 % IZ	30,3 do 40,0	23,5 do 33,3	-0,1 do 13,6	
<b>KFD odstotka vzorcev urina, ki so bili od 4. do 24. tedna negativni na nezakonite opioide</b>	N	213	215		
	Mediana	26,7	6,7	-	0,008 <sup>b</sup>

KFD = kumulativna funkcija distribucije, IZ = interval zaupanja, SN = standardna napaka, SL BPN/NX = podjezične tablete buprenorfina/naloksone

<sup>a</sup> Razlika = Buvidal – SL BPN/NX

<sup>b</sup> Vrednost p je bila superiornost.

Izvedena je bila dolgoročna, odprta študija varnosti faze 3 s prilagodljivim tedenskim in mesečnim odmerkom zdravila Buvidal v trajanju 48 tednov. V študijo je bilo skupaj vključeno 227 bolnikov z zmerno do hudo opioidno odvisnostjo, od katerih jih je 190 prešlo s podjezičnih tablet buprenorfina (z naloksonom ali brez njega), 37 bolnikov pa se je začelo na novo zdraviti z buprenorfinom. Med 48-tedenskim zdravljenjem so lahko bolniki po klinični presoji zdravnika prehajali s tedenskih in mesečnih injekcij zdravila Buvidal in spreminjali odmerke (z 8 mg na 32 mg zdravila Buvidal tedensko in s 64 mg na 160 mg zdravila Buvidal mesečno).

Pri bolnikih, ki so prešli s podjezičnih tablet buprenorfina, je bil ob izhodišču odstotek bolnikov z negativnimi vzorci urina na nezakonite opioide 78,8 %, ob koncu 48-tedenskega zdravljenja pa je ta odstotek znašal 84,0 %. Pri bolnikih, ki so se začeli zdraviti na novo, je bil ob izhodišču odstotek bolnikov z negativnimi vzorci urina na nezakonite opioide 0,0 %, ob koncu 48-tedenskega zdravljenja pa je ta odstotek znašal 63,0 %. 48-tedensko zdravljenje je v celoti zaključilo 156 bolnikov (68,7 %).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### **Mesečni odmerek zdravila Buvidal**

#### Absorpcija

Po injiciranju se plazemska koncentracija buprenorfina zviša z mediano časa do maksimalne koncentracije v plazmi ( $t_{maks.}$ ) v približno 6–10 urah. Zdravilo Buvidal ima popolnoma absolutno biološko uporabnost. Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena pri četrtem mesečnem odmerku.

Povečanje izpostavitve glede na odmerke so opazili pri odmernem intervalu 64 mg do 128 mg.

#### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve buprenorfina je približno 1900 l. Buprenorfin je približno 96-odstotno vezan na beljakovine, predvsem na alfa in beta globulin.



## Biotransformacija in izločanje

Buprenorfin se oksidativno presnavlja s 14-N-dealkilacijo v N-dezalkil-buprenorfin (poznani tudi kot norbuprenorfin) prek citokroma P450 CYP3A4 in z glukuronidno konjugacijo matične molekule ter dealkiliranega presnovka. Norbuprenorfin je agonist  $\mu$ -opioidnih receptorjev s šibkim intrinzičnim delovanjem.

Ker se izognemo presnovi prvega prehoda, subkutano injiciranje zdravila Buvidal povzroči precej nižje koncentracije presnovka norbuprenorfina v plazmi v primerjavi z zdravljenjem s podjezičnimi tabletami buprenorfina.

Izločitev buprenorfina iz zdravila Buvidal je omejena s hitrostjo sproščanja s končno razpolovno dobo od 19 do 25 dni.

Buprenorfin se večinoma izloča z blatom prek izločanja glukuronidno konjugiranih presnovkov v žolč (70 %), ostanek pa se izloča z urinom. Skupni očistek buprenorfina znaša približno 68 l/h.

## Posebne populacije

### *Starejši*

Farmakokinetičnih podatkov za starejše bolnike (nad 65 let) ni na voljo.

### *Okvara ledvic*

Izločanje skozi ledvice ima relativno majhno vlogo ( $\approx 30\%$ ) pri celotnem očistku buprenorfina.

Odmerka na osnovi ledvične funkcije ni treba spreminjati, priporoča pa se pozornost pri odmerjanju pri osebah s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### *Okvara jeter*

Preglednica 5 povzema rezultate iz kliničnega preskušanja, v katerem je bila določena izpostavljenost buprenorfinu v podjezični tableti buprenorfina/naloksone 2,0/0,5 mg pri zdravih osebah in pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter.

<b>Preglednica 5. Učinek okvare jeter (sprememba glede na zdrave osebe) na farmakokinetične parametre buprenorfina po prejemu podjezične tablete buprenorfina/naloksone (2,0/0,5 mg) pri zdravih osebah in pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter</b>			
<b>Farmakokinetični parameter</b>	<b>Blaga okvara jeter (Child-Pugh razred A) (n = 9)</b>	<b>Zmerna okvara jeter (Child-Pugh razred B) (n = 8)</b>	<b>Huda okvara jeter (Child-Pugh razred C) (n = 8)</b>
<b>Buprenorfin</b>			
$C_{maks.}$	1,2-kratno povečanje	1,1-kratno povečanje	1,7-kratno povečanje
$AUC_{končni}$	Podobno kot kontrola	1,6-kratno povečanje	2,8-kratno povečanje

Na splošno se je pri osebah s hudo okvaro jeter plazemska izpostavljenost buprenorfinu povečala približno 3-krat (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetični podatki pri pediatrični populaciji (stari manj kot 18 let) niso na voljo. Podatki simulacije izpostavljenosti buprenorfinu pri mladostnikih, starih 16 let, kažejo nižje vrednosti  $C_{maks}$  in  $AUC$  v primerjavi z vrednostmi, ki so jih opazili pri odraslih za tedensko in mesečno dajanje zdravila Buvidal.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutno toksičnost buprenorfina so ugotovili pri miših in podganah po peroralnem in parenteralnem (intravenoznem, intraperitonealnem) odmerku. Neželeni učinki so temeljili na znani farmakološki aktivnosti buprenorfina.

Buprenorfin je pokazal nizko toksičnost tkiva in biokemično toksičnost, ko so psi pasme beagle odmerek prejeli en mesec subkutano, opice vrste rhesus en mesec oralno, podgane in pavijani pa šest mesecev intramuskularno.

Študije teratološke in reproduktivne toksičnosti pri podganah in kuncih so po intramuskularnem odmerjanju ugotovile, da buprenorfin ni embriotoksičen ali teratogen in nima izrazitega vpliva na odstavljanje. Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na plodnost in splošno reproduktivno funkcijo.

Študije kronične toksičnosti pri podganah in psih za vehikel, ki je bil uporabljen za zdravilo Buvidal, niso ugotovile posebne nevarnosti za ljudi.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg  
Sojin fosfatidilholin  
Glicerol dioleat  
N-metilpirolidon

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga, 1 ml (steklo tipa I) z batnim zamaškom (klorobutilna guma, prevlečena s fluoropolimerom), iglo (1/2 palca, 23G, 12 mm) in zaščitno igle (stiren-butadienska guma). Napolnjena injekcijska brizga je sestavljena v varnostni napravi za preprečitev vboda z iglo po injiciranju. Zaščitna igle varnostne brizge lahko vsebuje lateks iz gume, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo pri osebah, občutljivih na lateks.

#### Velikost pakiranja:

Pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z zamaškom, iglo, zaščitno igle, varnostnim pripomočkom in 1 batom.

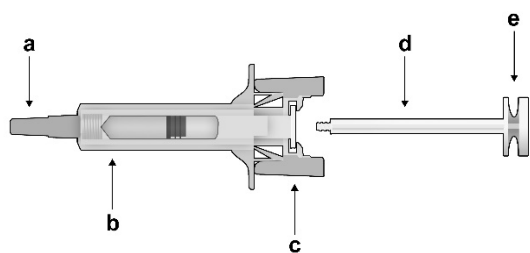
## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Pomembne informacije

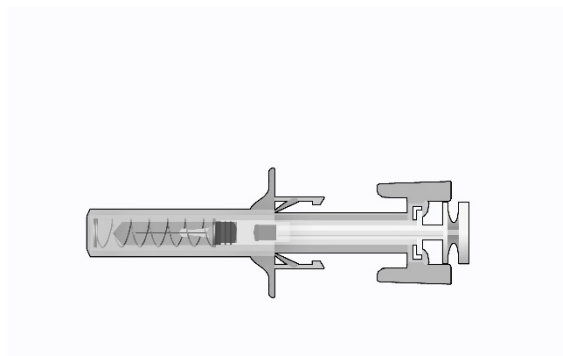
- Zdravilo je treba vbrizgati v podkožno tkivo.
- Izogniti se je treba intravaskularnemu, intramuskularnemu in intradermalnemu vbrizgavanju.
- Ne uporabljajte, če je varnostna brizga prelomljena ali je ovojnina poškodovana.
- Zaščita igle brizge lahko vsebuje lateks iz gume, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo pri osebah, občutljivih na lateks.
- Z varnostno brizgo ravnajte previdno, da se ne zbodete z iglo. Varnostna brizga vsebuje varnostni pripomoček za zaščito igle, ki se aktivira po koncu injiciranja. Ne snemajte pokrovčka z varnostne brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Ko je pokrovček snet z igle, ga nikoli ne poskušajte ponovno namestiti na iglo.
- Uporabljeno varnostno brizgo zavržite takoj po uporabi. Ponovna uporaba varnostne brizge ni dovoljena.

### Pred injiciranjem zdravila

Deli varnostne brizge:



**Slika 1: Varnostna brizga: pred uporabo**  
a) Zaščita igle, b) Ohišje zaščite brizge,  
c) Zaščitna krila brizge, d) Bat,  
e) Glava bata

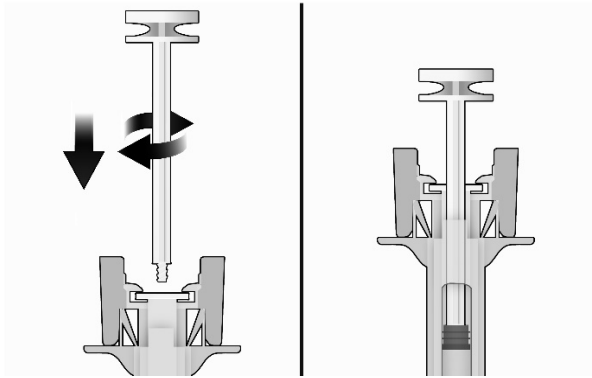


**Varnostna brizga: po uporabi**  
(Z aktiviranim mehanizmom za zaščito igle)

**Zavedati se morate, da je najmanjša količina zdravila za iniciranje komaj vidna skozi okence, saj vzmet varnostnega mehanizma »prekriva« del steklenega cilindra v bližini igle.**

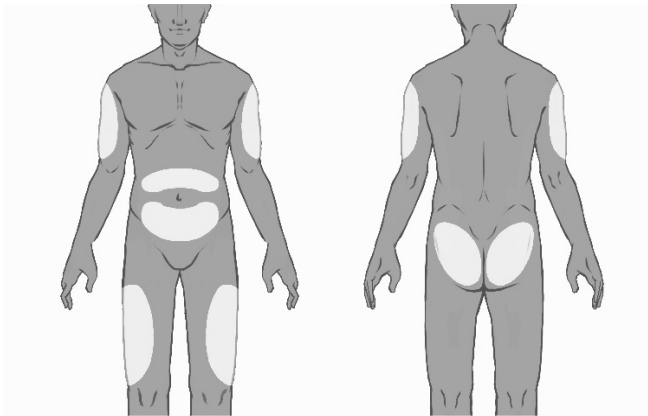
### Uporaba (glejte tudi poglavje 4.2)

- Brizgo vzemite iz kartonske škatle; primite jo za ohišje zaščite brizge.
- Medtem ko brizgo držite za zaščito igle, vstavite bat v batni zamašek, tako da bat nežno vrtite v nasprotni smeri urinega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 2).



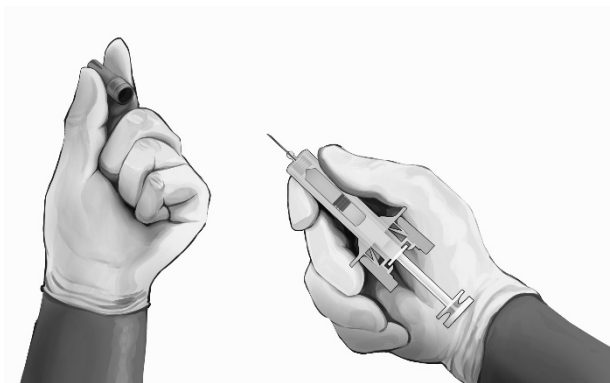
**Slika 2: Prej Potem**

- Varnostno brizgo skrbno preglejte:
  - Varnostne brizge ne uporabljajte po izteku roka uporabe, ki je naveden na kartonski škatli ali nalepki brizge.
  - Opazite lahko majhen zračni mehurček, kar je normalno.
  - Tekočina mora biti bistra. Ne uporabljajte varnostne brizge, če v tekočini opazite delce ali če je motna.
- Izberite mesto injiciranja. Mesta injiciranja je treba menjati med zadnjico, stegnom, trebuhom ali nadlaktjo (glejte sliko 3) s presledkom najmanj osmih tednov, preden se vrnemo na prejšnje mesto injiciranja. Izogniti se je treba injiciranju na mesta okrog pasu ali na razdalji 5 cm od popka.



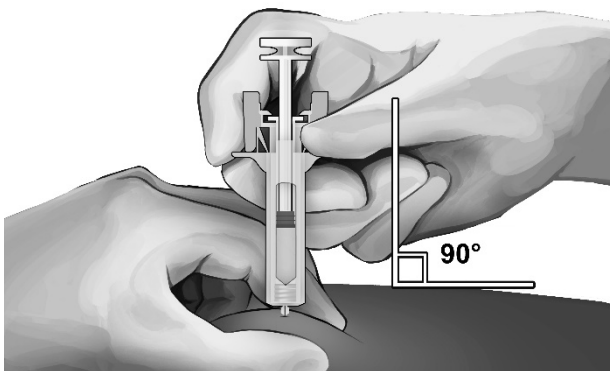
**Slika 3:**

- Nadenite si rokavice in očistite mesto injiciranja s krožnimi gibi in alkoholnim zložencem (ni priložen v pakiranju). Očiščenega mesta se pred injiciranjem ne smete več dotakniti.
- Medtem ko varnostno brizgo držite za njeno ohišje (kot je prikazano na sliki 4), pazljivo snemite zaščito igle. Zaščito igle takoj zavržite (nikoli je ne poskušajte ponovno namestiti na iglo). Na konici igle lahko opazite kapljico tekočine. To je normalno.



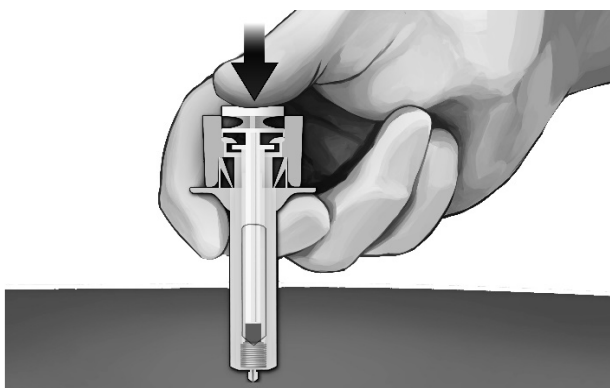
**Slika 4:**

- Kožo na mestu injiciranja primite med palec in kazalec (slika 5).
- Varnostno brizgo držite kot prikazuje slika in gladko potisnite iglo v kožo pod kotom približno 90° (glejte sliko 5). Iglo v celoti potisnite v kožo.



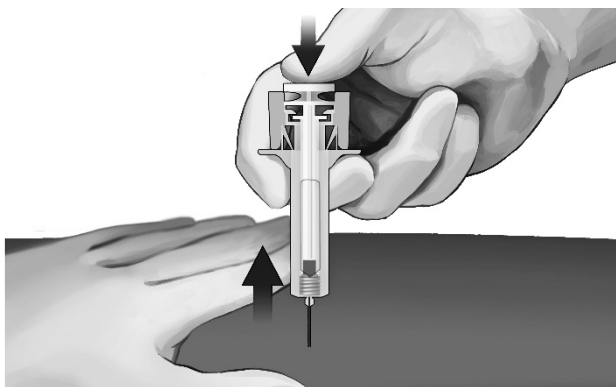
**Slika 5:**

- Medtem ko držite brizgo (slika 6), počasi pritiskajte bat, dokler se glava bata ne zatakne med zaščitna krila brizge in ste vbrizgali celotno količino raztopine.



**Slika 6:**

- Iglo previdno potegnite iz kože. Priporočamo, da je bat v celoti potisnjen v brizgo, iglo pa previdno dvignete naravnost iz mesta injiciranja (glejte sliko 7).



**Slika 7:**

- Takoj ko ste iglo v celoti izvlekli iz kože, palec počasi umaknite z bata in dopustite zaščiti brizge, da samodejno pokrije izpostavljeno iglo (glejte sliko 8). Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša količina krvi, ki jo po potrebi obrišite s kosom vate ali gazo.



**Slika 8:**

#### Odstranjevanje brizge

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**Buvidal raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem (mesečni odmerek)**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

20. november 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVACI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Rechon Life Science AB  
Soldatorpsvägen 5  
Limhamn  
21613  
Švedska

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****Napolnjena injekcijska brizga****1. IME ZDRAVILA**

Buvidal 8 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8 mg buprenorfina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: Sojin fosfatidilholin, glicerol dioleat, brezvodni etanol

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom in 1 batom

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Subkutana uporaba

Enkrat tedensko

Samo za enkratno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1336/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Buvidal 8 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

8 mg/0,16 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****Napolnjena injekcijska brizga****1. IME ZDRAVILA**

Buvidal 16 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 16 mg buprenorfina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: Sojin fosfatidilholin, glicerol dioleat, brezvodni etanol

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom in 1 batom

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Enkrat tedensko

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1336/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Buvidal 16 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

16 mg/0,32 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****Napolnjena injekcijska brizga****1. IME ZDRAVILA**

Buvidal 24 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
Buprenorfin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 24 mg buprenorfina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: Sojin fosfatidilholin, glicerol dioleat, brezvodni etanol

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom in 1 batom

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo

Enkrat tedensko

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1336/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Buvidal 24 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

24 mg/0,48 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****Napolnjena injekcijska brizga****1. IME ZDRAVILA**

Buvidal 32 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 32 mg buprenorfina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: Sojin fosfatidilholin, glicerol dioleat, brezvodni etanol

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom in 1 batom

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo

Enkrat tedensko

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1336/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Buvidal 32 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

32 mg/0,64 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****Napolnjena injekcijska brizga****1. IME ZDRAVILA**

Buvidal 64 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 64 mg buprenorfina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: Sojin fosfatidilholin, glicerol dioleat, N-metilpirolidon

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom in 1 batom

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo

Enkrat mesečno

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1336/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Buvidal 64 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

64 mg/0,18 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****Napolnjena injekcijska brizga****1. IME ZDRAVILA**

Buvidal 96 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 96 mg buprenorfina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: Sojin fosfatidilholin, glicerol dioleat, N-metilpirolidon

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom in 1 batom

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo

Enkrat mesečno

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1336/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Buvidal 96 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

96 mg/0,27 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****Napolnjena injekcijska brizga****1. IME ZDRAVILA**

Buvidal 128 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 128 mg buprenorfina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: Sojin fosfatidilholin, glicerol dioleat, N-metilpirolidon

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom in 1 batom

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo

Enkrat mesečno

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1336/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Buvidal 128 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
buprenorfin  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

128 mg/0,36 ml

**6. DRUGI PODATKI**



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo: Podatki za uporabnika

**Buvidal 8 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**  
**Buvidal 16 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**  
**Buvidal 24 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**  
**Buvidal 32 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**  
**Buvidal 64 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**  
**Buvidal 96 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**  
**Buvidal 128 mg raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**

buprenorfin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Buvidal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Buvidal
3. Kako prejmete zdravilo Buvidal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Buvidal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Buvidal in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Buvidal vsebuje učinkovino buprenorfin, ki je vrsta opioidnega zdravila. Uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opioidov pri bolnikih, ki hkrati prejemajo zdravstveno, socialno in psihološko pomoč.

Zdravilo Buvidal je namenjeno za uporabo pri odraslih in mladostnikih, starih 16 let ali več.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Buvidal**

**Zdravila Buvidal ne smete prejeti v naslednjih primerih:**

- če ste alergični na buprenorfin, ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate hude težave z dihanjem,
- če imate hude težave z jetri,
- če ste pod vplivom alkohola ali se tresete, potite, ste tesnobni, zmedeni ali imate halucinacije, ki jih povzroča alkohol.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Buvidal se posvetujte z zdravnikom, če imate:

- astmo ali druge težave z dihanjem,
- eno od bolezni jeter, kot je hepatitis,
- hudo ledvično okvaro,
- določena stanja srčnega ritma (sindrom dolgega intervala QT ali podaljšan interval QT),
- nizek krvni tlak,
- če ste nedavno utrpeli poškodbe glave ali bolezen možganov,

- bolezen sečil (zlasti povezano s povečano prostato pri moških),
- težave s ščitnico,
- adrenokortikalno motnjo (na primer Addisonovo bolezen),
- težave z žolčnikom.

#### Pomembne stvari, ki se jih je treba zavedati

- **Težave z dihanjem:** Nekaj ljudi je umrlo zaradi zelo počasnega ali plitkega dihanja kot posledice kombinacije odmerka buprenorfina z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema (snovmi, ki upočasnijo določene možganske aktivnosti), kot so benzodiazepini, alkohol in drugi opiodi.
- **Zaspanost:** Zdravilo lahko povzroča zaspanost, zlasti pri uporabi skupaj z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema (snovmi, ki upočasnijo določene možganske aktivnosti), kot so benzodiazepini, druga zdravila, ki zmanjšajo tesnobo ali povzročajo zaspanost, pregabalin ali gabapentin.
- **Odvisnost:** Zdravilo lahko povzroči odvisnost.
- **Poškodbe jeter:** Uporaba buprenorfina lahko povzroči poškodbe jeter, zlasti pri napačni uporabi zdravila. Te so lahko tudi posledica virusnih okužb (kroničnega hepatitisa C), zlorabe alkohola, anoreksije (motnje hranjenja) ali jemanja drugih zdravil, ki lahko škodijo jetrom. Zdravnik bo morda zahteval redne krvne preiskave zaradi preverjanja delovanja jeter. Če imate težave z jetri, morate o tem pred začetkom zdravljenja z zdravilom Buvidal obvestiti svojega zdravnika.
- **Odtegnitveni simptomi:** To zdravilo lahko povzroči odtegnitvene simptome, če ga vzamete manj kot šest ur po uporabi kratkotrajno delujočega opioda (npr. morfija, heroina) ali manj kot 24 ur po tem, ko uporabite dolgotrajno delujoč opiod, kot je metadon.
- **Krvni tlak:** To zdravilo lahko povzroči nenaden padec krvnega tlaka, kar povzroči občutek vrtoglavice, če se prehitro dvignete iz sedečega ali ležečega položaja.
- **Diagnoze nepovezanih zdravstvenih stanj:** Zdravilo lahko prikrije bolečino in oteži diagnosticiranje nekaterih bolezni. Zdravniku ne pozabite povedati, da se zdravite s tem zdravilom.

#### Otroci in mladostniki

Zdravila Buvidal ni dovoljeno uporabljati pri otrocih, mlajših od 16 let. Če spadate med mladostnike (ste stari 16 ali 17 let), vas bo zdravnik pozorneje spremljal.

#### Druga zdravila in zdravilo Buvidal

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko povečajo neželene učinke zdravila Buvidal in imajo lahko včasih zelo hude neželene učinke.

#### Še posebej morate obvestiti zdravnika, če jemljete naslednja zdravila:

- **Benzodiazepine** (ki se uporabljajo za zdravljenje tesnobe ali motenj spanja). Prevelik odmerek benzodiazepina lahko v kombinaciji z zdravilom Buvidal povzroči smrt, saj lahko obe zdravili povzročita zelo počasno in plitvo dihanje (respiratorno depresijo). Če potrebujete benzodiazepin, vam bo zdravnik predpisal pravi odmerek.
- **Gabapentinoidi (gabapentin ali pregabalin)** (ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije ali nevropatskih bolečin). Prevelik odmerek gabapentinoida lahko povzroči smrt, saj lahko obe zdravili povzročita zelo počasno in plitvo dihanje (respiratorno depresijo). Uporabiti morate odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.
- **Alkohol ali zdravila, ki vsebujejo alkohol.** Alkohol lahko poslabša sedativni učinek zdravila.
- **Druga zdravila, po katerih se lahko počutite zaspani in** se uporabljajo za zdravljenje tesnobe, nespečnosti, krčev/epileptičnih napadov in bolečin. Taka zdravila lahko v kombinaciji z zdravilom Buvidal upočasnijo nekatere možganske aktivnosti in zmanjšajo pozornost ter sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.  
Zdravila, zaradi katerih ste lahko zaspani ali manj pozorni, vključujejo:

- druge opioide, na primer metadon, določena zdravila proti bolečinam in zdravila za blaženje kašlja, ki lahko tudi povečajo tveganje za preveliko odmerjanje opioida,
  - antidepresive (ki se uporabljajo za zdravljenje depresije),
  - sedativne antihistaminike (ki se uporabljajo za zdravljenje alergijskih reakcij),
  - barbiturate (ki se uporabljajo za lažje spanje ali sedacijo),
  - določene anksiolitike (ki se uporabljajo za zdravljenje tesnobe),
  - antipsihotike (ki se uporabljajo za zdravljenje psihiatričnih motenj, kot je shizofrenija),
  - klonidin (ki se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- **opioidne analgetike.** V kombinaciji z zdravilom Buvidal ta zdravila morda ne bodo pravilno delovala in lahko povečajo tveganje za preveliko odmerjanje.
  - **naltrekson in nalmefen** (ki se uporabljata za zdravljenje zasvojenosti), saj lahko preprečita pravilno delovanje zdravila Buvidal. Teh dveh zdravil ne smete jemati hkrati z zdravilom Buvidal.
  - **nekatera protiretrovirusna zdravila** (za zdravljenje okužbe s HIV), kot so ritonavir, nelfinavir in indinavir, ker lahko okrepijo učinke tega zdravila.
  - **nekatera protiglivična zdravila** (za zdravljenje glivičnih okužb), kot so ketokonazol, itrakonazol, ker lahko povečajo učinke tega zdravila.
  - **makrolidne antibiotike** (za zdravljenje bakterijskih okužb), kot sta klaritromicin in eritromicin, ker lahko okrepijo učinke tega zdravila.
  - **nekatera antiepileptična zdravila** (za zdravljenje epilepsije), kot so fenobarbital, karbamazepin in fenitoin, ker lahko zmanjšajo učinke zdravila Buvidal.
  - **rifampicin** (za zdravljenje tuberkuloze). Rifampicin lahko zmanjša učinek zdravila Buvidal.
  - **zaviralce monoaminooksidaze** (za zdravljenje depresije), kot so fenelzin, izokarboksazid, iponiazid in tranilcipromin, ker lahko okrepijo učinke tega zdravila.

### Zdravilo Buvidal skupaj z alkoholom

Uživanje alkohola v kombinaciji z zdravilom Buvidal lahko poveča zaspanost in poveča tveganje za težave z dihanjem.

### Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Tveganja uporabe zdravila Buvidal pri nosečnicah niso znana. Zdravnik vam bo pomagal sprejeti odločitev glede nadaljnjega jemanja zdravila med nosečnostjo.

Jemanje zdravila v pozni nosečnosti lahko povzroči odtegnitvene simptome, vključno s težavami z dihanjem pri novorojenčkih. To se lahko zgodi od nekaj ur do nekaj dni po rojstvu.

Predn zdravilo Buvidal prejmete med dojenjem, se posvetujte s svojim zdravnikom, saj se zdravilo izloča v materino mleko.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Buvidal ste lahko zaspani in omotični. To je verjetnejše na začetku zdravljenja in pri spremembi odmerka. Učinek je lahko še večji ob uživanju alkohola ali jemanju pomirjeval. Dokler ne veste, kako zdravilo vpliva na vas, ne vozite, ne uporabljajte orodij ali strojev in ne izvajajte nevarnih dejavnosti.

### Zdravilo Buvidal vsebuje alkohol

Zdravilo Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg in 32 mg vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na odmerek.

### 3. Kako prejmete zdravilo Buvidal

Zdravilo Buvidal lahko dajejo samo zdravstveni delavci.

Odmerki zdravila Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg in 32 mg se dajejo tedensko. Odmerki zdravila Buvidal 64 mg, 96 mg, in 128 mg se dajejo mesečno.

Vaš zdravnik bo določil najprimernejši odmerek za vas. Zdravnik lahko med zdravljenjem prilagodi vaš odmerek glede na učinek zdravila.

#### Začetek zdravljenja

Prvi odmerek zdravila Buvidal boste prejeli, ko bodo pri vas vidni jasni znaki odtegnitve.

Če ste odvisni od kratkotrajno delujočih opioidov (npr. morfija ali heroina), boste začetni odmerek zdravila Buvidal prejeli najmanj 6 ur po zadnji uporabi opioida.

Če ste odvisni od dolgo delujočih opioidov (npr. metadona), bodo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Buvidal vaš odmerek metadona zmanjšali pod 30 mg dnevno. Začetni odmerek zdravila boste prejeli najmanj 24 ur po zadnji uporabi metadona.

Če še ne prejimate podjezičnih tablet buprenorfina (enaka učinkovina kot v zdravilu Buvidal), je priporočen začetni odmerek 16 mg z enim ali dvema dodatnima odmerkoma zdravila Buvidal po 8 mg v presledku najmanj enega dneva v prvem tednu zdravljenja. To pomeni ciljni odmerek 24 mg ali 32 mg v prvem tednu zdravljenja.

Če predhodno niste uporabljali buprenorfina, boste prejeli 4 mg buprenorfina pod jezik, nato pa vas bodo pred prvim odmerkom zdravila Buvidal eno uro opazovali.

Mogoče je preiti na mesečno zdravljenje z zdravilom Buvidal, če je to za vas primerno, ko je dosežena stabilizacija z zdravilom Buvidal za tedensko zdravljenje (štiri ali več tednov zdravljenja, kadar je to izvedljivo).

Če že jemljete podjezične tablete buprenorfina, lahko zdravilo Buvidal začnete prejemati naslednji dan po zadnjem odmerku. Zdravnik vam bo predpisal pravilen začetni odmerek zdravila Buvidal glede na odmerek podjezičnih tablet buprenorfina, ki ga trenutno jemljete.

#### Nadaljevanje zdravljenja in prilagajanje odmerka

Zdravnik vam lahko med nadaljevanjem zdravljenja zmanjša ali poveča odmerek v skladu z vašimi potrebami. S tedenskega zdravljenja lahko preidete na mesečno zdravljenje in obratno. Zdravnik vam bo predpisal ustrezen odmerek.

Med nadaljnjim zdravljenjem boste morda prejeli en dodatni odmerek zdravila Buvidal 8 mg, in sicer med tedenskimi ali mesečnimi zdravljenji, kadar vaš zdravnik meni, da je to primerno za vas.

Največji odmerek na teden za bolnike, ki so na tedenskem zdravljenju z zdravilom Buvidal, je 32 mg z dodatnim odmerkom 8 mg. Največji odmerek na mesec za bolnike, ki so na mesečnem zdravljenju z zdravilom Buvidal, je 128 mg z dodatnim odmerkom 8 mg.

#### Pot uporabe

Zdravilo Buvidal se daje kot ena injekcija pod kožo (subkutano) v eno od dopustnih mest, kot so zadnjica, stegno, trebuh in nadlaket. Na isto mesto injiciranja lahko prejmete več injekcij, a se bodo točna mesta tedenskega in mesečnega injiciranja razlikovala in jih bo treba vsakokrat zamenjati za obdobje najmanj 8 tednov.

#### **Če ste vzeli večji odmerek buprenorfina, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek buprenorfina, kot bi ga smeli, morate takoj stopiti v stik z zdravnikom, saj lahko pride do zelo počasnega in plitkega dihanja in posledične smrti.

Če uporabite preveč buprenorfina, morate takoj poiskati zdravniško pomoč, saj lahko prevelik odmerek povzroči hude in življenjsko nevarne težave z dihanjem. Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo počasnejše in šibkejše dihanje kot ponavadi, večjo zaspanost in manjše zenice.

Začnete čutiti omedlevico, kar je lahko znak nizkega krvnega tlaka, vam je slabo, bruha in/ali nerazločno govorite.

### **Če izpustite odmerek zdravila Buvidal**

Pomembno je, da upoštevate urnik odmerkov zdravila Buvidal. Če zamudite obisk pri zdravniku, ga pokličite in vprašajte, kdaj lahko pridete po naslednji odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Buvidal**

Zdravljenja ne smete prekiniti brez odobritve zdravnika, ki vas zdravi. Prekinitev zdravljenja lahko povzroči odtegnitvene simptome.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč**, če se pojavijo neželeni učinki, kot so:

- Nenadno sopenje, težave z dihanjem, otekanje vek, obraza, jezika, ustnic, žrela ali rok; izpuščaj ali srbenje, še posebej po celem telesu. To so lahko znaki življenjsko nevarne alergijske reakcije.
- Če začnete dihati počasneje ali šibkeje kot običajno (respiratorna depresija).
- Če začnete čutiti omedlevico, kar je lahko znak nizkega krvnega tlaka.

Prav tako se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, če se pojavijo neželeni učinki, kot so:

- huda utrujenost, pomanjkanje teka ali porumenelost kože ali oči. To so lahko simptomi poškodb jeter.

#### Možni neželeni učinki:

*Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):*

- nespečnost (nezmožnost spanja)
- glavobol
- navzeja (občutek slabosti)
- potenje, sindrom odtegnitve zdravila, bolečina

*Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):*

- okužba, gripa, vneto grlo in boleče požiranje, izcedek iz nosu
- otekle žleze (bezgavke)
- preobčutljivost
- zmanjšan tek
- tesnoba, vznemirjenost, depresija, sovražnost, nervoza, motnje mišljenja, paranoja
- zaspanost, vrtoglavica, migrena, pekoč občutek ali mravljinčenje v rokah in nogah, omedlevica, tresenje, povečanje mišične napetosti, motnje govora
- solzenje, nenormalno razširjene ali zožene zenice (temni del očesa)
- palpitacije
- nizek krvni tlak
- kašelj, težko dihanje, zehanje, astma, bronhitis
- zaprtje, bruhanje (slabost), bolečine v trebuhu, napenjanje (vetrovi), prebavne motnje, suha usta, driska
- izpuščaj, koprivnica ali srbečica
- bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu, bolečine v mišicah, mišični krči, bolečine v vratu, bolečine v kosteh
- boleča menstruacija

- reakcije na mestu injiciranja, npr. bolečine, srbenje, rdeča koža, otekanje in trda koža, otekanje gležnjev, stopal ali prstov, oslabeleost, slabo počutje, povišana telesna temperatura, mrzlica, odtegnitveni sindrom pri novorojenčku, bolečine v prsih
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije

*Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):*

- okužba kože na mestu injiciranja
- občutek omotice ali vrtenja (vrtoglavica)

*Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):*

- halucinacije, občutek sreče in navdušenja (evforija)
- nenormalna pordelost kože
- boleče ali oteženo uriniranje

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Buvidal**

Zdravilo Buvidal lahko dajejo samo zdravstveni delavci. Jemanje zdravila domov ali bolnikovo samoinjiciranje zdravila nista dopustna.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali nalepki brizge poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v tekočini opazite delce ali če je motna.

Zdravilo Buvidal je samo za enkratno uporabo. Vse uporabljene brizge je treba zavreči.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Buvidal**

- Učinkovina je buprenorfin.
- Druge sestavine so sojin fosfatidilholin, glicerol dioleat, brezvodni etanol (samo v tedenski formulaciji) in N-metilpirolidon (samo v mesečni formulaciji).

Na voljo so naslednje brizge:

*Tedensko injiciranje:*

- 8 mg: napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8 mg buprenorfina v 0,16 ml raztopine
- 16 mg: napolnjena injekcijska brizga vsebuje 16 mg buprenorfina v 0,32 ml raztopine
- 24 mg: napolnjena injekcijska brizga vsebuje 24 mg buprenorfina v 0,48 ml raztopine
- 32 mg: napolnjena injekcijska brizga vsebuje 32 mg buprenorfina v 0,64 ml raztopine

#### *Mesečno injiciranje:*

64 mg: napolnjena injekcijska brizga vsebuje 64 mg buprenorfina v 0,18 ml raztopine

96 mg: napolnjena injekcijska brizga vsebuje 96 mg buprenorfina v 0,27 ml raztopine

128 mg: napolnjena injekcijska brizga vsebuje 128 mg buprenorfina v 0,36 ml raztopine

#### **Izgled zdravila Buvidal in vsebina pakiranja**

Zdravilo Buvidal je raztopina za injiciranje s podaljšanim sproščanjem. Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje rumenkasto do rumeno bistro tekočino.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

napolnjena injekcijska brizga z 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg in 128 mg raztopine za injiciranje.

Vsako pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z zamaškom, iglo, zaščito igle, varnostnim pripomočkom in 1 batom.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Camurus AB

Ideon Science Park

SE-223 70 Lund, Švedska

Tel.: +800 2577 2577

#### **Izdelovalec**

Rechon Life Science AB

Soldatorpsvägen 5

216 13 Limhamn

Švedska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

#### **Navodila za uporabo za zdravstveno osebje**

##### **Vsebina:**

- 1. Pomembne informacije**
- 2. Pred injiciranjem zdravila**
- 3. Uporaba**
- 4. Odstranjevanje brizge**

##### **1. Pomembne informacije**

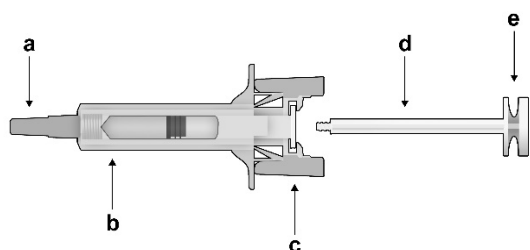
- Zdravilo je treba vbrizgati v podkožno tkivo. Ne uporabljajte, če je varnostna brizga prelomljena ali je ovojnina poškodovana.
- Zaščita igle varnostne brizge lahko vsebuje lateks iz gume, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo pri osebah, občutljivih na lateks.
- Z varnostno brizgo ravnajte previdno, da se ne zbodete z iglo. Varnostna brizga vsebuje varnostni pripomoček za zaščito igle, ki se aktivira po koncu injiciranja. Zaščita igle pomaga preprečiti poškodbe zaradi vbodov z iglo.



- Ne snemajte pokrovčka z varnostne brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Ko je pokrovček snet z igle, ga nikoli ne poskušajte ponovno namestiti na iglo.
- Uporabljeno varnostno brizgo zavržite takoj po uporabi. Ponovna uporaba varnostne brizge ni dovoljena.

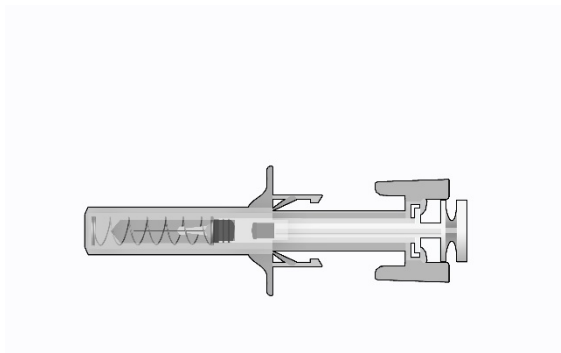
## 2. Pred injiciranjem zdravila

### Deli varnostne brizge



**Slika 1: Varnostna brizga: pred uporabo**

- Zaščita igle
- Ohišje zaščite brizge
- Zaščitna krila brizge
- Bat,
- Glava bata

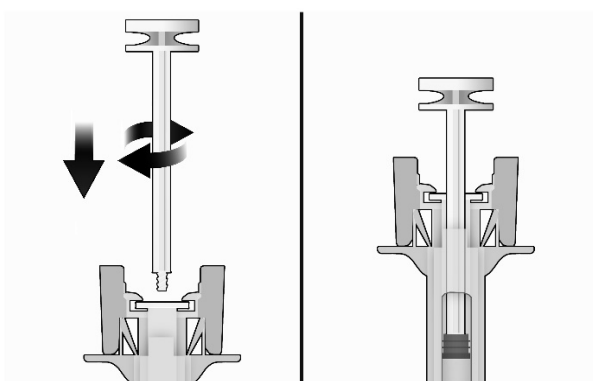


**Varnostna brizga: po uporabi**  
(Z aktiviranim mehanizmom za zaščito igle)

**Zavedati se morate, da je najmanjša količina zdravila za iniciranje komaj vidna skozi okence, saj vzmet varnostnega mehanizma »prekriva« del steklenega cilindra v bližini igle.**

## 3. Uporaba

- Brizgo vzemite iz kartonske škatle; primite jo za ohišje zaščite brizge.
- Medtem ko brizgo držite za zaščito igle, vstavite bat v batni zamašek, tako da bat nežno vrtite v nasprotni smeri urinega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 2).

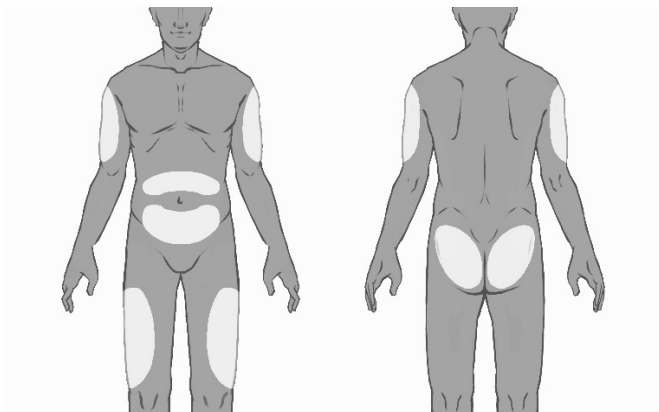


**Slika 2 Prej**

**Potem**

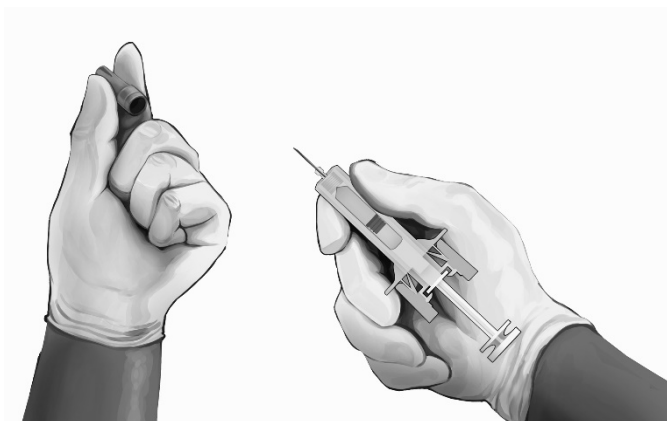
- Varnostno brizgo skrbno preglejte:
  - Varnostne brizge ne uporabljajte po izteku roka uporabe, ki je naveden na kartonski škatli ali nalepki brizge.
  - Opazite lahko majhen zračni mehurček, kar je normalno.
  - Tekočina mora biti bistra. Ne uporabljajte varnostne brizge, če v tekočini opazite delce ali če je motna.

- Izberite mesto injiciranja. Mesta injiciranja je treba menjati med zadnjico, stegnom, trebuhom ali nadlaktjo (glejte sliko 3) s presledkom najmanj osmih tednov, preden se vrnemo na prejšnje mesto injiciranja. Izogniti se je treba injiciranju na mesta okrog pasu ali na razdalji 5 cm od popka.



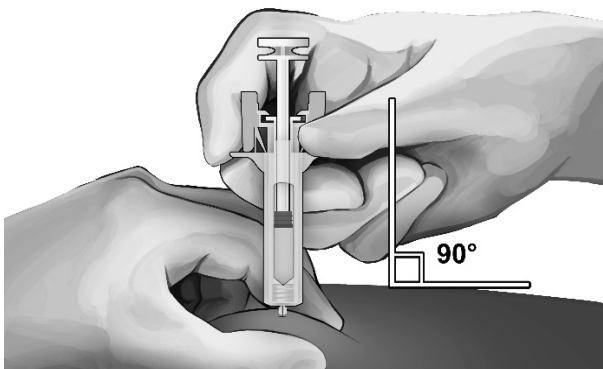
**Slika 3**

- Nadenite si rokavice in očistite mesto injiciranja s krožnimi gibi in alkoholnim zložencem (ni priložen v pakiranju). Očiščenega mesta se pred injiciranjem ne smete več dotakniti.
- Medtem ko varnostno brizgo držite za njeno ohišje (kot je prikazano na sliki 4), pazljivo snemite zaščito igle. Zaščito igle takoj zavržite (nikoli je ne poskušajte ponovno namestiti na iglo). Na konici igle lahko opazite kapljico tekočine. To je normalno.



**Slika 4**

- Kožo na mestu injiciranja primite med palec in kazalec (slika 5).
- Varnostno brizgo držite kot prikazuje slika in gladko potisnite iglo v kožo pod kotom približno 90° (glejte sliko 5). Iglo v celoti potisnite v kožo.



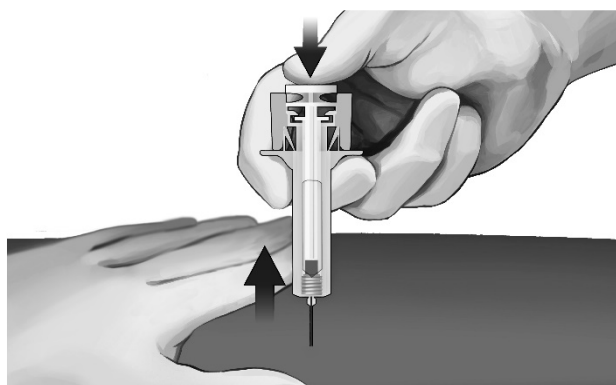
**Slika 5**

- Medtem ko držite brizgo (slika 6), počasi pritiskajte bat, dokler se glava bata ne zatakne med zaščitna krila brizge in ste vbrizgali celotno količino raztopine.



**Slika 6**

- Iglo previdno potegnite iz kože. Priporočamo, da je bat v celoti potisnjen v brizgo, iglo pa previdno dvignete naravnost iz mesta injiciranja (glejte sliko 7).



**Slika 7**

- Takoj ko ste iglo v celoti izvlekli iz kože, palec počasi umaknite z bata in dopustite zaščitni brizge, da samodejno pokrije izpostavljeno iglo (glejte sliko 8). Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša količina krvi, ki jo po potrebi obrišite s kosom vate ali gazo.



**Slika 8**

#### **4. Odstranjevanje brizge**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.