

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buvidal 8 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 16 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 24 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 32 mg injektionsvätska, depotlösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

8 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 8 mg buprenorfin

16 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 16 mg buprenorfin

24 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 24 mg buprenorfin

32 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 32 mg buprenorfin

Hjälpämne(n) med känd effekt

Styrkorna 8 mg, 16 mg, 24 mg och 32 mg innehåller små mängder av etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, depotlösning.

Gulaktig till genomskinlig gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar i åldern 16 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Buvidal får endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal. Lämpliga försiktighetsåtgärder, som att utföra patientuppföljningsbesök med klinisk övervakning enligt patientens behov, ska vidtas vid förskrivning och administrering av buprenorfin. Användning i hemmet och självadministrering av produkten av patienter är inte tillåten.

Försiktighetsåtgärder innan behandling påbörjas

För att undvika att framkalla symptom på abstinens ska behandling med Buvidal påbörjas först när objektiva och tydliga tecken på lätt till måttlig abstinens uppvisas (se avsnitt 4.4). Hänsyn ska tas till vilka typer av opioider som använts (det vill säga lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende.

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider ska första dosen med Buvidal inte administreras förrän tidigast 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon ska metadondosen minskas till högst 30 mg/dag innan man inleder behandlingen med Buvidal, som inte ska administreras tidigare än 24 timmar efter att patienten senast fick en metadondos. Buvidal kan framkalla abstinenssymptom hos patienter som är beroende av metadon.

Dosering

Inledande av behandling hos patienter som inte redan får buprenorfin

Patienter som inte fått buprenorfin tidigare ska få en dos med sublinguallt buprenorfin på 4 mg och observeras under en timme innan den första administreringen av veckodosen av Buvidal för att bekräfta att buprenorfin tolereras.

Den rekommenderade startdosen med Buvidal är 16 mg, med en eller två ytterligare 8 mg-doser med minst 1 dags mellanrum, för att uppnå en måldos på 24 mg eller 32 mg under den första behandlingsveckan. Den rekommenderade dosen för den andra behandlingsveckan är den totala dos som administrerades under den inledande veckan.

Månadsbehandling med Buvidal kan påbörjas efter inledande behandling med veckodos av Buvidal, i enlighet med dosomvandlingen i tabell 2 och när patienter har stabiliserats på veckobehandling (efter fyra veckor eller mer, när detta är möjligt).

Att byta från sublinguala buprenorfinläkemedel till Buvidal

Patienter som behandlats med sublinguallt buprenorfin kan övergå direkt till veckodosering eller månadsdosering av Buvidal, med en början dagen efter den sista sublinguala behandlingsdosen med dagligt buprenorfin i enlighet med dosrekommendationerna i tabell 1. Noggrannare övervakning av patienter rekommenderas under doseringsperioden efter bytet.

Tabell 1. Konventionellt sublinguallt buprenorfin i dagliga behandlingsdoser och rekommenderade motsvarande vecko- och månadsdoser av Buvidal		
Dos med dagligt sublinguallt buprenorfin	Veckodos av Buvidal	Månadsdos av Buvidal
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

Dosen buprenorfin i mg kan skilja sig mellan olika sublinguala läkemedel, vilket måste tas i beaktande för varje enskilt läkemedel. Buvidals farmakokinetiska egenskaper beskrivs i avsnitt 5.2.

Underhållsbehandling och dosjusteringar

Buvidal kan administreras varje vecka eller varje månad. Dosen kan ökas eller minskas och patienten kan byta mellan veckodos och månadsdos av läkemedlet enligt patientens individuella behov och den behandlande läkarens kliniska bedömning enligt rekommendationerna i tabell 2. Efter byte kan patienter behöva noggrannare övervakning. Bedömningen av långsiktig behandling är baserad på 48 veckors data.

Tabell 2. Rekommenderad dosomvandling vid byte från veckodos till månadsdos eller från månadsdos till veckodos	
Veckodos av Buvidal	Månadsdos av Buvidal
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Extrados

Högst en extra dos med Buvidal på 8 mg får administreras vid ett oplanerat besök mellan ordinarie regelbundna vecko- och månadsdoser, beroende på den individuella patientens tillfälliga behov. Den maximala dosen per vecka för patienter som står på veckobehandling med Buvidal är 32 mg, med en ytterligare dos på 8 mg. Den maximala dosen per månad för patienter som står på månadsbehandling med Buvidal är 128 mg, med en ytterligare dos på 8 mg.

Missade doser

För att undvika missade doser kan veckodosen administreras upp till 2 dagar före eller efter tidpunkten för veckodosering, och månadsdosen kan administreras upp till 1 vecka innan eller efter tidpunkten för månadsdosering.

Om en dos missas ska nästa dos administreras så snart som det är praktiskt möjligt.

Utsättning av behandling

Om behandling med Buvidal avbryts måste läkemedlets egenskaper avseende förlängd frisättning och eventuella abstinenssymptom som upplevs av patienten övervägas, se avsnitt 4.4. Om patienten byter till behandling med sublingualt buprenorfin ska detta ske en vecka efter den senaste veckodosen eller en månad efter den senaste månadsdosen med Buvidal enligt rekommendationerna i tabell 1.

Särskilda populationer

Äldre

Effekten och säkerheten med buprenorfin hos äldre patienter > 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

I allmänhet är den rekommenderade dosen för äldre patienter med normal njurfunktion samma som för yngre vuxna patienter med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha nedsatt njur-/leverfunktion kan emellertid en dosjustering vara nödvändig (se ”Nedsatt leverfunktion” och ”Nedsatt njurfunktion” nedan).

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Buprenorfin är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Dosen buprenorfin behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för buprenorfin för barn och ungdomar under 16 år har inte fastställts (se avsnitt 4.4). Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Buvidal är endast avsett för subkutan administrering. Injektion ska ske långsamt och fullständigt i subkutan vävnad i olika områden (skinka, lår, buk eller överarm) förutsatt att det finns tillräckligt med subkutan vävnad. Varje område kan ha flera injektionsställen. Injektionsställen ska roteras för både vecko- och månadsinjektionerna. En minimitid på 8 veckor bör gå innan ett tidigare använt injektionsställe används på nytt för veckodosen. Det finns inga kliniska data som stöder återinjektion av månadsdosen på samma injektionsställe. Det är inte troligt att detta utgör ett säkerhetsbekymmer. Beslutet att återinjicera på samma injektionsställe bör också vägledas av de behandlande läkarnas kliniska bedömning. Administrerad dos ska ges som en enda injektion och inte delas upp. Dosen får inte administreras intravaskulärt (intravenöst), intramuskulärt eller intradermalt (i huden) (se avsnitt 4.4). Se avsnitt 6.6 för administreringsinstruktioner.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår respiratorisk insufficiens.

Allvarligt nedsatt leverfunktion.

Akut alkoholism eller *delirium tremens*

4.4 Varningar och försiktighet

Administrering

Noggrann försiktighet måste iaktas för att undvika oavsiktlig injektion av Buvidal. Dosen får inte administreras intravaskulärt (intravenöst), intramuskulärt eller intradermalt.

Intravaskulär, såsom en intravenös, injektion kan utgöra en risk för allvarlig skada eftersom Buvidal bildar en fast massa vid kontakt med kroppsvätskor, vilket potentiellt skulle kunna orsaka skada på blodkärl, blockering av kärlet eller tromboemboliska händelser.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk och felaktig distribuering ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas vid förskrivning och administrering av buprenorfin. Hälso- och sjukvårdspersonal ska administrera Buvidal direkt till patienten. Patienters användning i hemmet eller självadministrering av produkten är inte tillåtet. Alla eventuella försök att ta bort depån ska övervakas under behandlingen.

Depåegenskaper

Läkemedlets depåegenskaper ska övervägas under behandling, inklusive vid insättning och utsättning. I synnerhet patienter som får samtidig behandling med andra läkemedel och/eller med samsjukdom/samtidig sjukdom ska övervakas för tecken och symptom på toxicitet, överdos eller abstinens på grund av ökade eller minskade nivåer av buprenorfin.

För farmakokinetiska egenskaper, se avsnitt 5.2 och för utsättning av behandling, se avsnitt 4.2.

Andningsdepression

Ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats hos patienter som behandlats med buprenorfin, i synnerhet när buprenorfin använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte använts enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats i samband med samtidigt intag av buprenorfin och andra dämpande substanser som alkohol, gabapentinoider (till exempel pregabalin och gabapentin) (se avsnitt 4.5) eller andra opioider.

Buprenorfin ska användas med försiktighet hos patienter med respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, astma, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskolios).

Buprenorfin kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-opioidberoende personer vid oavsiktlig eller avsiktlig användning.

CNS-depression

Buprenorfin kan orsaka dåsigheit, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser som till exempel bensodiazepiner, lugnande läkemedel, sedativa läkemedel, gabapentinoider eller hypnotiska läkemedel (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till my-opioidreceptorn och kronisk administrering kan ge opioidberoende.

Hepatit och leverpåverkan

Leverfunktionstester vid baslinjen samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi som samtidigt behandlas med vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har leversjukdom löper en högre risk för leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas.

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende patienter både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion av läkemedel som innehåller buprenorfin. Spektrumet av avvikelser sträcker sig från övergående asymptomatiska ökningar av levertransaminaser till fallrapporter om cytolytisk hepatit, leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall kan närvaron av redan befintliga leverenzymavvikelser, genetisk sjukdom, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella levertoxiska läkemedel samt pågående injektionsmissbruk av droger ha haft en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på vad man upptäcker kan Buvidal eventuellt behöva sättas ut. Övervakning utöver vecko- och månadsbehandlingen kan behövas. Om behandling fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

Framkallande av opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin inleds är det viktigt att vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin. Buprenorfinläkemedel har framkallat abstinenssymptom hos opioidberoende patienter när de ges tidigare än då agonisteffekter orsakade av senaste användningen av opioider eller opioidmissbruk avklingat. För att undvika att framkalla abstinens måste insättande göras när objektiva tecken och symptom på lätt till måttlig abstinens uppvisas (se avsnitt 4.2). Avbruten behandling kan leda till ett abstinenssyndrom som kan ha fördröjd debut.

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin metaboliseras i stor utsträckning i levern. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska övervakas för tecken och symptom på framkallad opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av buprenorfin. Buprenorfin ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2). Leverfunktionen ska övervakas regelbundet under behandlingen. Buprenorfin är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min), se avsnitt 4.2 och 5.2.

Förlängt QT

Försiktighet bör iaktas när Buvidal ges tillsammans med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet och hos patienter med en anamnes på långt QT-syndrom eller andra riskfaktorer för förlängd QT-tid.

Hantering av akut smärta

För att hantera akut smärta under fortsatt användning av Buvidal kan en kombination av opioider med hög my-receptoraffinitet (t.ex. fentanyl), icke-opioida smärtstillande läkemedel och regional anestesi bli nödvändig. Titring av orala eller intravenösa kortverkande smärtlindrande opioider (morfin med omedelbar frisättning, oxikodon eller fentanyl) till önskad smärtlindrande effekt hos patienter som behandlas med Buvidal kan kräva högre doser. Patienter ska övervakas under behandling.

Användning hos barn och ungdomar

Säkerhet och effekt för buprenorfin för barn och ungdomar under 16 år har inte fastställts (se avsnitt 4.2). På grund av begränsad mängd data för ungdomar (i åldern 16 eller 17 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas noggrant under behandlingen.

Klasseffekter

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten eller dölja diagnos eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Buvidal.

Buprenorfin ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- bensodiazepiner: Denna kombination kan leda till dödsfall på grund av andningsdepression av centralt ursprung. Doseringar måste därför övervakas noga och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas om att det är extremt farligt att självadministrera icke-ordinerade bensodiazepiner samtidigt som man tar det här läkemedlet och bör också förmanas om att endast använda bensodiazepiner samtidigt med denna produkt om så ordinerats av deras läkare (se avsnitt 4.4).
- gabapentinoider: Denna kombination kan leda till dödsfall på grund av andningsdepression. Doseringar måste därför övervakas noga och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas för att använda gabapentinoider (till exempel pregabalin och gabapentin) samtidigt som de använder detta läkemedel och endast på det sätt som de anvisats av sin läkare (se avsnitt 4.4).
- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).
- andra centralt dämpande substanser: Andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande läkemedel), vissa antidepressiva läkemedel, sederande H₁-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, antipsykotika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar dämpningen av det centrala nervsystemet. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld (se avsnitt 4.7).
- opioida analgetika: Det kan vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som får buprenorfin. Det finns också en risk för överdosering av en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar (se avsnitt 4.4).

- naltrexon och nalmefen: Dessa är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Hos opioidberoende patienter som får behandling med buprenorfin kan naltrexon framkalla ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva opioida abstinensbesvär. Hos patienter som får behandling med naltrexon kan de avsedda terapeutiska effekterna av buprenorfinadministrering blockeras av naltrexon.
- Buprenorfin metaboliseras primärt av CYP3A4 till norbuprenorfin. Effekterna på buprenorfinexponering hos patienter som behandlas med Buvidal har inte studerats. Interaktion med samtidigt administrerade inducerare eller hämmare har fastställts i studier med transmukosalt och transdermalt buprenorfin. Buprenorfin metaboliseras också till buprenorfin-3 β -glukuronid av UGT1A1.
 - CYP3A4-hämmare kan hämma metabolismen av buprenorfin, vilket leder till ökad C_{max} och AUC av buprenorfin och norbuprenorfin. Buvidal undviker första-passageeffekter och CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, antifungala azoler som ketokonazol eller itrakonazol, eller makrolida antibiotika) förväntas ha mindre effekt på buprenorfinmetabolismen när de administreras tillsammans med Buvidal jämfört med när de administreras tillsammans med sublinguallt buprenorfin. Vid byte från sublinguallt buprenorfin till Buvidal kan patienter behöva övervakas för att säkerställa att buprenorfinnivåerna i plasma är adekvata. Patienter som redan står på Buvidal och som påbörjar behandling med CYP3A4-hämmare ska behandlas med veckodosering av Buvidal och övervakas för tecken och symptom på överbehandling. Motsatt gäller att om en patient samtidigt behandlas med Buvidal och en CYP3A4-hämmare och slutar ta CYP3A4-hämmaren ska patienten övervakas för abstinenssymptom.
 - CYP3A4-inducerare kan inducera metabolismen av buprenorfin, vilket leder till minskade nivåer av buprenorfin. Buvidal undviker första-passageeffekter och CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin) förväntas ha mindre effekt på buprenorfinmetabolism när de administreras tillsammans med Buvidal jämfört med när de administreras tillsammans med sublinguallt buprenorfin. Vid byte från sublinguallt buprenorfin till Buvidal kan patienter behöva övervakas för att säkerställa att buprenorfinnivåerna i plasma är adekvata. Patienter som redan står på Buvidal och som påbörjar behandling med CYP3A4-inducerare ska behandlas med veckodosering av Buvidal och övervakas för tecken och symptom på abstinens. Motsatt gäller att om en patient samtidigt behandlas med Buvidal och en CYP3A4-inducerare och slutar ta CYP3A4-induceraren ska patienten övervakas för överbehandling.
 - UGT1A1-hämmare kan påverka den systemiska exponeringen av buprenorfin.
- monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare eller MAOI): Kan framkalla förstärkt effekt av opioider baserat på erfarenheter av morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av buprenorfin i gravida kvinnor. Djurstudier talar inte för reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Buprenorfin bör endast ges under graviditeten om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet är generellt sett fördröjt från flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det nyfödda barnet under flera dagar efter födseln övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Amning

Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk och Buvidal ska användas med försiktighet under amning.

Fertilitet

Det finns inga eller begränsad mängd data om effekter av buprenorfin på fertilitet hos människa. Några effekter av buprenorfin på fertilitet hos djur har inte setts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Buprenorfin kan orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens insättande och under dosjustering. Om det används tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt 4.4. och 4.5).

Patienten bör varnas om att inte framföra fordon eller använda farliga maskiner medan han eller hon tar detta läkemedel, tills det är känt hur han eller hon påverkas av läkemedlet. En individuell rekommendation bör ges av behandlande vårdgivare.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna av buprenorfin är huvudvärk, illamående, överdriven svettning, sömnlöshet, abstinensbesvär och smärta.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 3 visar biverkningar som rapporterats för buprenorfin, inklusive Buvidal. Följande termer och frekvenser används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Infektion Influensa Faryngit Rinit	Cellulit på injektionsstället	
Blodet och lymfsystemet		Lymfadenopati		
Immunsystemet		Överkänslighet		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Ångest Agitation Depression Fientlighet Nervositet Onormala tankar Paranoia Medicinskt beroende		Hallucinationer Eufori
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Somnolens Yrsel Migrän Parestesi		

Tabell 3. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		Synkope Tremor Hypertoni Talstörningar		
Ögon		Sjukdomar i det tårbildande systemet Mydriasis Mios		
Öron och balansorgan			Yrsel (vertigo)	
Hjärtat		Hjärtklappning		
Blodkärl		Vasodilatation Hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta Dyspné Gäspningar Astma Bronkit		
Magtarmkanalen	Illamående	Förstoppning Kräkningar Buksmärtor Flatulens Dyspepsi Muntorrhet Diarré Magtarmkanal-besvär		
Lever och gallvägar			Ökat alaninamino-transferas Ökat aspartatamino-transferas Ökade leverenzymmer	
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda Urtikaria	Makulärt utslag	Erytem
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Artralgi Ryggsmärtor Myalgi Muskelspasmer Nacksmärtor Skelettsmärtor		
Njurar och urinvägar				Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Dysmenorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Överdriven svettning Abstinenssyndrom Smärtor	Smärta på injektionsstället Klåda på injektionsstället Erytem på injektionsstället Svullnad på injektionsstället Reaktioner på injektionsstället	Inflammation på injektionsstället Blåmärken på injektionsstället Urtikaria på injektionsstället	

Tabell 3. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		Förhårdnad på injektionsstället Knöl på injektionsstället Perifert ödem Asteni Sjukdomskänsla Pyrex Frossa Abstinenssyndrom hos nyfödda Bröstmärtor		
Undersökningar		Avvikande leverfunktions-värden		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Yrsel i samband med undersökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I den dubbelblinda, fas 3-effektstudien observerades biverkningar relaterade till injektionsstället hos 36 (16,9 %) av de 213 patienterna (5 % av de administrerade injektionerna) i den behandlingsgrupp som fick Buvidal. De vanligaste biverkningarna var smärta på injektionsstället (8,9 %), klåda på injektionsstället (6,1 %) och erytem på injektionsstället (4,7 %). Reaktionerna på injektionsstället var alla lätta eller måttliga i svårighetsgrad och de flesta reaktioner var övergående.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symptom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symptom som kräver behandling vid överdos med buprenorfin, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och död. Preliminära symptom på överdosering kan också vara överdriven svettning, somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Behandling

Allmänna stödjande åtgärder ska sättas in, inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symptomatisk behandling av andningsdepression efter allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö där fullständiga resurser för återupplivning finns tillgängliga. Om patienten kräks måste försiktighetsåtgärder vidtas för att förhindra aspiration. Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekten den kan ha för att häva andningssymptomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Den långa verknings tiden för buprenorfin och den förlängda frisättningen i samband med Buvidal bör beaktas när det ska beslutas om hur lång behandlingstid som behövs för att häva effekterna vid en

överdos, (se avsnitt 4.4). Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymptom för buprenorfin återkommer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, läkemedel som används vid opioidberoende, ATC-kod: N07BC01

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ (my) och κ (kappa) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till μ -opioida receptorer, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos patienter med ett opioidberoende.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Klinisk effekt

Effekt och säkerhet med Buvidal vid behandling av opioidberoende fastställdes i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy, aktivt kontrollerad, fas 3-studie med flexibel dosering hos patienter med måttligt till svårt opioidberoende. I studien randomiserades 428 patienter till en av två behandlingsgrupper. Patienterna i Buvidalgruppen (n = 213) fick veckoinjektioner (16 mg till 32 mg) under de första 12 veckorna åtföljt av månadsinjektioner (64 mg till 160 mg) under de sista 12 veckorna, plus dagliga doser med sublinguala placebotabletter under hela behandlingsperioden. Patienterna i den sublinguala buprenorfin/naloxon-gruppen (n = 215) fick placeboinjektioner veckovis under de första 12 veckorna och månadsvis under de sista 12 veckorna, plus dagliga sublinguala tabletter med buprenorfin/naloxon under hela behandlingsperioden (8 mg till 24 mg under de första 12 veckorna och 8 mg till 32 mg under de sista 12 veckorna). Under de 12 veckorna med månadsinjektioner kunde patienter i båda grupperna få en extra veckodos med Buvidal 8 mg en gång per månad vid behov. Patienter kom på 12 veckovisa besök under de 12 första veckorna och 6 besök under de sista 12 veckorna (3 planerade månatliga besök och 3 slumpmässiga urintoxikologibesök). Vid varje besök undersöktes resultatmått med avseende på effekt och säkerhet.

Av de 428 randomiserade patienterna slutförde 69,0 % (147/213) av patienterna i Buvidal-behandlingsgruppen och 72,6 % (156/215) av patienterna i den sublinguala buprenorfin/naloxon-behandlingsgruppen den 24 veckor långa behandlingsperioden.

Studien uppfyllde det primära effektmåttet av non-inferiority i genomsnittligt procentuellt antal urinprover som var negativa för droger under behandlingsveckorna 1 till 24 för Buvidal-gruppen jämfört med gruppen som fick sublingualt buprenorfin/naloxon (tabell 4).

Superioritet för Buvidal jämfört med sublingualt buprenorfin/naloxon uppfylldes (förspecificerad testordning) för det sekundära effektmåttet kumulativ fördelningsfunktion (cumulative distribution function, CDF) för det procentuella antalet opioidnegativa urinprover under behandlingsveckorna 4 till 24 (tabell 4).

Tabell 4. Effektvariabler i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy, aktivt kontrollerad, fas 3-studie med flexibel dosering hos patienter med måttligt till svårt opioidberoende					
Effektvariabel	Statistik	Buvidal	SL BPN/NX	Behandlingsskillnad (%)^a (95 % KI)	P-värde
Procentuellt antal negativa urinprover för opioider	N	213	215		
	LS mean (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95 % KI	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
CDF av det procentuella antalet urinprover negativa för opioider under vecka 4-24	N	213	215		
	Median	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kumulativ fördelningsfunktion, KI = konfidensintervall, SE = standardfel, SL BPN/NX = sublinguallt buprenorfin/naloxon

^a Skillnad = Buvidal – SL BPN/NX.

^b P-värdet var för superioritet

En långtids, öppen, fas 3-säkerhetsstudie med flexibel dosering av vecko- och månadsinjektioner av Buvidal under 48 veckor genomfördes. Studien rekryterade totalt 227 patienter med måttligt till svårt opioidberoende, varav 190 patienter byttes över från sublinguallt buprenorfin (med eller utan naloxon) medan 37 patienter inte tidigare hade fått buprenorfinbehandling. Under den 48 veckor långa behandlingsperioden kunde patienter byta mellan vecko- och månadsinjektioner med Buvidal och mellan doser (8 mg till 32 mg veckodos av Buvidal och 64 mg till 160 mg månadsdos av Buvidal) enligt läkarens kliniska bedömning.

För patienter som byttes över från sublinguallt buprenorfin var det procentuella antalet patienter med negativa urinprover för opioider 78,8 % vid baslinjen och 84,0 % i slutet av den 48 veckor långa behandlingsperioden. För patienter som inte fått buprenorfinbehandling tidigare var det procentuella antalet patienter med negativa urinprover för opioider 0,0 % vid baslinjen och 63,0 % i slutet av den 48 veckor långa behandlingsperioden. Totalt slutförde 156 patienter (68,7 %) den 48 veckor långa behandlingsperioden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Buvidal veckobehandling

Absorption

Efter injektion ökar plasmakoncentrationen av buprenorfin med en mediantid till plasmakoncentration (t_{max}) på ungefär 24 timmar. Buvidal har fullständig absolut biotillgänglighet. Jämviktskoncentrations- (steady state-) exponering uppnås vid den fjärde veckodosen.

Dosproportionella ökning av exponering observeras i dosintervallet 8 mg till 32 mg.

Distribution

Den uppenbara distributionsvolymen för buprenorfin är ungefär 1 900 l. Buprenorfin är till ungefär 96 % proteinbundet, huvudsakligen till alfa- och betaglobulin.

Metabolism och eliminering

Buprenorfin metaboliseras oxidativt genom 14-N-dealkylering till N-desalkyl-buprenorfin (kallas även norbuprenorfin) via cytokrom P450 CYP3A4 och genom glukurokonjugering av modermolekylen och den dealkylerade metaboliten. Norbuprenorfin är en μ -opioidagonist med svag egenaktivitet.

Subkutan administrering av Buvidal leder till signifikant lägre plasmakoncentrationer av norbuprenorfinmetaboliten jämfört med administrering av sublinguallt buprenorfin, på grund av undvikande av första-passagemetabolism.

Eliminering av buprenorfin från Buvidal är frisättningsfrekvensbegränsat med en slutlig halveringstid som varierar från 3 till 5 dagar.

Buprenorfin elimineras primärt i fekalier genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna (70 %) och resten elimineras via urinen. Total clearance av buprenorfin är ungefär 68 l/h.

Särskilda populationer

Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter (>65 år).

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll ($\approx 30\%$) för buprenorfins totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion, men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Tabell 5 sammanfattar resultaten från en klinisk studie där exponering för buprenorfin fastställdes efter administrering av en sublingual tablett med buprenorfin/naloxon 2,0/0,5 mg till friska försökspersoner och till patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion.

Tabell 5. Effekten av nedsatt leverfunktion (relativ förändring jämfört med friska försökspersoner) på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin efter sublingual administrering med buprenorfin/naloxon (2,0/0,5 mg) till friska försökspersoner och till patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion			
Farmakokinetisk parameter	lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) (n = 9)	måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (n = 8)	allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (n = 8)
Buprenorfin			
C_{\max}	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC_{last}	Liknande med kontroll	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin cirka 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska data för barn (yngre än 18 år) finns tillgängliga. Simulerade data för buprenorfinexponering hos i ungdomar i åldern 16 år, visar lägre C_{\max} och AUC jämfört med observerade värden hos vuxna för vecko- och månadsdoser av Buvidal.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet för buprenorfin fastställdes hos möss och råttor efter peroral och parenteral (intravenös, intraperitoneal) administrering. Oönskade effekter baserades på den kända farmakologiska aktiviteten för buprenorfin.

Buprenorfin visade låg vävnadstoxicitet och biokemisk toxicitet när beagle-hundar fick subkutana doser under en månad, rhesusapor perorala doser under en månad och råttor och babianer intramuskulära doser under sex månader.

Efter teratologi- och fortplantningstoxicitetsstudier med råttor och kaniner genom intramuskulär administration drogs slutsatsen att buprenorfin inte är fostertoxiskt eller teratogent och inte har markerade effekter på avvänjningspotentialen. Hos råttor sågs inga oönskade effekter på fertilitet i allmän fortplantningsfunktion. Studier av kronisk toxicitet hos råttor och hund i den formulering som används för Buvidal visade inga speciella faror för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

Sojabönsfosfatidylkolin
Glyceroldioleat
Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 1 ml förfylld spruta (glas, typ I) med gummipropp (fluoropolymerbelagt bromobutylgummi) med nål (½ tum, 23 gauge, 12 mm) och nålskydd (styrenbutadiengummi). Den förfyllda sprutan är monterad i en säkerhetsenhet för att förebygga sticksador efter injektion. Nålskyddet för säkerhetssprutan kan innehålla latexgummi som kan orsaka allergiska reaktioner hos latexkänsliga individer.

Förpackningsstorlekar

Förpackningen innehåller 1 förfylld spruta med gummipropp, nål, nålskydd, säkerhetsenhet och 1 kolvstång.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Viktig information

- Administrering ska ske i subkutan vävnad
- Intravaskulär, intramuskulär och intradermal administrering måste undvikas.
- Får ej användas om säkerhetssprutan är trasig eller om förpackningen skadats.
- Sprutans nålskydd kan innehålla latexgummi som kan orsaka allergiska reaktioner hos latexkänsliga individer.
- Hantera säkerhetssprutan försiktigt för att undvika sticksador från nålen. Säkerhetssprutan har en säkerhetsenhet som aktiveras i slutet av injektionen och täcker nålen. Ta inte bort nålskyddet från säkerhetssprutan förrän du är klar att ge injektionen. När nålskyddet är borttaget, försök inte att sätta tillbaka det på nålen.
- Släng den använda säkerhetssprutan direkt efter användning. Återanvänd inte säkerhetssprutan.

Före administrering

Säkerhetssprutans delar:

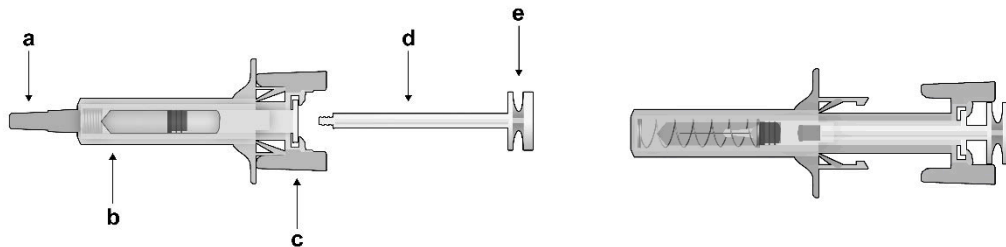


Bild 1: Säkerhetspruta: Före användning
a) Nålskydd, b) Nålskyddsenshet, c) Nålskyddsvingar, d) Kolvstång
e) Kolvgrepp

Säkerhetspruta: Efter användning
(Med nålskyddsmekanismen aktiverad)

Observera att den minsta injektionsvolymen knappt är synlig i tittfönstret eftersom fjädern för säkerhetsenheten "täcker" en del av glascylindern som är nära nålen.

Administrering (se även avsnitt 4.2)

- Ta ut sprutan ur kartongen: plocka upp sprutan genom att hålla i nålskyddsensheten.
- Medan du håller sprutan i nålskyddet, för in kolvstången i gummiproppen genom att försiktigt rotera kolvstången medsols tills den sitter ordentligt fast (se bild 2).

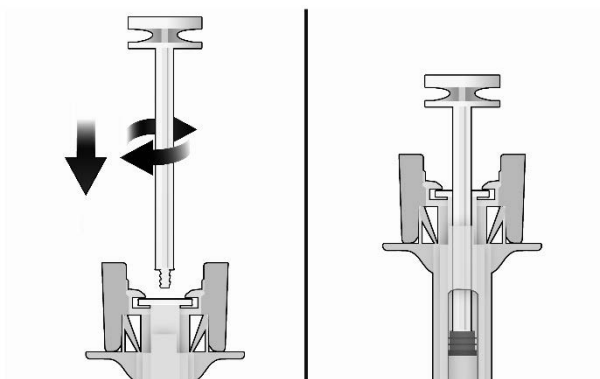


Bild 2: Före Efter

- Inspektera säkerhetsprutan noggrant:
 - Använd inte säkerhetsprutan efter det utgångsdatum som visas på kartongen eller på sprutans etikett.
 - En liten luftbubbla kan synas, vilket är normalt.
 - Vätskan ska vara klar. Använd inte säkerhetsprutan om vätskan innehåller synliga partiklar eller är grumlig.
- Välj injektionsställe. Injektionsställe ska bytas mellan skinka, lår, buk eller överarm (se bild 3) med minst 8 veckors mellanrum innan man åter injicerar på ett ställe som tidigare använts för injektion. Injektioner i höjd med midja eller inom 5 cm från naveln ska undvikas.

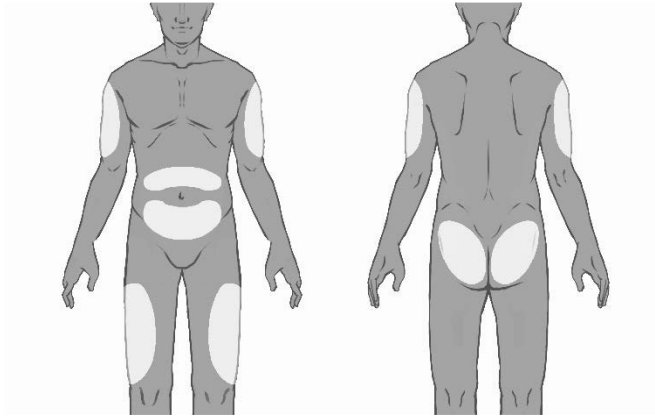


Bild 3:

- Sätt på handskar och rengör injektionsstället med en cirkulär rörelse med hjälp av en spritkompress (medföljer inte i förpackningen). Rör inte det rengjorda området igen innan injektionen ges.
- Medan du håller säkerhetssprutan i nålskydds-enheten på det sätt som visas (se bild 4), dra försiktigt nålskyddet rakt av. Släng omedelbart nålskyddet (försök aldrig att sätta tillbaka nålskyddet på nålen). En vätskedroppe kan ses i änden av nålen. Detta är normalt.

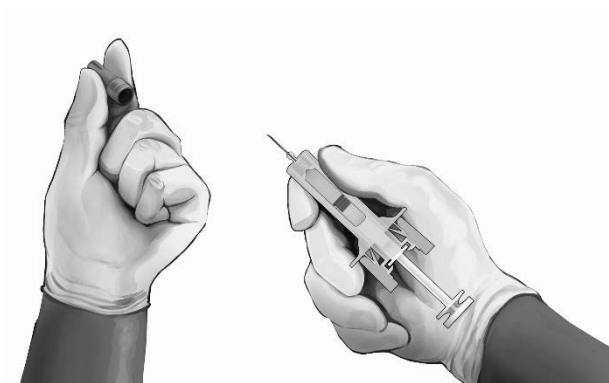


Bild 4:

- Nyp huden på injektionsstället mellan tumme och finger på det sätt som illustreras (se bild 5).
- Håll säkerhetssprutan på det sätt som visas och för lugnt in nålen med en vinkel på ungefär 90° (se bild 5). Tryck in nålen helt och hållet.

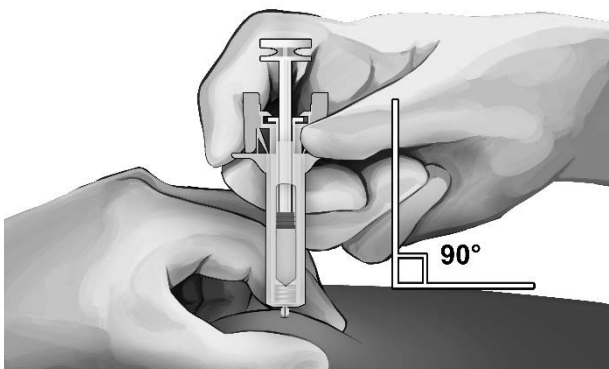


Bild 5:

- Medan du håller sprutan på det sätt som visas (se bild 6), tryck långsamt ned kolvstången tills kolvgreppet hakar fast mellan nålskydds-svingarna och all lösning injicerats.



Bild 6:

- Dra försiktigt ut nålen ur huden. Det rekommenderas att kolvstången hålls fullständigt nedtryckt medan nålen försiktigt lyfts rakt ut från injektionsstället (se bild 7).

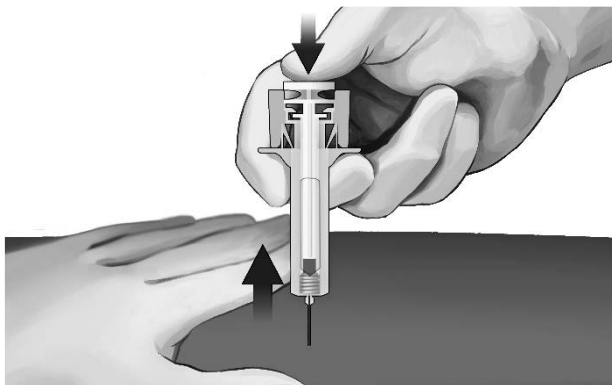


Bild 7:

- Så snart som nålen tagits bort helt från huden, ta långsamt bort tummen från kolvgreppet och låt nålskydds-enheten automatiskt täcka den exponerade nålen (se bild 8). Det kan förekomma lite blod på injektionsstället. Om det behövs kan man torka med en bomullstuss eller kompress.



Bild 8:

Kassering av sprutan

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Sverige
Telefonnummer: +800 2577 2577

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Buvidal injektionsvätska, depotlösning (veckodos)

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

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

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

20 november 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buvidal 64 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 96 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 128 mg injektionsvätska, depotlösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

64 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 64 mg buprenorfin

96 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 96 mg buprenorfin

128 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 128 mg buprenorfin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, depotlösning.
Gulaktig till genomskinlig gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar i åldern 16 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Buvidal får endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal. Lämpliga försiktighetsåtgärder, som att utföra patientuppföljningsbesök med klinisk övervakning enligt patientens behov, ska vidtas vid förskrivning och administrering av buprenorfin. Användning i hemmet och självadministrering av produkten av patienter är inte tillåten.

Försiktighetsåtgärder innan behandling påbörjas

För att undvika att framkalla symptom på abstinens ska behandling med Buvidal påbörjas först när objektiva och tydliga tecken på lätt till måttlig abstinens uppvisas (se avsnitt 4.4). Hänsyn ska tas till vilka typer av opioider som använts (det vill säga lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende.

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider ska första dosen med Buvidal inte administreras förrän tidigast 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon ska metadondosen minskas till högst 30 mg/dag innan man inleder behandlingen med Buvidal, som inte ska administreras tidigare än 24 timmar efter att patienten senast fick en metadondos. Buvidal kan framkalla abstinenssymptom hos patienter som är beroende av metadon.

Dosering

Inledande av behandling hos patienter som inte redan får buprenorfin

Patienter som inte fått buprenorfin tidigare ska få en dos med sublinguallt buprenorfin på 4 mg och observeras under en timme innan den första administreringen av veckodosen av Buvidal för att bekräfta att buprenorfin tolereras.

Den rekommenderade startdosen med Buvidal är 16 mg, med en eller två ytterligare 8 mg-doser med minst 1 dags mellanrum, för att uppnå en måldos på 24 mg eller 32 mg under den första behandlingsveckan. Den rekommenderade dosen för den andra behandlingsveckan är den totala dos som administrerades under den inledande veckan.

Månadsbehandling med Buvidal kan påbörjas efter inledande behandling med veckodos av Buvidal, i enlighet med dosomvandlingen i tabell 2 och när patienter har stabiliserats på veckobehandling (efter fyra veckor eller mer, när detta är möjligt).

Att byta från sublinguala buprenorfinläkemedel till Buvidal

Patienter som behandlats med sublinguallt buprenorfin kan övergå direkt till veckodosering eller månadsdosering av Buvidal, med en början dagen efter den sista sublinguala behandlingsdosen med dagligt buprenorfin i enlighet med dosrekommendationerna i tabell 1. Noggrannare övervakning av patienter rekommenderas under doseringsperioden efter bytet.

Tabell 1. Konventionellt sublinguallt buprenorfin i dagliga behandlingsdoser och rekommenderade motsvarande vecko- och månadsdoser av Buvidal		
Dos med dagligt sublinguallt buprenorfin	Veckodos av Buvidal	Månadsdos av Buvidal
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

Dosen buprenorfin i mg kan skilja sig mellan olika sublinguala läkemedel, vilket måste tas i beaktande för varje enskilt läkemedel. Buvidals farmakokinetiska egenskaper beskrivs i avsnitt 5.2.

Underhållsbehandling och dosjusteringar

Buvidal kan administreras varje vecka eller varje månad. Dosen kan ökas eller minskas och patienten kan byta mellan veckodos och månadsdos av läkemedlet enligt patientens individuella behov och den behandlande läkarens kliniska bedömning enligt rekommendationerna i tabell 2. Efter byte kan patienter behöva noggrannare övervakning. Bedömningen av långsiktig behandling är baserad på 48 veckors data.

Tabell 2. Rekommenderad dosomvandling vid byte från veckodos till månadsdos eller från månadsdos till veckodos	
Veckodos av Buvidal	Månadsdos av Buvidal
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Extradoser

Högst en extra dos med Buvidal på 8 mg får administreras vid ett oplanerat besök mellan ordinarie regelbundna vecko- och månadsdoser, beroende på den individuella patientens tillfälliga behov. Den maximala dosen per vecka för patienter som står på veckobehandling med Buvidal är 32 mg, med en ytterligare dos på 8 mg. Den maximala dosen per månad för patienter som står på månadsbehandling med Buvidal är 128 mg, med en ytterligare dos på 8 mg.

Missade doser

För att undvika missade doser kan veckodosen administreras upp till 2 dagar före eller efter tidpunkten för veckodosering, och månadsdosen kan administreras upp till 1 vecka innan eller efter tidpunkten för månadsdosering.

Om en dos missas ska nästa dos administreras så snart som det är praktiskt möjligt.

Utsättning av behandling

Om behandling med Buvidal avbryts måste läkemedlets egenskaper avseende förlängd frisättning och eventuella abstinenssymptom som upplevs av patienten övervägas, se avsnitt 4.4. Om patienten byter till behandling med sublinguall buprenorfin ska detta ske en vecka efter den senaste veckodosen eller en månad efter den senaste månadsdosen med Buvidal enligt rekommendationerna i tabell 1.

Särskilda populationer

Äldre

Effekten och säkerheten med buprenorfin hos äldre patienter > 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

I allmänhet är den rekommenderade dosen för äldre patienter med normal njurfunktion samma som för yngre vuxna patienter med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha nedsatt njur-/leverfunktion kan emellertid en dosjustering vara nödvändig (se ”Nedsatt leverfunktion” och ”Nedsatt njurfunktion” nedan).

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Buprenorfin är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Dosen buprenorfin behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för buprenorfin för barn och ungdomar under 16 år har inte fastställts (se avsnitt 4.4). Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Buvidal är endast avsett för subkutan administrering. Injektion ska ske långsamt och fullständigt i subkutan vävnad i olika områden (skinka, lår, buk eller överarm) förutsatt att det finns tillräckligt med subkutan vävnad. Varje område kan ha flera injektionsställen. Injektionsställen ska roteras för både vecko- och månadsinjektionerna. En minimitid på 8 veckor bör gå innan ett tidigare använt injektionsställe används på nytt för veckodosen. Det finns inga kliniska data som stöder återinjektion av månadsdosen på samma injektionsställe. Det är inte troligt att detta utgör ett säkerhetsbekymmer. Beslutet att återinjicera på samma injektionsställe bör också vägledas av de behandlande läkarnas kliniska bedömning. Administrerad dos ska ges som en enda injektion och inte delas upp. Dosen får inte administreras intravaskulärt (intravenöst), intramuskulärt eller intradermalt (i huden) (se avsnitt 4.4). Se avsnitt 6.6 för administreringsinstruktioner.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår respiratorisk insufficiens.

Allvarligt nedsatt leverfunktion.

Akut alkoholism eller *delirium tremens*

4.4 Varningar och försiktighet

Administrering

Noggrann försiktighet måste iakttas för att undvika oavsiktlig injektion av Buvidal. Dosen får inte administreras intravaskulärt (intravenöst), intramuskulärt eller intradermalt.

Intravaskulär, såsom en intravenös, injektion kan utgöra en risk för allvarlig skada eftersom Buvidal bildar en fast massa vid kontakt med kroppsvätskor, vilket potentiellt skulle kunna orsaka skada på blodkärl, blockering av kärlet eller tromboemboliska händelser.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk och felaktig distribuering ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas vid förskrivning och administrering av buprenorfin. Hälso- och sjukvårdspersonal ska administrera Buvidal direkt till patienten. Patienters användning i hemmet eller självadministrering av produkten är inte tillåtet. Alla eventuella försök att ta bort depån ska övervakas under behandlingen.

Depåegenskaper

Läkemedlets depåegenskaper ska övervägas under behandling, inklusive vid insättning och utsättning. I synnerhet patienter som får samtidig behandling med andra läkemedel och/eller med samsjukdom/samtidig sjukdom ska övervakas för tecken och symptom på toxicitet, överdos eller abstinens på grund av ökade eller minskade nivåer av buprenorfin. För farmakokinetiska egenskaper, se avsnitt 5.2 och för utsättning av behandling, se avsnitt 4.2.

Andningsdepression

Ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats hos patienter som behandlats med buprenorfin, i synnerhet när buprenorfin använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte använts enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats i samband med samtidigt intag av buprenorfin och andra dämpande substanser som alkohol, gabapentinoider (till exempel pregabalin och gabapentin) (se avsnitt 4.5) eller andra opioider. Buprenorfin ska användas med försiktighet hos patienter med respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, astma, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskopios).

Buprenorfin kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-opioidberoende personer vid oavsiktlig eller avsiktlig användning.

CNS-depression

Buprenorfin kan orsaka däsighet, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser som till exempel bensodiazepiner, lugnande läkemedel, sedativa läkemedel, gabapentinoider eller hypnotiska läkemedel (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till my-opioidreceptorn och kronisk administrering kan ge opioidberoende.

Hepatit och leverpåverkan

Leverfunktionstester vid baslinjen samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi som samtidigt behandlas med vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har leversjukdom löper en högre risk för leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas.

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende patienter både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion av läkemedel som innehåller buprenorfin. Spektrumet av avvikelser sträcker sig från övergående asymptomatiska öknningar av levertransaminaser till fallrapporter om cytolytisk hepatit, leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall kan närvaron av redan befintliga leverenzymavvikelser, genetisk sjukdom, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella levertoxiska läkemedel samt pågående injektionsmissbruk av droger ha haft en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på vad man upptäcker kan Buvidal eventuellt behöva sättas ut. Övervakning utöver vecko- och månadsbehandlingen kan behövas. Om behandling fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

Framkallande av opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin inleds är det viktigt att vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin. Buprenorfinläkemedel har framkallat abstinenssymptom hos opioidberoende patienter när de ges tidigare än då agonisteffekter orsakade av senaste användningen av opioider eller opioidmissbruk avklingat. För att undvika att framkalla abstinens måste insättande göras när objektiva tecken och symptom på lätt till måttlig abstinens uppvisas (se avsnitt 4.2). Avbruten behandling kan leda till ett abstinenssyndrom som kan ha fördröjd debut.

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin metaboliseras i stor utsträckning i levern. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska övervakas för tecken och symptom på framkallad opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av buprenorfin. Buprenorfin ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2). Leverfunktionen ska övervakas regelbundet under behandlingen. Buprenorfin är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min), se avsnitt 4.2 och 5.2.

Förlängt QT

Försiktighet bör iaktas när Buvidal ges tillsammans med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet och hos patienter med en anamnes på långt QT-syndrom eller andra riskfaktorer för förlängd QT-tid.

Hantering av akut smärta

För att hantera akut smärta under fortsatt användning av Buvidal kan en kombination av opioider med hög my-receptoraffinitet (t.ex. fentanyl), icke-opioida smärtstillande läkemedel och regional anestesi bli nödvändig. Titring av orala eller intravenösa kortverkande smärtlindrande opioider (morfin med omedelbar frisättning, oxikodon eller fentanyl) till önskad smärtlindrande effekt hos patienter som behandlas med Buvidal kan kräva högre doser. Patienter ska övervakas under behandling.

Användning hos barn och ungdomar

Säkerhet och effekt för buprenorfin för barn och ungdomar under 16 år har inte fastställts (se avsnitt 4.2). På grund av begränsad mängd data för ungdomar (i åldern 16 eller 17 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas noggrant under behandlingen.

Klasseffekter

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten eller dölja diagnos eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Buprenorfin.

Buprenorfin ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- bensodiazepiner: Denna kombination kan leda till dödsfall på grund av andningsdepression av centralt ursprung. Doseringar måste därför övervakas noga och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas om att det är extremt farligt att självadministrera icke-ordinerade bensodiazepiner samtidigt som man tar det här läkemedlet och bör också förmanas om att endast använda bensodiazepiner samtidigt med denna produkt om så ordinerats av deras läkare (se avsnitt 4.4).
- gabapentinoider: Denna kombination kan leda till dödsfall på grund av andningsdepression. Doseringar måste därför övervakas noga och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas för att använda gabapentinoider (till exempel pregabalin och gabapentin) samtidigt som de använder detta läkemedel och endast på det sätt som de anvisats av sin läkare (se avsnitt 4.4).
- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).
- andra centralt dämpande substanser: Andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande läkemedel), vissa antidepressiva läkemedel, sederande H₁-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, antipsykotika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar dämpningen av det centrala nervsystemet. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld (se avsnitt 4.7).
- opioida analgetika: Det kan vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som får buprenorfin. Det finns också en risk för överdosering av en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar (se avsnitt 4.4).
- naltrexon och nalmefen: Dessa är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Hos opioidberoende patienter som får behandling med buprenorfin kan naltrexon framkalla ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva opioida abstinensbesvär. Hos patienter som får behandling med naltrexon kan de avsedda terapeutiska effekterna av buprenorfinadministrering blockeras av naltrexon.
- Buprenorfin metaboliseras primärt av CYP3A4 till norbuprenorfin. Effekterna på buprenorfinexponering hos patienter som behandlas med Buprenorfin har inte studerats. Interaktion

med samtidigt administrerade inducerare eller hämmare har fastställts i studier med transmukosalt och transdermalt buprenorfin. Buprenorfin metaboliseras också till buprenorfin-3 β -glukuronid av UGT1A1.

- CYP3A4-hämmare kan hämma metabolismen av buprenorfin, vilket leder till ökad C_{max} och AUC av buprenorfin och norbuprenorfin. Buvidal undviker första-passageeffekter och CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, antifungala azoler som ketokonazol eller itraconazol, eller makrolida antibiotika) förväntas ha mindre effekt på buprenorfinmetabolismen när de administreras tillsammans med Buvidal jämfört med när de administreras tillsammans med sublinguallt buprenorfin. Vid byte från sublinguallt buprenorfin till Buvidal kan patienter behöva övervakas för att säkerställa att buprenorfinnivåerna i plasma är adekvata. Patienter som redan står på Buvidal och som påbörjar behandling med CYP3A4-hämmare ska behandlas med veckodosering av Buvidal och övervakas för tecken och symptom på överbehandling. Motsatt gäller att om en patient samtidigt behandlas med Buvidal och en CYP3A4-hämmare och slutar ta CYP3A4-hämmaren ska patienten övervakas för abstinenssymptom.
- CYP3A4-inducerare kan inducera metabolismen av buprenorfin, vilket leder till minskade nivåer av buprenorfin. Buvidal undviker första-passageeffekter och CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin) förväntas ha mindre effekt på buprenorfinmetabolism när de administreras tillsammans med Buvidal jämfört med när de administreras tillsammans med sublinguallt buprenorfin. Vid byte från sublinguallt buprenorfin till Buvidal kan patienter behöva övervakas för att säkerställa att buprenorfinnivåerna i plasma är adekvata. Patienter som redan står på Buvidal och som påbörjar behandling med CYP3A4-inducerare ska behandlas med veckodosering av Buvidal och övervakas för tecken och symptom på abstinens. Motsatt gäller att om en patient samtidigt behandlas med Buvidal och en CYP3A4-inducerare och slutar ta CYP3A4-induceraren ska patienten övervakas för överbehandling.
- UGT1A1-hämmare kan påverka den systemiska exponeringen av buprenorfin.
- monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare, eller MAOI): Kan framkalla förstärkt effekt av opioider baserat på erfarenheter av morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av buprenorfin i gravida kvinnor. Djurstudier talar inte för reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Buprenorfin bör endast ges under graviditeten om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet är generellt sett fördröjt från flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det nyfödda barnet under flera dagar efter födseln övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Amning

Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk och Buvidal ska användas med försiktighet under amning.

Fertilitet

Det finns inga eller begränsad mängd data om effekter av buprenorfin på fertilitet hos människa.

Några effekter av buprenorfin på fertilitet hos djur har inte setts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Buprenorfin kan orsaka dåsigheit, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens insättande och under dosjustering. Om det används tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt 4.4. och 4.5).

Patienter bör varnas om att inte framföra fordon eller använda farliga maskiner medan han eller hon tar detta läkemedel, tills det är känt hur han eller hon påverkas av läkemedlet. En individuell rekommendation bör ges av behandlande vårdgivare.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna av buprenorfin är huvudvärk, illamående, överdriven svettning, sömnlöshet, abstinensbesvär och smärta.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 3 visar biverkningar som rapporterats för buprenorfin, inklusive Buvidal. Följande termer och frekvenser används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Infektion Influensa Faryngit Rinit	Cellulit på injektionsstället	
Blodet och lymfsystemet		Lymfadenopati		
Immunsystemet		Överkänslighet		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Ångest Agitation Depression Fientlighet Nervositet Onormala tankar Paranoia Medicinskt beroende		Hallucinationer Eufori
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Somnolens Yrsel Migrän Parestesi Synkope Tremor Hypertoni Talstörningar		
Ögon		Sjukdomar i det tårbildande systemet Mydriasis Mios		

Tabell 3. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan			Yrsel (vertigo)	
Hjärtat		Hjärtklappning		
Blodkärl		Vasodilatation Hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta Dyspné Gäspningar Astma Bronkit		
Magtarmkanalen	Illamående	Förstoppning Kräkningar Buksmärtor Flatulens Dyspepsi Muntorrhet Diarré Magtarmkanal-besvär		
Lever och gallvägar			Ökat alaninamino-transferas Ökat aspartatamino-transferas Ökade leverenzym	
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda Urtikaria	Makulärt utslag	Erytem
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Artralgi Ryggsmärtor Myalgi Muskelspasmer Nacksmärtor Skelettsmärter		
Njurar och urinvägar				Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Dysmenorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Överdriven svettning Abstinenssyndrom Smärtor	Smärta på injektionsstället Klåda på injektionsstället Erytem på injektionsstället Svullnad på injektionsstället Reaktioner på injektionsstället Förhårdnad på injektionsstället Knöl på injektionsstället Perifert ödem Asteni Sjukdomskänsla Pyrex Frossa	Inflammation på injektionsstället Blåmärken på injektionsstället Urtikaria på injektionsstället	

Tabell 3. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		Abstinenssyndrom hos nyfödda Bröstmärtor		
Undersökningar		Avvikande leverfunktions-värden		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Yrsel i samband med undersökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I den dubbelblinda, fas 3-effektstudien observerades biverkningar relaterade till injektionsstället hos 36 (16,9 %) av de 213 patienterna (5 % av de administrerade injektionerna) i den behandlingsgrupp som fick Buvidal. De vanligaste biverkningarna var smärta på injektionsstället (8,9 %), klåda på injektionsstället (6,1 %) och erytem på injektionsstället (4,7 %). Reaktionerna på injektionsstället var alla lätta eller måttliga i svårighetsgrad och de flesta reaktioner var övergående.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Symptom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symptom som kräver behandling vid överdos med buprenorfin, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och död. Preliminära symptom på överdosering kan också vara överdriven svettning, somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Behandling

Allmänna stödjande åtgärder ska sättas in, inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symptomatisk behandling av andningsdepression efter allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö där fullständiga resurser för återupplivning finns tillgängliga. Om patienten kräks måste försiktighetsåtgärder vidtas för att förhindra aspiration. Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekten den kan ha för att häva andningssymptomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Den långa verknings tiden för buprenorfin och den förlängda frisättningen i samband med Buvidal bör beaktas när det ska beslutas om hur lång behandlingstid som behövs för att häva effekterna vid en överdos, (se avsnitt 4.4). Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymptom för buprenorfin återkommer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, läkemedel som används vid opioidberoende, ATC-kod: N07BC01

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ (my) och κ (kappa) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till μ -opioida receptorer, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos patienter med ett opioidberoende.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Klinisk effekt

Effekt och säkerhet med Buvidal vid behandling av opioidberoende fastställdes i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy, aktivt kontrollerad, fas 3-studie med flexibel dosering hos patienter med måttligt till svårt opioidberoende. I studien randomiserades 428 patienter till en av två behandlingsgrupper. Patienterna i Buvidalgruppen (n = 213) fick veckoinjektioner (16 mg till 32 mg) under de första 12 veckorna åtföljt av månadsinjektioner (64 mg till 160 mg) under de sista 12 veckorna, plus dagliga doser med sublinguala placebotabletter under hela behandlingsperioden. Patienterna i den sublinguala buprenorfin/naloxon-gruppen (n = 215) fick placeboinjektioner veckovis under de första 12 veckorna och månadsvis under de sista 12 veckorna, plus dagliga sublinguala tabletter med buprenorfin/naloxon under hela behandlingsperioden (8 mg till 24 mg under de första 12 veckorna och 8 mg till 32 mg under de sista 12 veckorna). Under de 12 veckorna med månadsinjektioner kunde patienter i båda grupperna få en extra veckodos med Buvidal 8 mg en gång per månad vid behov. Patienter kom på 12 veckovisa besök under de 12 första veckorna och 6 besök under de sista 12 veckorna (3 planerade månatliga besök och 3 slumpmässiga urintoxikologibesök). Vid varje besök undersöktes resultatmått med avseende på effekt och säkerhet.

Av de 428 randomiserade patienterna slutförde 69,0 % (147/213) av patienterna i Buvidal-behandlingsgruppen och 72,6 % (156/215) av patienterna i den sublinguala buprenorfin/naloxon-behandlingsgruppen den 24 veckor långa behandlingsperioden.

Studien uppfyllde det primära effektmåttet av non-inferiority i genomsnittligt procentuellt antal urinprover som var negativa för droger under behandlingsveckorna 1 till 24 för Buvidal-gruppen jämfört med gruppen som fick sublingualt buprenorfin/naloxon (tabell 4).

Superioritet för Buvidal jämfört med sublingualt buprenorfin/naloxon uppfylldes (förspecificerad testordning) för det sekundära effektmåttet kumulativ fördelningsfunktion (cumulative distribution function, CDF) för det procentuella antalet opioidnegativa urinprover under behandlingsveckorna 4 till 24 (tabell 4).

Tabell 4. Effektvariabler i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy, aktivt kontrollerad, fas 3-studie med flexibel dosering hos patienter med måttligt till svårt opioidberoende					
Effektvariabel	Statistik	Buvidal	SL BPN/NX	Behandlingsskillnad (%)^a (95 % KI)	P-värde
Procentuellt antal negativa urinprover för opioider	N	213	215		
	LS mean (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95 % KI	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
CDF av det procentuella antalet urinprover negativa för opioider under vecka 4-24	N	213	215		
	Median	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kumulativ fördelningsfunktion, KI = konfidensintervall, SE = standardfel, SL BPN/NX = sublinguallt buprenorfin/naloxon

^a Skillnad = Buvidal – SL BPN/NX.

^b P-värdet var för superioritet

En långtids, öppen, fas 3-säkerhetsstudie med flexibel dosering av vecko- och månadsinjektioner av Buvidal under 48 veckor genomfördes. Studien rekryterade totalt 227 patienter med måttligt till svårt opioidberoende, varav 190 patienter byttes över från sublinguallt buprenorfin (med eller utan naloxon) medan 37 patienter inte tidigare hade fått buprenorfinbehandling. Under den 48 veckor långa behandlingsperioden kunde patienter byta mellan vecko- och månadsinjektioner med Buvidal och mellan doser (8 mg till 32 mg veckodos av Buvidal och 64 mg till 160 mg månadsdos av Buvidal) enligt läkarens kliniska bedömning.

För patienter som byttes över från sublinguallt buprenorfin var det procentuella antalet patienter med negativa urinprover för opioider 78,8 % vid baslinjen och 84,0 % i slutet av den 48 veckor långa behandlingsperioden. För patienter som inte fått buprenorfinbehandling tidigare var det procentuella antalet patienter med negativa urinprover för opioider 0,0 % vid baslinjen och 63,0 % i slutet av den 48 veckor långa behandlingsperioden. Totalt slutförde 156 patienter (68,7 %) den 48 veckor långa behandlingsperioden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Buvidal månadsbehandling

Absorption

Efter injektion ökar plasmakoncentrationen av buprenorfin med en mediantid till plasmakoncentration (t_{max}) på 6–10 timmar. Buvidal har fullständig absolut biotillgänglighet. Jämviktskoncentrations- (steady state-) exponering uppnås vid den fjärde månadsdosen.

Dosproportionella öknings av exponering observeras i dosintervallet 64 mg till 128 mg.

Distribution

Den uppenbara distributionsvolymen för buprenorfin är ungefär 1 900 l. Buprenorfin är till ungefär 96 % proteinbundet, huvudsakligen till alfa- och betaglobulin.

Metabolism och eliminering

Buprenorfin metaboliseras oxidativt genom 14-N-dealkylering till N-desalkyl-buprenorfin (kallas även norbuprenorfin) via cytokrom P450 CYP3A4 och genom glukurokonjugering av modermolekylen och den dealkylerade metaboliten. Norbuprenorfin är en μ -opioidagonist med svag egenaktivitet.

Subkutan administrering av Buvidal leder till signifikant lägre plasmakoncentrationer av norbuprenorfinmetaboliten jämfört med administrering av sublinguallt buprenorfin, på grund av undvikande av första-passagemetabolism.

Eliminering av buprenorfin från Buvidal är frisättningsfrekvensbegränsat med en slutlig halveringstid som varierar från 19 till 25 dagar.

Buprenorfin elimineras primärt i fekalier genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna (70 %) och resten elimineras via urinen. Total clearance av buprenorfin är ungefär 68 l/h.

Särskilda populationer

Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter (>65 år).

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll ($\approx 30\%$) för buprenorfins totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion, men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Tabell 5 sammanfattar resultaten från en klinisk studie där exponering för buprenorfin fastställdes efter administrering av en sublingual tablett med buprenorfin/naloxon 2,0/0,5 mg till friska försökspersoner och till patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion.

Tabell 5. Effekten av nedsatt leverfunktion (relativ förändring jämfört med friska försökspersoner) på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin efter sublingual administrering med buprenorfin/naloxon (2,0/0,5 mg) till friska försökspersoner och till patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion			
Farmakokinetisk parameter	lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) (n = 9)	måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (n = 8)	allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (n = 8)
Buprenorfin			
C_{\max}	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC_{last}	Liknande med kontroll	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin cirka 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska data för barn (yngre än 18 år) finns tillgängliga. Simulerade data för buprenorfinexponering hos ungdomar i åldern 16 år, visar lägre C_{\max} och AUC jämfört med observerade värden hos vuxna för vecko- och månadsdoser av Buvidal.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet för buprenorfin fastställdes hos möss och råttor efter peroral och parenteral (intravenös, intraperitoneal) administrering. Önskade effekter baserades på den kända farmakologiska aktiviteten för buprenorfin.

Buprenorfin visade låg vävnadstoxicitet och biokemisk toxicitet när beagle-hundar fick subkutana doser under en månad, rhesusapor perorala doser under en månad och råttor och babianer intramuskulära doser under sex månader.

Efter teratologi- och fortplantningstoxicitetsstudier med råttor och kaniner genom intramuskulär administration drogs slutsatsen att buprenorfin inte är fostertoxiskt eller teratogent och inte har markerade effekter på avvänjningspotentialen. Hos råttor sågs inga oönskade effekter på fertilitet i allmän fortplantningsfunktion. Studier av kronisk toxicitet hos råttor och hund i den formulering som används för Buvidal visade inga speciella faror för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg

Sojabönsfosfatidylkolin
Glyceroldioleat
N-metylpyrrolidon

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 1 ml förfylld spruta (glas, typ I) med gummipropp (fluoropolymerbelagt bromobutylgummi) med nål (½ tum, 23 gauge, 12 mm) och nålskydd (styrenbutadiengummi). Den förfyllda sprutan är monterad i en säkerhetsenhet för att förebygga stickskadorna efter injektion. Nålskyddet för säkerhetssprutan kan innehålla latexgummi som kan orsaka allergiska reaktioner hos latexkänsliga individer.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningen innehåller 1 förfylld spruta med gummipropp, nål, nålskydd, säkerhetsenhet och 1 kolvstång.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Viktig information

- Administrering ska ske i subkutan vävnad
- Intravaskulär, intramuskulär och intradermal administrering måste undvikas.
- Får ej användas om säkerhetssprutan är trasig eller om förpackningen skadats.
- Sprutans nålskydd kan innehålla latexgummi som kan orsaka allergiska reaktioner hos latexkänsliga individer.
- Hantera säkerhetssprutan försiktigt för att undvika stickskadorna från nålen. Säkerhetssprutan har en säkerhetsenhet som aktiveras i slutet av injektionen och täcker nålen. Ta inte bort nålskyddet från säkerhetssprutan förrän du är klar att ge injektionen. När nålskyddet är borttaget, försök inte att sätta tillbaka det på nålen.
- Släng den använda säkerhetssprutan direkt efter användning. Återanvänd inte säkerhetssprutan.

Före administrering

Säkerhetssprutans delar:

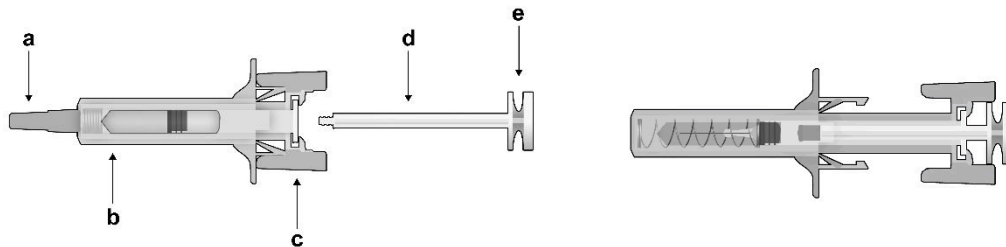


Bild 1: Säkerhetspruta: Före användning
a) Nålskydd, b) Nålskyddsenshet, c) Nålskyddsvingar, d) Kolvstång
e) Kolvgrepp

Säkerhetspruta: Efter användning
(Med nålskyddsmekanismen aktiverad)

Observera att den minsta injektionsvolymen knappt är synlig i tittfönstret eftersom fjädern för säkerhetsenheten "täcker" en del av glascylindern som är nära nålen.

Administrering (se även avsnitt 4.2)

- Ta ut sprutan ur kartongen: plocka upp sprutan genom att hålla i nålskyddsensheten.
- Medan du håller sprutan i nålskyddet, för in kolvstången i gummiproppen genom att försiktigt rotera kolvstången medsols tills den sitter ordentligt fast (se bild 2).

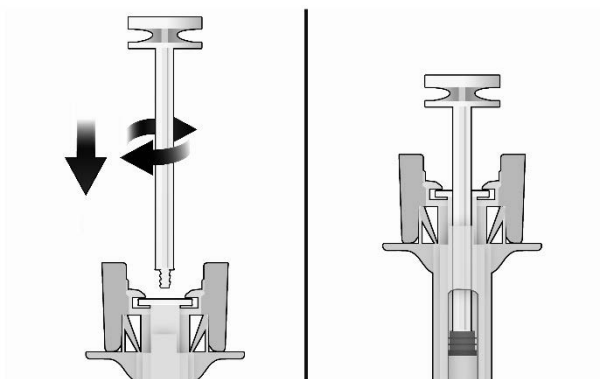


Bild 2: Före Efter

- Inspektera säkerhetsprutan noggrant:
 - Använd inte säkerhetsprutan efter det utgångsdatum som visas på kartongen eller på sprutans etikett.
 - En liten luftbubbla kan synas, vilket är normalt.
 - Vätskan ska vara klar. Använd inte säkerhetsprutan om vätskan innehåller synliga partiklar eller är grumlig.
- Välj injektionsställe. Injektionsställe ska bytas mellan skinka, lår, buk eller överarm (se bild 3) med minst 8 veckors mellanrum innan man åter injicerar på ett ställe som tidigare använts för injektion. Injektioner i höjd med midja eller inom 5 cm från naveln ska undvikas.

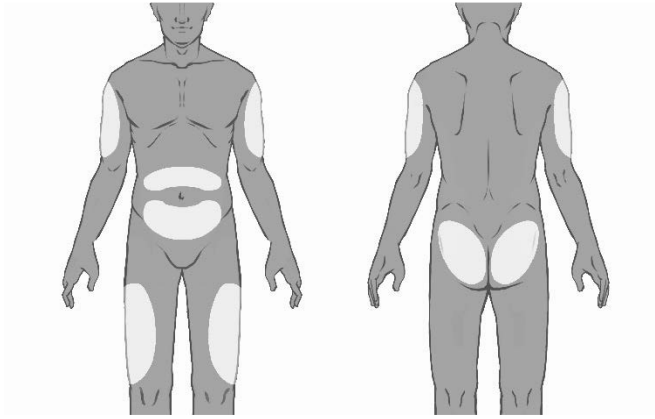


Bild 3:

- Sätt på handskar och rengör injektionsstället med en cirkulär rörelse med hjälp av en spritkompress (medföljer inte i förpackningen). Rör inte det rengjorda området igen innan injektionen ges.
- Medan du håller säkerhetsprutan i nålskydds-enheten på det sätt som visas (se bild 4), dra försiktigt nålskyddet rakt av. Släng omedelbart nålskyddet (försök aldrig att sätta tillbaka nålskyddet på nålen). En vätskedroppe kan ses i änden av nålen. Detta är normalt.

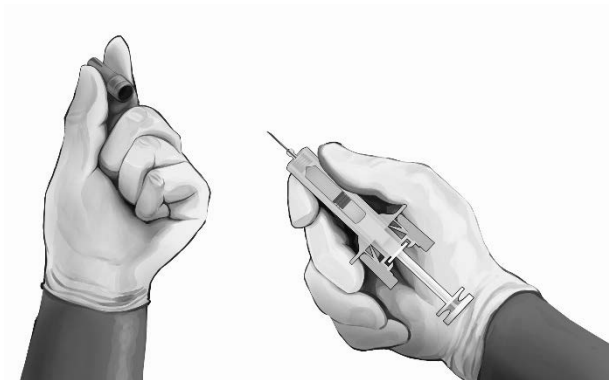


Bild 4:

- Nyp huden på injektionsstället mellan tumme och finger på det sätt som illustreras (se bild 5).
- Håll säkerhetsprutan på det sätt som visas och för lugnt in nålen med en vinkel på ungefär 90° (se bild 5). Tryck in nålen helt och hållet.

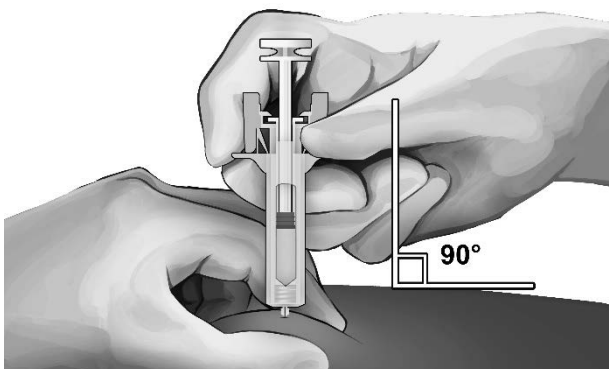


Bild 5:

- Medan du håller sprutan på det sätt som visas (se bild 6), tryck långsamt ned kolvstången tills kolvgreppet hakar fast mellan nålskydds-svingarna och all lösning injicerats.



Bild 6:

- Dra försiktigt ut nålen ur huden. Det rekommenderas att kolvstången hålls fullständigt nedtryckt medan nålen försiktigt lyfts rakt ut från injektionsstället (se bild 7).

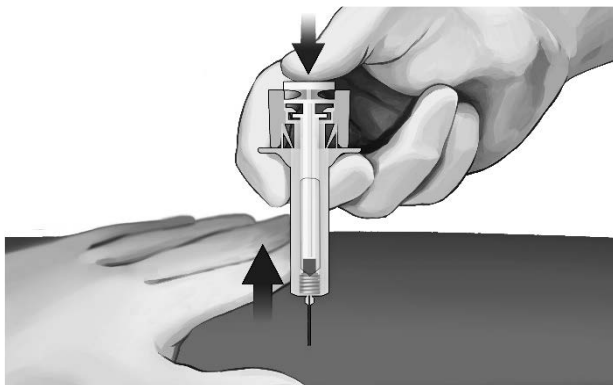


Bild 7:

- Så snart som nålen tagits bort helt från huden, ta långsamt bort tummen från kolvgreppet och låt nålskydds enheten automatiskt täcka den exponerade nålen (se bild 8). Det kan förekomma lite blod på injektionsstället. Om det behövs kan man torka med en bomullstuss eller kompress.



Bild 8:

Kassering av sprutan

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Camurus AB
 Ideon Science Park
 SE-223 70 Lund, Sverige
 Telefonnummer: +800 2577 2577

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Buvidal injektionsvätska, depotlösning (månadsdos)

EU/1/18/1336/005 [64 mg buprenorfin/0,18 mL]

EU/1/18/1336/006 [96 mg buprenorfin/0,27 mL]

EU/1/18/1336/007 [128 mg buprenorfin/0,36 mL]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

20 november 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
Limhamn
21613
Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan (Risk Management Plan, RMP)

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Buvidal 8 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 8 mg buprenorfin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sojabönsfosfatidylkolin, glyceroldioleat, vattenfri etanol

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotlösning

1 förfylld spruta med säkerhetsenhet och 1 kolvstång

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Subkutan användning

Endast för engångsbruk

En gång per vecka

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1336/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Buvidal 8 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,16 ml = 8 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Buvidal 16 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 16 mg buprenorfin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sojabönsfosfatidylkolin, glyceroldioleat, vattenfri etanol

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotlösning

1 förfylld spruta med säkerhetsenhet och 1 kolvstång

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Subkutan användning

Endast för engångsbruk

En gång per vecka

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1336/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Buvidal 16 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,32 ml = 16 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Buvidal 24 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 24 mg buprenorfin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sojabönsfosfatidylkolin, glyceroldioleat, vattenfri etanol

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotlösning

1 förfylld spruta med säkerhetsenhet och 1 kolvstång

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Subkutan användning

Endast för engångsbruk

En gång per vecka

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1336/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Buvidal 24 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,48 ml = 24 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buvidal 32 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 32 mg buprenorfin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sojabönsfosfatidylkolin, glyceroldioleat, vattenfri etanol

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotlösning

1 förfylld spruta med säkerhetsenhet och 1 kolvstång

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Subkutan användning

Endast för engångsbruk

En gång per vecka

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1336/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Buvidal 32 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,64 ml = 32 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buvidal 64 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 64 mg buprenorfin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sojabönsfosfatidylkolin, glyceroldioleat, N-metylpyrrolidon

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotlösning

1 förfylld spruta med säkerhetsenhet och 1 kolvstång

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Subkutan användning

Endast för engångsbruk

En gång per månad

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1336/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Buvidal 64 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,18 ml = 64 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buvidal 96 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 96 mg buprenorfin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sojabönsfosfatidylkolin, glyceroldioleat, N-metylpyrrolidon

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotlösning

1 förfylld spruta med säkerhetsenhet och 1 kolvstång

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Subkutan användning

Endast för engångsbruk

En gång per månad

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1336/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Buvidal 96 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,27 ml = 96 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buvidal 128 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 128 mg buprenorfin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sojabönsfosfatidylkolin, glyceroldioleat, N-metylpyrrolidon

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotlösning

1 förfylld spruta med säkerhetsenhet och 1 kolvstång

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Subkutan användning

Endast för engångsbruk

En gång per månad

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1336/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Buvidal 128 mg injektionsvätska, depotlösning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,36 ml = 128 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Buvidal 8 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 16 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 24 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 32 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 64 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 96 mg injektionsvätska, depotlösning
Buvidal 128 mg injektionsvätska, depotlösning

buprenorfin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Buvidal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Buvidal
3. Hur Buvidal ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Buvidal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Buvidal är och vad det används för

Buvidal innehåller den aktiva substansen buprenorfin, som är en typ av opioidläkemedel. Det används för att behandla opioidberoende hos patienter som även får medicinskt, socialt och psykologiskt stöd. Buvidal är avsett för vuxna och ungdomar som är 16 år eller äldre.

2. Vad du behöver veta innan du får Buvidal

Du får inte ges Buvidal:

- om du är allergisk mot buprenorfin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har allvarliga andningsproblem
- om du har allvarliga leverproblem
- om du är berusad av alkohol eller har skakningar, svettningar, ångest, förvirring eller hallucinationer som orsakats av alkohol

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Buvidal om du har:

- astma eller andra andningsbesvär
- någon leversjukdom såsom hepatit
- svårt nedsatt njurfunktion
- vissa hjärtrymtillstånd (långa QT-syndrom eller förlängt QT-intervall)
- lågt blodtryck
- nyligen har drabbats av en huvudskada eller hjärnsjukdom
- besvär i urinvägarna (framförallt kopplat till förstora prostata hos män)

- sköldkörtelproblem
- en binjurebarksjukdom (t.ex. Addisons sjukdom)
- gallblåsebesvär

Viktiga saker att känna till

- **Andningsproblem:** Några personer har avlidit på grund av mycket långsam eller ytlig andning orsakat av att de använt buprenorfin tillsammans med andra substanser som dämpar det centrala nervsystemet (substanser som gör viss hjärnaktivitet långsammare) som till exempel bensodiazepiner (läkemedel som används för att behandla ångest eller sömnproblem), alkohol eller andra opioider.
- **Dåsighet:** Detta läkemedel kan orsaka dåsighet, speciellt när det används tillsammans med alkohol eller andra substanser som dämpar det centrala nervsystemet (substanser som gör viss hjärnaktivitet långsammare) som till exempel bensodiazepiner, andra läkemedel som dämpar ångest eller orsakar sömnighet, pregabalin eller gabapentin.
- **Beroende:** Detta läkemedel kan orsaka beroende.
- **Leverskada:** Leverskada kan uppstå med buprenorfin, särskilt om det används felaktigt. Leverskada kan också inträffa på grund av virusinfektioner (kronisk hepatit C), alkoholmissbruk, anorexi (aptitlöshet, ätstörning) eller användning av andra läkemedel som kan skada levern. Läkaren kan be dig lämna regelbundna blodprover för att kontrollera din lever. Tala om för läkaren om du har några leverproblem innan du börjar behandlingen med Buvidal.
- **Abstinenssymtom:** Detta läkemedel kan orsaka abstinenssymtom om du tar det tidigare än 6 timmar efter att du använt en kortverkande opioid (t.ex. morfin, heroin) eller tidigare än 24 timmar efter att du använt en långverkande opioid såsom metadon.
- **Blodtryck:** Detta läkemedel kan göra att blodtrycket sjunker plötsligt, vilket leder till att du känner dig yr om du reser dig upp hastigt från sittande eller liggande ställning.
- **Diagnos av orelaterade medicinska tillstånd:** Detta läkemedel kan dölja smärta och göra det svårt att diagnostisera vissa sjukdomar. Glöm inte att berätta för läkaren att du behandlas med detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Buvidal får inte användas av barn under 16 år. Du kommer att övervakas noggrannare av läkaren om du är en ung person (16-17 år gammal).

Andra läkemedel och Buvidal

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vissa läkemedel kan förstärka biverkningarna av Buvidal och kan orsaka mycket allvarliga reaktioner.

Det är särskilt viktigt att du berättar för läkaren om du tar:

- **bensodiazepiner** (används för att behandla ångest eller sömnproblem). Att ta för mycket bensodiazepiner tillsammans med Buvidal kan leda till dödsfall eftersom båda läkemedlen kan orsaka mycket långsam och ytlig andning (andningsdepression). Om du behöver ta ett bensodiazepinläkemedel kommer läkaren att förskriva rätt dos.
- **gabapentinoider (gabapentin eller pregabalin)** (används för att behandla epilepsi eller nervsmärta). Att ta för mycket gabapentinoid kan leda till dödsfall eftersom båda läkemedlen kan orsaka mycket långsam och ytlig andning (andningsdepression). Du måste använda den dos som läkaren har ordinerat.
- **alkohol eller läkemedel som innehåller alkohol.** Alkohol kan förvärra den lugnande effekten av detta läkemedel.
- **andra läkemedel som kan få dig att känna dig sömning** och som används för att behandla sjukdomar såsom ångest, sömnlöshet, krampanfall och smärta. När dessa läkemedel tas tillsammans med Buvidal kan det sakta ner viss hjärnaktivitet, minska vakenhetsgraden och påverka hur bra du kan framföra fordon och använda maskiner. Exempel på läkemedel som kan göra dig sömning eller mindre vaken är t.ex.:
 - andra opioidläkemedel såsom metadon, vissa smärtstillande och hostdämpande läkemedel. Dessa läkemedel kan också öka risken för en opioidöverdos

- antidepressiva läkemedel (används för att behandla depression)
 - lugnande antihistaminer (används för att behandla allergiska reaktioner)
 - barbiturater (används som sömnmedel eller lugnande läkemedel)
 - vissa ångestdämpande läkemedel (används för att behandla ångesttillstånd)
 - antipsykotika (används för att behandla psykiska sjukdomar som till exempel schizofreni)
 - klonidin (används för att behandla högt blodtryck)
- **smärtstillande opioidläkemedel.** Dessa läkemedel kanske inte fungerar ordentligt när de tas tillsammans med Buvidal och de kan öka risken för en överdos.
 - **naltrexon och nalmefen** (används för att behandla beroende) eftersom de kan hindra Buvidal från att fungera ordentligt. Du ska inte ta dem samtidigt som detta läkemedel.
 - **vissa antiretrovirala läkemedel** (används för att behandla hiv-infektion) såsom ritonavir, nelfinavir eller indinavir eftersom de kan öka effekten av detta läkemedel.
 - **vissa svampläkemedel** (används för att behandla svampinfektioner) såsom ketokonazol, itrakonazol eftersom de kan öka effekterna av detta läkemedel.
 - **antibiotika som kallas makrolider** (används för att behandla bakteriella infektioner) såsom klaritromycin och erytromycin eftersom de kan öka detta läkemedels effekter.
 - **vissa antiepileptiska läkemedel** (används för att behandla epilepsi) såsom fenobarbital, karbamazepin och fenytoin eftersom de kan minska effekten av Buvidal.
 - **rifampicin** (används för att behandla tuberkulos). Rifampicin kan minska effekten av Buvidal.
 - **monoaminoxidashämmare** (används för att behandla depression) såsom fenelzin, isokarboxazid, iproniazid och tranlycypromin eftersom de kan förstärka effekten av detta läkemedel.

Buvidal med alkohol

Att dricka alkohol tillsammans med detta läkemedel kan orsaka dåsighet och kan öka risken för andningsproblem.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel. Riskerna med användning av Buvidal hos gravida kvinnor är inte kända. Läkaren kommer att hjälpa dig bestämma om du ska fortsätta ta läkemedlet under graviditet. Att ta detta läkemedel under framskriden graviditet kan orsaka abstinenssymptom och dessutom andningsproblem hos ditt nyfödda barn. Detta kan inträffa från flera timmar till flera dagar efter förlossningen.

Rådfråga läkare innan användning av Buvidal under amning eftersom detta läkemedel går över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Buvidal kan göra dig sömnig och yr. Detta är mer sannolikt i början av behandlingen och när din dos ändras. Dessa effekter kan förvärras om du dricker alkohol eller tar andra lugnande läkemedel. Kör inte, använd inte verktyg eller maskiner och utför inte farliga aktiviteter innan du vet hur detta läkemedel påverkar dig.

Buvidal innehåller alkohol

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg och 32 mg innehåller små mängder av etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos.

3. Hur Buvidal ges

Buvidal får endast ges av hälso- och sjukvårdspersonal.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg och 32 mg ges varje vecka. Buvidal 64 mg, 96 mg och 128 mg ges varje månad.

Läkaren kommer att fastställa vilken dos som passar dig bäst. Under din behandling kan läkaren justera dosen beroende på hur bra läkemedlet fungerar.

Inledande behandling

Första dosen med Buvidal kommer att ges till dig när du uppvisar tydliga tecken på abstinens.

Om du är beroende av kortverkande opioider (t.ex. morfin eller heroin) kommer den första dosen att ges till dig minst 6 timmar efter att du senast använde en opioid.

Om du är beroende av långverkande opioider (t.ex. metadon) kommer din metadondos att minskas till under 30 mg per dag innan du börjar med Buvidal. Första dosen av detta läkemedel kommer att ges till dig minst 24 timmar efter att du senast använde metadon.

Om du inte redan får sublinguallt (under tungan) buprenorfin (samma aktiva substans som i Buvidal) är den rekommenderade startdosen 16 mg, med en eller två ytterligare doser av Buvidal 8 mg som ges med minst 1 dags mellanrum under den första behandlingsveckan. Detta innebär en måldos på 24 mg eller 32 mg under den första behandlingsveckan.

Om du inte använt buprenorfin tidigare kommer du att få en sublingual buprenorfindos på 4 mg och observeras under en timme, innan du får den första dosen av Buvidal.

Buvidal för månadsbehandling kan användas, om detta är lämpligt för dig, när stabilisering har uppnåtts med Buvidal för veckobehandling (efter fyra veckors behandling eller mer, när detta är möjligt).

Om du redan tar sublinguallt buprenorfin kan du börja få Buvidal dagen efter din senaste behandling. Läkaren kommer att förskriva korrekt startdos av Buvidal för dig, beroende på den dos sublinguallt buprenorfin som du tar nu.

Fortsättande av behandling och dosjustering

Under fortsatt behandling med Buvidal kan läkaren sänka eller öka din dos efter ditt behov. Du kan få byta från vecko- till månadsbehandling och från månads- till veckobehandling. Läkaren kommer att förskriva korrekt dos åt dig.

Under fortsatt behandling kan du komma att få en ytterligare dos med Buvidal 8 mg mellan dina vecko- eller månadsbehandlingar om din läkare tycker att detta är lämpligt för dig.

Den maximala dosen per vecka, om du står på veckobehandling med Buvidal, är 32 mg med en ytterligare dos på 8 mg. Den maximala dosen per månad, om du står på månadsbehandling med Buvidal, är 128 mg med en ytterligare dos på 8 mg.

Hur produkten ges

Buvidal ges som en injektion under huden (subkutant) i något av de tillåtna injektionsområdena skinka, lår, buk eller överarm. Du kan få flera injektioner i samma injektionsområde men det exakta injektionsstället kommer att vara olika för varje vecko- och månadsinjektion under minst 8 veckor.

Om du använt för stor mängd av Buvidal

Om du har fått mer buprenorfin än vad du bör måste du kontakta läkare omedelbart eftersom detta kan orsaka mycket långsam och ytlig andning som kan leda till dödsfall.

Om du använt för mycket buprenorfin måste du omedelbart söka sjukvård eftersom en överdos kan orsaka allvarliga och livshotande andningsproblem. Symptom på en överdos kan vara långsammare och svagare andning än normalt, att du känner dig sömnigare än normalt, mindre pupiller, att du börjar känna dig svimfärdig eftersom detta kan vara ett tecken på lågt blodtryck, illamående, kräkningar och/eller sluddrigt tal.

Om du missar en dos av Buvidal

Det är mycket viktigt att komma på alla inbokade besök för att få Buvidal. Om du missar ett besök fråga läkaren när nästa dos ska planeras.

Om du slutar behandlingen med Buvidal

Sluta inte med behandlingen utan att rådfråga läkaren som behandlar dig. Att sluta med behandlingen kan leda till abstinenssymptom.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för läkaren omedelbart eller sök akut läkarhjälp om du får biverkningar, såsom:

- plötsligt väsande andning, svårt att andas, svullnad av ögonlock, ansikte, tunga, läppar, svalg eller händer; utslag eller klåda särskilt över hela kroppen. Dessa kan vara tecken på en livshotande allergisk reaktion.
- om du börjar andas långsammare eller svagare än vanligt (andningsdepression).
- om du börjar känna dig svimfärdig eftersom detta kan vara tecken på lågt blodtryck.

Tala även om för läkare omedelbart om du upplever biverkningar såsom:

- Svår trötthet, dålig aptit eller om din hud eller dina ögon är gulfärgade. Dessa kan vara symptom på leverskada.

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Sömlöshet (oförmåga att sova)
- Huvudvärk
- Illamående
- Svetteningar, abstinenssyndrom, smärta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Infektion, influensa, halsont och ont att svälja, rinnande näsa
- Svullna körtlar (lymfkörtlar)
- Överkänslighet
- Minskad aptit
- Ångest, upprördhet, depression, fientlighet, nervositet, onormal tankeverksamhet, paranoia
- Sömnighet, yrsel, migrän, sveda eller pinnningar i händer och fötter, svimning, skakningar, ökad spänning i musklerna, talrubbingar
- Rinnande ögon, onormal vidgning eller sammandragning av pupillen (den mörka delen mitt i ögat)
- Hjärtklappning
- Lågt blodtryck
- Hosta, andfäddhet, gäspningar, astma, bronkit (luftrörskatarr)
- Förstoppning, kräkningar, magsmärtor, gaser i magen, matsmältningsbesvär, muntorrhet, diarré
- Utslag, klåda, nässelutslag
- Ledsmärtor, ryggsmärtor, muskelsmärtor, muskelspasmer, nacksmärtor, skelettsmärtor
- Smärtsamma menstruationer
- Reaktionen på injektionsstället som t.ex. smärta, klåda, rodnad hud, svullnad eller förhårdnad hud; svullna fotleder, fötter eller fingrar; svaghet; mår dåligt; feber; frossa; abstinenssyndrom hos nyfött barn; bröstsmärtor
- Avvikande resultat på leverprover

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Hudinfektion på injektionsstället
- Känna sig yr eller som att allt snurrar (vertigo)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Hallucinationer, känna sig lycklig och upprymd (eufori)
- Onormal hudrodnad
- Smärtsamt eller svårt att kissa

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Buvidal ska förvaras

Buvidal ska endast ges av hälso- och sjukvårdspersonal. Patienters användning i hemmet eller självadministrering av produkten är inte tillåten.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller sprutans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker synliga partiklar eller om det är grumligt.

Buvidal är endast avsett för engångsbruk. Alla använda sprutor ska kasseras.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är buprenorfin
- Övriga innehållsämnen är sojabönsfosfatidylkolin, glyceroldioleat, vattenfri etanol (endast i Buvidal för veckobehandling och N-metylpiperidol (endast i Buvidal för månadsbehandling).

Följande sprutor finns tillgängliga:

Injektion en gång per vecka:

8 mg: Förfylld spruta som innehåller 8 mg buprenorfin i 0,16 ml lösning

16 mg: Förfylld spruta som innehåller 16 mg buprenorfin i 0,32 ml lösning

24 mg: Förfylld spruta som innehåller 24 mg buprenorfin i 0,48 ml lösning

32 mg: Förfylld spruta som innehåller 32 mg buprenorfin i 0,64 ml lösning

Injektion en gång per månad:

64 mg: Förfylld spruta som innehåller 64 mg buprenorfin i 0,18 ml lösning

96 mg: Förfylld spruta som innehåller 96 mg buprenorfin i 0,27 ml lösning

128 mg: Förfylld spruta som innehåller 128 mg buprenorfin i 0,36 ml lösning

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Buvidal är en injektionsvätska, depotlösning. Varje förfylld spruta innehåller en gulaktig till gul genomskinlig vätska.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

Förfyllda sprutor som innehåller 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg och 128 mg injektionsvätska, depotlösning.

Varje förpackning innehåller 1 förfylld spruta med gummipropp, nål, nålskydd, säkerhetsenhet och 1 kolvstång.

Innehavare av godkännande för försäljning

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Sverige
Tfn: +800 2577 2577

Tillverkare

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Sverige

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Användarinstruktioner för hälso- och sjukvårdspersonal

Innehåll:

- 1. Viktig information**
- 2. Före administrering**
- 3. Administrering**
- 4. Kassering av sprutan**

1. Viktig information

- Injektionen ska ges i subkutan vävnad. Använd inte om säkerhetssprutan är trasig eller om förpackningen skadats.
- Säkerhetssprutans nålskydd kan innehålla latexgummi som kan orsaka allergiska reaktioner hos latexkänsliga individer.
- Hantera säkerhetssprutan försiktigt för att undvika stickskador från nålen. Säkerhetssprutan har en säkerhetsenhet som aktiveras i slutet av injektionen och täcker nålen. Nålskyddet hjälper till att förebygga stickskador från nålen.
- Ta inte bort locket från säkerhetssprutan förrän du är klar att ge injektionen. När nålskyddet är borttaget, försök inte att sätta tillbaka det på nålen.
- Släng den använda säkerhetssprutan direkt efter användning. Återanvänd inte säkerhetssprutan.

2. Före administrering

Säkerhetssprutans delar

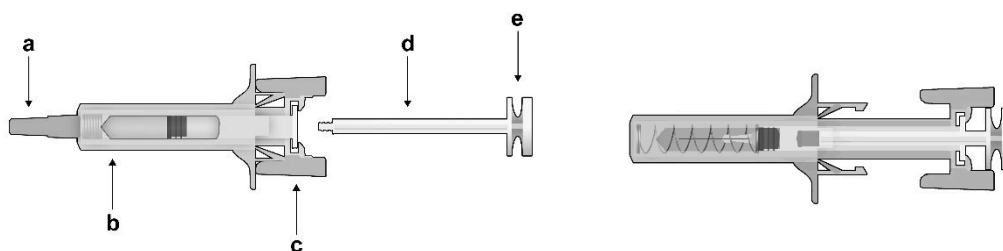


Bild 1: Säkerhetspruta: Före användning

- a) Nålskydd
- b) Nålskyddsenshet
- c) Nålskyddsvingar
- d) Kolvstång
- e) Kolvgrepp

Säkerhetspruta: Efter användning

(Med nålskyddsmekanismen aktiverad)

Observera att den minsta injektionsvolymen knappt är synlig i tittfönstret eftersom fjädern för säkerhetsenheten "täcker" en del av glascylindern som är nära nålen.

3. Administrering

- Ta ut sprutan ur kartongen: plocka upp sprutan genom att hålla i nålskyddsensheten.
- Medan du håller sprutan i nålskyddet, för in kolvstången i gummiproppen genom att försiktigt rotera kolvstången medsols tills den sitter ordentligt fast (se bild 2)

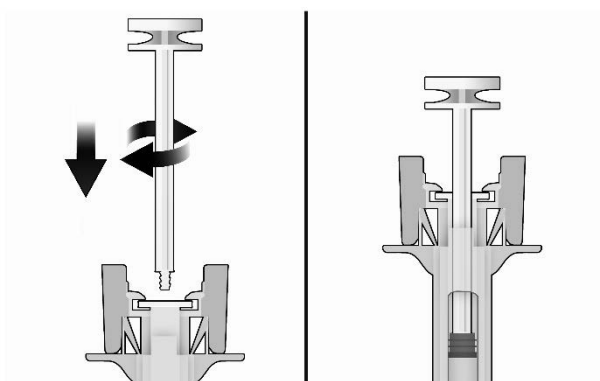


Bild 2

Före

Efter

- Inspektera säkerhetsprutan noggrant:
 - Använd inte säkerhetsprutan efter det utgångsdatum som visas på kartongen eller på sprutans etikett.
 - En liten luftbubbla kan synas, vilket är normalt.
 - Vätskan ska vara klar. Använd inte säkerhetsprutan om vätskan innehåller partiklar eller är grumlig.
- Välj injektionsställe. Injektionsställe ska bytas mellan skinka, lår, buk eller överarm (se bild 3) med minst 8 veckors mellanrum innan man åter injicerar på ett ställe som tidigare använts för injektion. Injektioner i höjd med midja eller inom 5 cm från naveln ska undvikas.

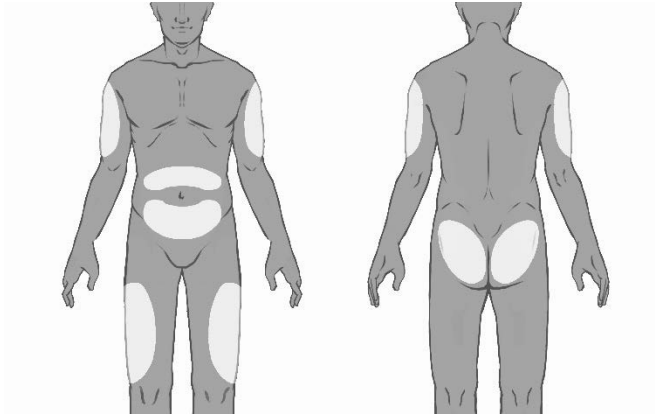


Bild 3

- Sätt på handskar och rengör injektionsstället med en cirkulär rörelse med hjälp av en spritkompress (medföljer inte i förpackningen). Rör inte det rengjorda området igen innan injektionen ges.
- Medan du håller säkerhetssprutan i nålskyddsenheten på det sätt som visas (se bild 4), dra försiktigt nålskyddet rakt av. Släng omedelbart nålskyddet (försök aldrig att sätta tillbaka nålskyddet på nålen). En vätskedroppe kan ses i änden av nålen. Detta är normalt.

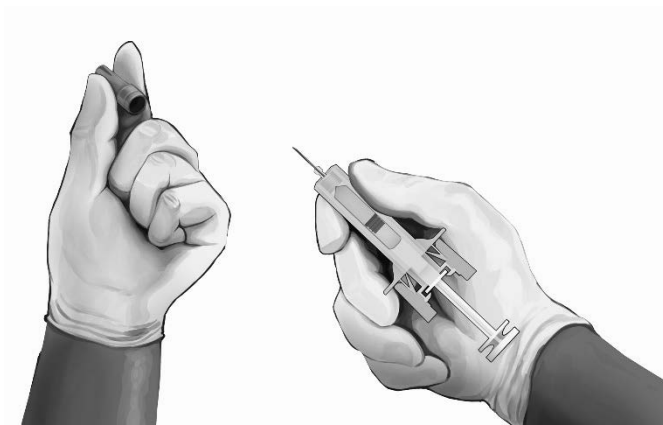


Bild 4

- Nyp huden på injektionsstället mellan tumme och finger på det sätt som illustreras (se bild 5).
- Håll säkerhetssprutan på det sätt som visas och för lugnt in nålen med en vinkel på ungefär 90° (se bild 5). Tryck in nålen helt och hållet.

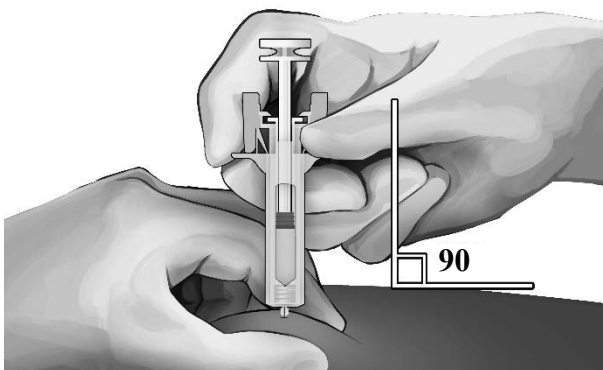


Bild 5

- Medan du håller sprutan på det sätt som visas (se bild 6), tryck långsamt ned kolvstången tills kolvgreppet hakar fast mellan nålskyddsvingarna och all lösning injicerats.



Bild 6

- Dra försiktigt ut nålen ur huden. Det rekommenderas att kolvstängan hålls fullständigt nedtryckt medan nålen försiktigt lyfts rakt ut från injektionsstället (se bild 7).

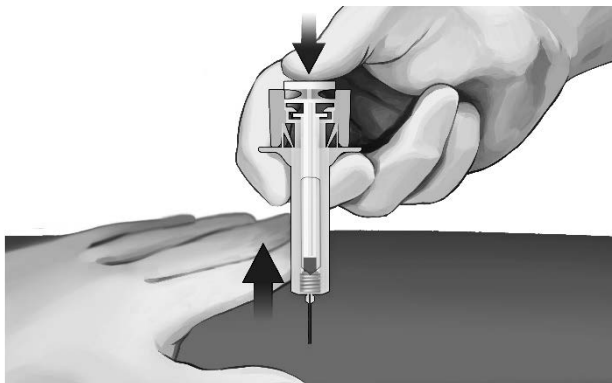


Bild 7

- Så snart som nålen tagits bort helt från huden, ta långsamt bort tummen från kolvgreppet och låt nålskydds enheten automatiskt täcka den exponerade nålen (se bild 8). Det kan förekomma lite blod på injektionsstället. Om det behövs kan man torka med en bomullstuss eller kompress.



Bild 8

4. Kassering av sprutan

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.