

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Buvidal 8 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 16 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 24 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 32 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Buvidal 8 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Üks süstel sisaldab 8 mg buprenorfiini

Buvidal 16 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Üks süstel sisaldab 16 mg buprenorfiini

Buvidal 24 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Üks süstel sisaldab 24 mg buprenorfiini

Buvidal 32 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Üks süstel sisaldab 32 mg buprenorfiini

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

8 mg, 16 mg, 24 mg ja 32 mg tugevusega ravimvormid sisaldavad 95,7 mg alkoholi (etanooli) 1 ml-s (10% w/w).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus.
Kollakas kuni kollane selge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Opioidisõltuvuse asendusravi meditsiinilise, sotsiaalse ja psühholoogilise abi raames. Ravi on näidustatud täiskasvanutele ning 16-aastastele ja vanematele noorukitele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Buvidali võivad manustada üksnes tervishoiutöötajad. Ravi peab alustama ja jälgima opioidisõltuvuse ravikogemusega arst. Buprenorfiini väljakirjutamisel ja väljastamisel tuleb järgida nõuetekohaseid ettevaatusabinõusid, näiteks määrata patsientidele järelkontrolli visiite koos kliinilise jälgimisega vastavalt patsiendi vajadustele. Ravimi kodus kasutamine või isemanustamine patsientide poolt ei ole lubatud.

Ettevaatusabinõud enne ravi alustamist

Ootamatute ärajäämanähtude vältimiseks tuleb ravi Buvidaliga alustada siis, kui kerged kuni keskmised ärajäämanähud on objektiivselt ja selgelt nähtavad (vt lõik 4.4). Arvestada tuleb kasutatud opioidi liiki (s.o pika- või lühitoimeline opioid), viimasest opioidide kasutamisest möödunud aega ning opioidisõltuvuse astet.

- Heroiini või lühitoimelisi opioide kasutavate patsientide puhul ei tohi Buvidali algannust manustada enne, kui viimasest opioidide kasutamisest on möödunud vähemalt 6 tundi.
- Metadoonravi saavatel patsientidel tuleb metadooniannust enne Buvidaliga ravi algust vähendada maksimaalselt 30 mg-ni ööpäevas ja Buvidali ei tohi manustada enne, kui viimasest metadooni annusest on möödunud vähemalt 24 tundi. Buvidal võib metadoonisõltuvuse korral käivitada ärajäämanähud.

Annustamine

Ravi alustamine patsientidel, kes buprenorfiini veel ei kasuta

Varem buprenorfiini mittesaanud patsiendid peavad saama keelealuse buprenorfiini 4 mg annuse ning neid tuleb enne Buvidali esimese igapäevase annuse manustamist tund aega jälgida, et teha kindlaks buprenorfiini taluvus.

Buvidali soovitatav algannus on 16 mg, lisaks üks või kaks 8 mg annust vähemalt 1-päevase vahega, et saavutada esimese ravinädala sihtannus 24 mg või 32 mg. Teise ravinädala soovitatav annus on ravi esimesel nädalal manustatud koguanus.

Ravi üks kord kuus manustatava Buvidaliga võib alustada pärast ravi algust üks kord nädalas manustatava Buvidaliga, vastavalt annuste teisendamise tabelile 1, ning pärast patsientide stabiliseerumist igapäevase raviga (neli nädalat või vajaduse korral kauem).

Üleminek buprenorfiini sisaldavalt keelealustelt ravimitelt Buvidalile

Keelealuse buprenorfiiniga ravitud patsiendid võib viia otse üle üks kord nädalas või üks kord kuus manustatavale Buvidalile, alustades päev pärast viimast igapäevast buprenorfiini keelealust raviannust, vastavalt annustamissoovitustele tabelis 1. Pärast üleminekut on annustamisperioodil soovitatav patsiente hoolikamalt jälgida.

Tabel 1. Tavapärased keelealuse buprenorfiini igapäevased raviannused ja Buvidali soovitatavad nädala- ja kuuannused		
Igapäevane keelealuse buprenorfiini annus	Igapäevane Buvidali annus	Igakuine Buvidali annus
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
26...32 mg		160 mg

Patsiendid võib 26...32 mg keelealust buprenorfiinilt üle viia üks kord kuus manustatavale Buvidali 160 mg annusele, kui patsienti jälgitakse üleviimisejärgse annustamisperioodi ajal.

Buprenorfiini annus ühes milligrammis võib keelealuste ravimite puhul erineda ja sellega tuleb iga ravimi annustamisel arvestada. Buvidali farmakokineetilisi omadusi on kirjeldatud lõigus 5.2.

Säilitusravi ja annuse kohandamine

Buvidali võib manustada kord nädalas või kord kuus. Annuseid võib suurendada ja vähendada ning vahetada vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele ja raviarsti kliinilisele otsusele igapäevase ravimi igakuise vastu ja vastupidi, lähtuvalt tabelis 1 antud soovitustest. Pärast üleminekut vajavad patsiendid lähemat jälgimist. Pikaajalise ravi hindamine põhineb 48. nädala andmetel.

Täiendav annus

Plaanivälisel visiidil regulaarsete nädala- ja kuuannuste vahel võib manustada maksimaalselt ühe täiendava Buvidali 8 mg annuse, lähtuvalt patsiendi individuaalsetest ajutistest vajadustest. Maksimaalne nädalaannus patsientidele, kes saavad iganädalast ravi Buvidaliga, on 32 mg ja täiendavalt 8 mg. Maksimaalne kuuannus patsientidele, kes saavad igakuist ravi Buvidaliga, on 160 mg.

Vahelejäänud annused

Vahelejäänud annuste vältimiseks võib nädalaannuse manustada kuni 2 päeva enne või pärast nädalaravimi manustamise aega, ja kuuannuse võib manustada kuni 1 nädal enne või pärast kuuravimi manustamise aega.

Annuse vahelejätmisel tuleb järgmine annus manustada niipea, kui see on praktiliselt võimalik.

Ravi eesmärgid ja ravi lõpetamine

Enne ravi alustamist Buvidaliga, tuleb patsiendiga kokku leppida ravi eesmärgid. Ravi katkestamisel Buvidaliga tuleb arvesse võtta selle omaduste prolongeeritult vabanemist ning võib olla soovitatav annust järk-järgult vähendada, et ennetada ärajätunähte (vt lõik 4.4). Kui patsient viiakse üle ravile keelealuse buprenorfiiniga, tuleb seda teha üks nädal pärast viimast Buvidali nädalaannust või üks kuu pärast viimast kuuannust, vastavalt soovitudele tabelis 1.

Patsientide erirühmad

Eakad

Buprenorfiini ohutus ja efektiivsus üle 65-aastastel eakatel patsientidel ei ole tõestatud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Üldiselt on normaalse neerufunktsiooniga eakate patsientide soovitatav annus samasugune kui normaalse neerufunktsiooniga noorematel täiskasvanud patsientidel. Ent kuna eakatel võib olla vähenenud neeru-/maksafunktsioon, võib olla vajalik annuse kohandamine (vt allpool).

Maksakahjustus

Buprenorfiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on mõõdukas maksakahjustus (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel on buprenorfiini kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Buprenorfiini annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) annustamise puhul soovitatakse olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Buprenorfiini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 16 aasta ei ole tõestatud (vt lõik 4.4). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Buvidal on mõeldud üksnes subkutaanseks manustamiseks. See tuleb süstida aeglaselt ja täielikult erinevate piirkondade (tuhar, reis, alakõht või õlavars) nahaaluskoesse, eeldusel, et nahaaluskude on piisavalt. Igal alal võib olla mitu süstekohta. Süstekohti tuleb nii iganädalaste kui ka igakuiste süstide puhul roteerida. Iganädalaste süstide puhul tuleb jätta vähemalt 8-nädalane vahe, enne kui varem kasutatud süstekoht uuesti kasutusele võetakse. Igakuise annuse samasse kohta süstimise toetamiseks kliinilised andmed puuduvad. See tõenäoliselt ohutusprobleeme ei põhjusta. Otsus süstida samasse kohta peab lähtuma ka raviarsti kliinilisest hinnangust. Annus tuleb manustada ühe süstena ning seda ei tohi osadeks jaotada. Annust ei tohi manustada intravaskulaarselt (intravenoosselt), intramuskulaarselt ega intradermaalselt (naha sisse) (vt lõik 4.4). Manustamisjuhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Raske hingamispuudulikkus.
Raske maksakahjustus.
Akuutne alkoholism või *delirium tremens*.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Manustamine

Buvidali tahtmatu süstimise vältimiseks tuleb olla hoolikas. Annust ei tohi manustada intravaskulaarselt (intravenoosselt), intramuskulaarselt ega intradermaalselt.

Intravaskulaarne, nt intravenoosne süst tekitab tõsiste kahjustuste riski, sest Buvidal moodustab kehavedelikega kokkupuutel tihke massi, mis võib põhjustada veresoonte vigastusi, ummistusi või tromboemboolia nähte.

Väärkasutamise, kuritarvitamise ja kõrvalettoimetamise vältimiseks tuleb buprenorfiini väljakirjutamisel ja väljastamisel järgida nõuetekohaseid ettevaatusabinõusid. Tervishoiutöötajad peavad Buvidali manustama otse patsiendile. Ravimi kodus kasutamine või isemanustamine patsientide poolt ei ole lubatud. Ravi käigus tuleb patsienti kontrollida depooravimi eemaldamise katsete suhtes.

Prolongeeritult vabanevad omadused

Ravimi prolongeeritult vabanevaid omadusi tuleb ravi käigus, sh alustamisel ja lõpetamisel arvesse võtta (vt lõik 4.2). Eeskätt tuleb jälgida samaaegselt teisi ravimeid võtvaid ja/või kaasuvaid haigusi põdevaid patsiente toksilisuse nähtude ja sümptomite, üleannustamise või buprenorfiini annuse suurendamise või vähendamise seotud ärajäämanähtude suhtes (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Respiratoorne depressioon

Kirjeldataud on mitmeid surmajuhtumeid respiratoorse depressiooni tõttu ning seda eriti juhtudel, kui buprenorfiini manustati koos bensodiasepiinidega (vt lõik 4.5) või kui buprenorfiini ei kasutatud vastavalt ettekirjutusele. Surmajuhtumeid on esinenud ka seoses buprenorfiini manustamisega koos teiste depressantidega, nagu alkohol, gabapentinoidid (nt pregabaliin ja gabapentiin) (vt lõik 4.5) või muud opioidid.

Buprenorfiini tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on hingamispuudulikkus (nt krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, astma, *cor pulmonale*, vähenenud hingamisreserv, hüpoksia, hüperkaptia, olemasolev respiratoorne depressioon või küfoskolioos).

Buprenorfiin võib lastel ning opioidisõltuvuseta isikutel juhusliku või tahtliku manustamise korral põhjustada rasket, potentsiaalselt surmaga lõppevat respiratoorset depressiooni.

Kesknärvisüsteemi depressioon

Buprenorfiin võib põhjustada uimasust, eriti koosmanustamisel alkoholi või kesknärvisüsteemi depressantidega, nt bensodiasepiinid, trankvillisaatorid, rahustid, gabapentinoidid või hüpnootikumid (vt lõigud 4.5 ja 4.7).

Tolerantsus ja opioidide tarvitamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

Buprenorfiin on μ -opioidretseptori (müü-opioidretseptori) osaline agonist ning selle krooniline manustamine põhjustab opioidisõltuvust.

Opioidide, sealhulgas buprenorfiini korduval manustamisel võivad tekkida tolerantsus ning füüsiline ja/või psüühiline sõltuvus ja opioidide tarvitamise häire (OTH). Buprenorfiini kuritarvitamine või tahtlik väärkasutamine võib lõppeda üleannustamise ja/või surmaga. OTH tekkimise risk on suurem patsientidel, kellel on isiklikus või perekonna anamneesis (vanemad või õed-vennad) esinenud sõltuvushäireid (sealhulgas alkoholisõltuvus), praegustel tubakatarbijatel või kellel on varem esinenud vaimse tervise probleeme (nt raske depressioon, ärevus- ja isiksusehäired).

Enne buprenorfiiniga ravi alustamist ja selle ajal tuleb patsiendiga kokku leppida ravi eesmärgid ja ravi lõpetamise kava (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb jälgida ravimisõltlastele omase käitumise (nt enneaegne uue retsepti küsimine arstilt) suhtes. See hõlmab ka teiste samaaegselt kasutatavate opioidide ja psühhoaktiivsete ravimite (nt bensodiasepiinid) kasutamise üle vaatamist. Patsientidel, kellel ilmnevad opioidide tarvitamisest tingitud tervisehäirete nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda konsultatsiooni sõltuvusravi spetsialistiga.

Serotoniinisündroom

Buvidali ja muude serotonergiliste ainete, nt MAO inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantide samaaegne manustamine võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.5). Kui ravi teiste serotonergiliste ainetega on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eelkõige ravi alguses ja annuse suurendamisel. Serotoniinisündroomi sümptomid võivad olla vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus, neuromuskulaarsed häired ja/või seedetrakti sümptomid. Serotoniinisündroomi kahtluse korral tuleb olenevalt sümptomite raskusest kaalutleda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Hepatiit ja maksakahjustuse juhud

Enne ravi alustamist on soovitatav teha maksafunktsiooni analüüsid ning dokumenteerida viirusliku hepatiidi staatus. Viirusliku hepatiidi osas positiivsetel patsientidel, kes saavad samaaegselt teatud ravimeid (vt lõik 4.5) ja/või kellel on välja kujunenud maksafunktsiooni langus, on kõrgem risk maksakahjustuse tekkeks. Soovitatav on maksafunktsiooni regulaarne jälgimine.

Ägeda maksakahjustuse juhtudest on buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatide manustamisel opioidisõltuvusega patsientidele teatatud nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgsetes kõrvaltoimete teadetes. Kõrvalekalded varieeruvad mõõduvast asümptomaatilisest maksa transaminaaside aktiivsuse tõusust kuni tsütolüütilise hepatiidi, maksapuudulikkuse, maksanekroosi, hepatorenaalse sündroomi, hepaatilise entsefalopaatia ja surmani. Paljudel juhtudel võivad eelnevad maksaensüümide hääbed, geneetilised haigused, B- või C-hepatiidi infektsioon, alkoholi kuritarvitamine, anoreksia, samaaegne teiste võimalike hepatotoksiliste ravimite kasutamine ning süstitavate narkootikumide kestev kasutamine omada põhjuslikku või kaasavat rolli. Neid olemasolevaid tegureid tuleb arvesse võtta enne buprenorfiini väljakirjutamist ning ravi ajal. Kui tekib maksakahjustuse kahtlus, on vajalik põhjalikum bioloogiline ja etioloogiline hindamine. Leidudest sõltuvalt võib ravi Buvidaliga katkestada. Vajalik võib olla jälgimine ka väljaspool iganädalast või igakuist ravi. Ravi jätkamise korral tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida.

Opioidi ärajätusündroom

Buprenorfiiniga ravi alustamisel tuleb võtta arvesse buprenorfiini kui osalise agonisti profiili. Buprenorfiini sisaldavad ravimid on opioidisõltuvusega patsientidel põhjustanud äkilisi ärajätunähte manustamisel enne äsjasest opioidikasutusest või -väärkasutusest tingitud agonistlike toimete möödumist. Äkiliste ärajätunähtude vältimiseks tuleb ravi alustada siis, kui kerged kuni mõõdukad ärajätunähud on objektiivsed ja selged (vt lõik 4.2).

Ravi katkestamine võib põhjustada ärajätusündroomi, mis võib avalduda hiljem.

Maksakahjustus

Buprenorfiini metabolismism toimub peamiselt maksas. Mõõduka maksakahjustusega patsiente tuleb jälgida buprenorfiini kõrgeenenud tasemetest põhjustatud opioidide ärajäämanähtude, toksilisuse ning üleannustamise nähtude ja sümptomite suhtes. Buprenorfiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on mõõdukas maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Ravi ajal tuleb maksafunktsiooni regulaarselt jälgida. Buprenorfiini kasutamine on raske maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Buprenorfiini metaboliidid kuhjuvad neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) annustamise puhul soovitatakse olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

QT pikenemine

Buvidali koosmanustamisel teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega ning manustamisel pika QT sündroomiga patsientidele või muude QT pikenemise riskifaktoritega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Ägeda valu ravi

Ägeda valu raviks pikaajalise Buvidali kasutamise ajal võib olla vajalik kasutada kombineeritult opioide, millel on müü-opioidi retseptori kõrge afiinsus (nt fentanüül), mitte-opioidseid valuvaigisteid ning regionaalanesteesiat. Suukaudsete või intravenoossete lühitoimeliste opioidsete valuravimite (kiiresti vabanev morfiin, oksükodoon või fentanüül) tiitrimine Buvidaliga ravitavatel olevatel patsientidel soovitud valuvastase toime saavutamiseks võib nõuda suuremaid annuseid. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Buprenorfiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 16 aasta ei ole tõestatud (vt lõik 4.2). Kuna andmeid noorukite kohta (vanus 16...17 aastat) on vähe, tuleb selles vanuserühmas patsiente ravi ajal hoolikalt jälgida.

Uneaegne hingamishäire

Opioidid võivad põhjustada unaegset hingamishäiret sealhulgas tsentraalset uneapnoed ja unaegset hüpokseemiat. Opioidid suurendavad tsentraalse uneapnoe riski annusest sõltuvalt. Patsientidel, kellel esineb uneapnoe, tuleb kaaluda opioidide koguannuse vähendamist.

Ravimirühma toimed

Opioidid võivad põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni.

Opioidid võivad tõsta liikvori rõhku ja see võib põhjustada krampihooge. Seega tuleb opioide kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on peatrauma, intrakraniaalsed kahjustused või muud liikvori rõhu tõusu põhjustavad asjaolud või kellel on anamneesis krampihood.

Opioide tuleb kasutada ettevaatlikult hüpotensiooni, eesnäärme hüpertroofia või ureetra stenoosiga patsientidel.

Opioidi põhjustatud mioos, muutused teadvuse tasemes või muutused haiguse sümptomiks oleva valu tajumisel võivad segada patsiendi seisundi hindamist või varjata kaasuva haiguse diagnoosi või kliinilist kulgu.

Opioide tuleb kasutada ettevaatlikult müksödeemi, hüpötüreoidismi või neerupealise puudulikkusega (nt Addisoni tõbi) patsientidel.

On näidatud, et opioidid suurendavad ühissapijuhasisest rõhku ning neid tuleb kasutada sapiteede häiretega patsientidel ettevaatusega.

Lateks

Nõelakaitse koostises ei ole kasutatud looduslikku kummit või lateksit. Siiski ei saa välistada jääkainete esinemist, mistõttu esineb võimalik risk allergiliste reaktsioonide tekkeks lateksi tundlikel inimestel ning seda ei saa välistada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Buvidali koostoimeid ei ole uuritud.

Buprenorfiini tuleb kasutada ettevaatlikult manustamisel koos:

- naltreksooni ja nalmefeeniga: need on opiidide antagonistid, mis võivad blokeerida buprenorfiini farmakoloogilist toimet. Buprenorfiiniga ravi saavatel opiidisõltuvusega patsientidel võib naltreksoon põhjustada äkilisi pikki ja intensiivseid opiidide ärajäämanähte. Naltreksooniga ravi saavatel patsientidel võib naltreksoon buprenorfiini manustamise ravitoimed blokeerida.
- alkohoolsete jookidega või alkoholi sisaldavate ravimitega, kuna alkohol suurendab buprenorfiini sedatiivset toimet (vt lõik 4.7).
- bensodiasepiinidega: see kombinatsioon võib põhjustada surma tsentraalse tekkega respiratoorse depressiooni tõttu. Seetõttu tuleb annuseid piirata ning seda kombinatsiooni vältida, kui esineb väärkasutamise risk. Patsiente tuleb hoiatada, et retseptita bensodiasepiinide omavoliline kasutamine selle ravimiga samal ajal on erakordselt ohtlik, ning et nad võivad kasutada selle ravimiga samaaegselt bensodiasepiine ainult vastavalt arsti juhiste (vt lõik 4.4).
- gabapentinoididega: Buvidal'i samaaegne kasutamine gabapentinoididega (gabapentiin ja pregabaliin) võib põhjustada respiratoorset depressiooni, hüpotensiooni, väljendunud sedatsiooni, koomat või surma. Seetõttu tuleb annuseid piirata ning seda kombinatsiooni vältida, kui esineb väärkasutamise risk. Patsiente tuleb hoiatada, et gabapentinoide võib selle ravimiga samal ajal kasutada üksnes vastavalt arsti juhiste (vt lõik 4.4).
- serotonergiliste ravimitega, nt MAO inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantidega, sest see suurendab serotoniinisündroomi riski, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.4).
- muude kesknärvisüsteemi depressantidega: muud opiidide derivaadid (nt metadoon, valuvaigistid, kõhavastased ravimid), teatud antidepressandid, sedatiivsed H1-retseptori antagonistid, barbituraadid, anksiolüütikumid peale bensodiasepiinide, antipsühhootikumid, klonidiin ja sarnased ained. Need kombinatsioonid suurendavad kesknärvisüsteemi depressiooni. Vähenenud tähelepanuvõime võib muuta autojuhtimise ning masinate kasutamise ohtlikuks (vt lõik 4.7).
- opiidipõhiste valuvaigistitega: adekvaatne valuvaigistamine võib olla keeruline, manustades opiidide täielikku agonisti patsientidele, kes saavad buprenorfiini. Seetõttu esineb täielike agonistide üleannustamise risk, eriti kui püütakse ületada buprenorfiini osalist agonistlikku toimet või kui buprenorfiini plasmataase väheneb (vt lõik 4.4).
- Buprenorfiin metaboliseerub peamiselt CYP3A4 toimel norbuprenorfiiniks. Koos manustatud indutseerijate või inhibiitorite koostoime on kindlaks tehtud uuringutes, kus kasutati transmukosaalset ja transdermaalset buprenorfiini. Buprenorfiin metaboliseerub UGT1A1 toimel ka buprenorfiin-3β-glükuroniidiks.
 - CYP3A4 inhibiitorid võivad inhibeerida buprenorfiini metabolismi, mille tulemusena buprenorfiini ja norbuprenorfiini C_{max} ja AUC suurenevad. Buvidal väldib esmapassaaži toimeid ja CYP3A4 inhibiitoritel (nt proteaasi inhibiitorid, nagu ritonavir, nelfinaviir või indinaviir, või asoolsed seenevastased ained, nagu ketokonasool või itrakonasool, või

makroliidantibiootikumid) on buprenorfiini metabolismile eeldatavalt väiksem mõju, kui seda manustatakse koos Buvidaliga, võrreldes koosmanustamisega keelealuse buprenorfiiniga. Keelealuselt buprenorfiinilt Buvidalile üleminekul võib olla vajalik patsientide jälgimine, et tagada buprenorfiini piisav tase plasmas.

Juba Buvidali saavaid patsiente, kes alustavad ravi CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb ravida iganädalase Buvidaliga ning jälgida üleravi nähtude ja sümptomite suhtes. Kui aga patsienti ravitakse korraga Buvidali ja CYP3A4 inhibiitoriga ning ta katkestab ravi CYP3A4 inhibiitoriga, tuleb teda jälgida ärajäämasümptomite osas (vt lõik 4.4).

- CYP3A4 indutseerijad võivad indutseerida buprenorfiini metabolismi, mille tulemusena buprenorfiini sisaldused vähenevad. Buvidal väldib esmapassaaži toimeid ja CYP3A4 indutseerijatel (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin või rifampitsiin) on buprenorfiini metabolismile eeldatavalt väiksem mõju, kui neid manustatakse koos Buvidaliga, võrreldes koosmanustamisega keelealuse buprenorfiiniga. Keelealuselt buprenorfiinilt Buvidalile üleminekul võib olla vajalik patsientide jälgimine, et tagada buprenorfiini piisav tase plasmas. Juba Buvidali saavaid patsiente, kes alustavad ravi CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb ravida iganädalase Buvidaliga ning jälgida ärajäämanähtude ja sümptomite suhtes. Kui aga patsienti ravitakse korraga Buvidali ja CYP3A4 indutseerijaga ning ta katkestab ravi CYP3A4 indutseerijaga, tuleb teda jälgida üleravi sümptomite suhtes.
- UGT1A1 inhibiitorid võivad mõjutada buprenorfiini süsteemset kontsentratsiooni.
- monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI): võimalik opioidide toime ägenemine, tulenevalt kogemustest morfiiniga.
- buprenorfiini samaaegne kasutamine antikolinergiliste või antikolinergilise aktiivsusega ravimitega (nt tritsüklilised antidepressandid, antihistamiinid, antipsühhootikumid, lihasrelaksandid, parkinsonismivastased ravimid) võib suurendada antikolinergiliste kõrvaltoimete teket.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Buprenorfiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Buprenorfiini võib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui potentsiaalne kasu on suurem kui potentsiaalne oht lootele.

Raseduse lõpus võib buprenorfiin vallandada vastsündinud imikutel respiratoorset depressiooni isegi pärast lühikest manustamisperioodi. Pikaajaline buprenorfiini manustamine raseduse viimase kolme kuu jooksul võib vastsündinul põhjustada võõrutussündroomi (nt hüpertoonia, neonataalne treemor, neonataalne agitatsioon, müokloonus või krambid). Sündroom algab enamasti mõned tunnid kuni mõned päevad pärast sündi.

Buprenorfiini pika poolväärtusaja tõttu tuleb vastsündinut jälgida mitu päeva pärast sünnitust, vältimaks respiratoorset depressiooni või võõrutussündroomi vastsündinul.

Imetamine

Buprenorfiin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima ja Buvidali tuleb imetamise ajal kasutada ettevaatlikult.

Fertiilsus

Buprenorfiini toime kohta inimese viljakusele andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Buprenorfiini toimet loomade viljakusele ei ole täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Buprenorfiin mõjutab kergelt kuni mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, manustatuna opioidisõltuvusega patsientidele. Buprenorfiin võib põhjustada uimasust, peeringlust või

häiritud mõtlemisvõimet, eriti ravi alustamise ning annuse kohandamise ajal. Kasutatuna koos alkoholi või kesknärvisüsteemi depressantidega avaldab see mõju tõenäoliselt veelgi enam (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei tohi selle ravimi kasutamise ajal juhtida autot või töötada ohtlike masinatega, kuni ei ole teada, kuidas see ravim patsienti mõjutab. Raviv tervishoiutöötaja peab andma individuaalse soovitus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedasemateks buprenorfiiniga seotud kõrvaltoimeteks on peavalu, iiveldus, hüperhidroos, unetus, võõrutussündroom ja valu.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 on esitatud buprenorfiini, sh Buvidaliga seoses teatatud kõrvaltoimed. Kasutatakse järgmisi termineid ja esinemissagedusi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed loetletuna kehasüsteemide järgi				
Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		infektsioon gripp farüingiit riniit	süstekoha tselluliit	
Vere ja lümfisüsteemi häired		lümfadenopaatia		
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkus		
Ainevahetus- ja toitumishäired		isu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired	unetus	ärevus agiteeritus depressioon vaenulikkus närvilisus ebanormaalne mõtlemine paranoia ravimisõltuvus		hallutsinatsioonid eufooriline meeleolu
Närvisüsteemi häired	peavalu	unisus pearinglus migreen paresteesia sünkkoop värinad hüpertoonia kõnehäired		
Silma kahjustused		pisarakanalihäire müdriaas mioos		
Kõrva ja labürindi kahjustused			vertiigo	
Südame häired		südamepekslemine		
Vaskulaarsed häired		vasodilatatsioon hüpotensioon		

Tabel 2. Kõrvaltoimed loetletuna kehasüsteemide järgi				
Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		kõha düsfpnoe haigutamine astma bronhiit		
Seedetrakti häired	iiveldus	kõhukinnisus oksendamine kõhuvalu puhitus düspepsia suukuivus kõhulahtisus seedetrakti häire		
Maksa ja sapiteede häired		alanini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine maksaensüümide aktiivsuse suurenemine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve sügelus urtikaaria	makulaarne lööve	erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		liigesevalu seljavalu müalgia lihasspasmid kaelavalu luuvalu		
Neerude ja kuseteede häired				uriinipeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		düsmenorröa		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	hüperhidroos ravimi võõrutussündroom valu	süstekoha valu süstekoha sügelus süstekoha erüteem süstekoha paistetuse süstekoha reaktsioon süstekoha kõvastumus koemassi teke süstekohal perifeerne turse asteenia halb enesetunne palavik külmavärinad vastsündinu ravimi võõrutussündroom valu rindkeres	põletik süstekohal verevalum süstekohal urtikaaria süstekohal	süstekoha abstsess süstekoha haavand süstekoha nekroos
Uuringud		kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes		

Tabel 2. Kõrvaltoimed loetletuna kehasüsteemide järgi				
Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			protseduuri käigus tekkiv pearinglus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

III faasi topeltpimesdas efektiivsuse uuringus täheldati süstekohaga seotud kõrvaltoimeid 36 (16,9%) patsiendil 213-st (5% manustatud süstidest) Buvidali ravirühma patsiendist. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid süstekoha valu (8,9%), süstekoha sügelus (6,1%) ja süstekoha erüteem (4,7%). Süstekoha reaktsioonid olid kõik kerge või keskmise raskusastmega ning suurem osa juhte olid mööduvad.

Buvidali turuletulekujärgselt on teatatud süstekohaga seotud kõrvaltoimete tekkest nagu nagu abstsess, haavandid ja nekroos.

Ravimisõltuvus

Buprenorfiini korduv kasutamine võib põhjustada ravimisõltuvust isegi terapeutiliste annuste korral. Ravimisõltuvuse risk võib varieeruda olenevalt patsiendi individuaalsetest riskiteguritest, annusest ja opioidravi kestusest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kesknärvisüsteemi depressioonist tingitud respiratoorne depressioon on buprenorfiini üleannustamise puhul esmane sekkumist vajav sümptom, sest see võib põhjustada hingamisseiskuse ning surma. Üleannustamise nähtude hulka võivad kuuluda ka liighigistamine, unisus, amblüopia, mios, hüpoteensioon, iiveldus, oksendamine ja/või kõnehäired.

Ravi

Alustada tuleb üldiste toetavate meetmetega, sealhulgas patsiendi respiratoorse ning kardiale staatuse hoolika jälgimisega. Rakendada tuleb hingamisdepressiooni sümptomaatilist ravi ja standardseid intensiivravi võtteid. Tagada tuleb vabad hingamisteed ning abistav või kontrollitud ventilatsioon. Patsient tuleb transportida keskkonda, kus on võimalik kasutada kõiki elustamiseks vajalikke vahendeid. Patsiendi oksendamise korral tuleb jälgida, et ei tekiks oksemasside aspiratsiooni. Soovitav on kasutada opioidide antagonist (s.o naloksooni), vaatamata võimalikule tagasihoidlikule toimele, mida see buprenorfiini respiratoorsete sümptomite pööramiseks võib avaldada võrreldes selle mõjuga opioidide täielikule agonistile.

Üleannustamise toime pööramiseks vajaliku ravi kestuse määramisel tuleb arvesse võtta buprenorfiini pikka toimeaega ja Buvidali toimeaine prolungeeritud vabanemist (vt lõik 4.4). Naloksoon võib elimineeruda kiiremini kui buprenorfiin, võimaldades buprenorfiini varasemalt kontrolli all olnud üleannustamise sümptomitel naasta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, opioidisõltuvuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: N07BC01

Toimemehhanism

Buprenorfiin on opioidide osaline agonist/antagonist, mis seondub ajus opioidide μ - ja κ - (kappa) opioidretseptoritega. Selle toime opioid-säilitusravis tuleneb selle aeglaselt pöörduvatest omadustest μ -opioidretseptori suhtes, mis ajapikku võib minimeerida sõltuvusega patsientide vajadust illegaalsete ainete järele.

Opioidide antagonistide tipptoimeid jälgiti kliinilistes farmakoloogilistes uuringutes opioidisõltuvusega patsientidel.

Kliiniline efektiivsus

Buvidali efektiivsus ja ohutus opioidisõltuvuse ravis määrati kindlaks III faasi keskses randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud aktiivse kontrollravimiga paindliku annusega uuringus keskmise kuni raske opioidisõltuvusega patsientidel. Selles uuringus randomiseeriti 428 patsienti ühte kahest ravirühmast. Buvidali rühma ($n = 213$) patsiendid said esimese 12 nädala jooksul iganädalasi süste (16 mg kuni 32 mg) ja seejärel viimase 12 nädala jooksul igakuiseid süste (64 mg kuni 160 mg), samuti kogu raviperioodi vältel igapäevaselt keelealuseid platseebotablette. Keelealuse buprenorfiini/naloksooni rühma patsiendid ($n = 215$) said esimese 12 nädala jooksul iganädalasi platseebosüste ja viimase 12 nädala jooksul igakuiseid platseebosüste, samuti kogu raviperioodi vältel igapäevaseid keelealuseid buprenorfiini/naloksooni tablette (esimese 12 nädala jooksul 8 mg kuni 24 mg ning viimase 12 nädala jooksul 8 mg kuni 32 mg). Igakuiste süstidega 12 nädala vältel võisid mõlema rühma patsiendid saada vajaduse korral kord kuus ühe täiendava 8 mg Buvidali nädalaannuse. Patsiendid käisid esimese 12 nädala jooksul 12 iganädalasel visiidil ning viimase 12 nädala jooksul 6 visiidil (3 plaanilist kuuvisiiti ja 3 juhuslikku uriinitoksikoloogia visiiti). Igal visiidil hinnati efektiivsuse ja ohutuse tulemusnäitajaid.

428 randomiseeritud patsiendist läbisid 24-nädalase raviperioodi 69,0% (147/213) Buvidali ravirühmast ja 72,6% (156/215) keelealuse buprenorfiini/naloksooni ravirühmast.

Uuring vastas mittehalvemuse esmasele tulemusnäitajale illegaalsete opioidide negatiivsete uriiniproovide keskmise protsendi osas Buvidali rühmas 1. kuni 24. ravinädala jooksul võrreldes keelealuse buprenorfiini/naloksooni rühmaga (tabel 3).

Buvidali paremus keelealuse buprenorfiini/naloksooniga võrreldes (eelmääratud testimisjärjestus) vastas teisese tulemusnäitaja, opioidinegatiivsete uriiniproovide protsendi kumulatiivse jaotuse funktsioonile (*cumulative distribution function*, CDF) 4. kuni 24. ravinädala jooksul (tabel 3).

Tabel 3. Efektiivsuse muutujad keskses III faasi randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud aktiivse kontrollravimiga paindliku annusega uuringus keskmise kuni raske opioidisõltuvusega patsientidel					
Efektiivsuse muutuja	Statistika	Buvidal	SL BPN/NX	Ravi erinevus (%)^a (95% CI)	p-väärtus
Illegaalsete opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide protsent	N	213	215		
	Vähimruutude keskmine (%) (standardviga)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	95% CI	30,3–40,0	23,5–33,3	–0,1–13,6	
Illegaalsete opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide CDF protsent 4. kuni 24. nädalal	N	213	215		
	Mediaan	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kumulatiivse jaotuse funktsioon, CI = usaldusintervall, LS = vähimruudud; SE = standardviga, SL BPN/NX = keelealune buprenorfiin/naloksoon

^a Erinevus = Buvidal – SL BPN/NX.

^b p-väärtust kasutati paremuse määramiseks

Viidi läbi pikaajaline 48-nädalane avatud III faasi ohutusuuring Buvidali paindliku iganädalase ja igakuise annustamisega. Uuringusse kaasati kokku 227 keskmise kuni raske opioidisõltuvusega patsienti, kellest 190 viidi üle keelealuselt buprenorfiinilt (naloksooniga või ilma) ning 37 patsienti said buprenorfiiniga ravi esmakordselt. 48-nädalase raviperioodi vältel võis patsientidel vahetada Buvidali iganädalasi ja igakuiseid süste ning vahetada ka annust (8 mg kuni 32 mg Buvidali nädalas ning 64 mg kuni 160 mg Buvidali kuus) vastavalt arsti kliinilisele hinnangule.

Patsientide puhul, kes toodi üle keelealuselt buprenorfiinilt, oli illegaalsete opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide protsent ravieelselt 78,8% ning 48-nädalase raviperioodi lõpus 84,0%. Varem ravi mittesaanud patsientide puhul oli illegaalsete opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide protsent ravieelselt 0,0% ning 48-nädalase raviperioodi lõpus 63,0%. Kokku läbis 48-nädalase raviperioodi 156 patsienti (68,7%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Iganädalane Buvidal

Imendumine

Pärast süstimist suureneb buprenorfiini plasmakontsentratsioon maksimaalse plasmakontsentratsioonini (t_{max}) ajalise mediaaniga ligikaudu 24 tundi. Buvidali biosaadavus on täielik ja absoluutne. Neljanda iganädalase annuse ajaks saavutatakse tasakaalukontsentratsioon.

Annusevahemikus 8 mg kuni 32 mg täheldatakse kontsentratsiooni annusest sõltuvat suurenemist.

Jaotumine

Buprenorfiini näiv jaotusruumala on ligikaudu 1900 l. Buprenorfiini seondumine valkudega, peamiselt alfa- ja beetaglobuliiniga, on ligikaudu 96%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Buprenorfiin metaboliseerub oksüdeeruvalt 14-N-dealkülatsiooni teel N-desalküül-buprenorfiiniks (ehk norbuprenorfiiniks) tsütokroom P450 CYP3A4 vahendusel ning põhimolekuli ja dealküülitud metaboliidi glükurokonjugatsiooni teel. Norbuprenorfiin on μ -opioidretseptori agonist, millel on nõrk sisemine aktiivsus.

Buvidali subkutaansel manustamisel on norbuprenorfiini metaboliidi plasmakontsentratsioonid oluliselt madalamad kui keelealuse buprenorfiini manustamisel, põhjuseks metabolismis esmapassaaži vältimine.

Buprenorfiini eritumisel Buvidalist piirab eritumiskiirust lõplik poolväärtusaeg vahemikus 3 kuni 5 päeva.

Buprenorfiini glükurokonjugeeritud metaboliidid elimineeritakse väljaheitega (70%) biliaarse ekskretsiooni teel, ülejäänud osa elimineerub uriiniga. Buprenorfiini kogukliirens on ligikaudu 68 l/h.

Patsientide erirühmad

Eakad

Farmakokineetilised andmed eakate (> 65 aastat) kohta puuduvad.

Neerukahjustus

Eritumine neerude kaudu on buprenorfiini kogukliirensis suhteliselt väheoluline ($\approx 30\%$).

Neerufunktsioonist sõltuv annuse kohandamine ei ole vajalik, kuid raske neerukahjustusega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Tabelis 4 on esitatud kokkuvõtlikud tulemused kliinilisest uuringust, kus määrati buprenorfiini kontsentratsioon pärast buprenorfiini/naloksooni 2,0/0,5 mg keelealuse tableti manustamist tervetele isikutele ja erineva maksakahjustuse astmega uuritavatele.

Tabel 4. Maksakahjustuse mõju (muutus tervete isikutega võrreldes) buprenorfiini farmakokineetilistele parameetritele pärast keelealuse buprenorfiini/naloksooni (2,0/0,5 mg) manustamist tervetele isikutele ning erineva maksakahjustuse astmega isikutele			
Farmakokineetiline parameeter	kerge maksakahjustus (Child-Pugh' klass A) (n = 9)	mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh' klass B) (n = 8)	raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C) (n = 8)
Buprenorfiin			
$C_{\max}$	1,2-kordne tõus	1,1-kordne tõus	1,7-kordne tõus
AUC _{viimane}	Sarnane kontrolliga	1,6-kordne tõus	2,8-kordne tõus

Üldiselt suurenes buprenorfiini plasmakontsentratsioon raske maksakahjustusega isikutel ligikaudu 3-kordselt (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Laste kohta (alla 18-aastased) ei ole farmakokineetilised andmed kättesaadavad. Modelleeritud andmete kohaselt buprenorfiini kontsentratsiooni kohta 16-aastastel noorukitel on neil Buvidali iganädalase ja igakuise manustamise korral $C_{\max}$ ja AUC täiskasvanutel täheldatud väärtustest väiksemad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Buprenorfiini äge toksilisus määrati hiirtel ja rottidel pärast suukaudset ja parenteraalset (intravenooset, intraperitoneaalset) manustamist. Kõrvaltoimed määrati kindlaks buprenorfiini teadaoleva farmakoloogilise toime järgi.

Buprenorfiinil täheldati madalat koe- ja biokeemilist toksilisust hagijatel, kes said ühe kuu jooksul subkutaanseid annuseid, reesusahvidel, kes said ühe kuu jooksul suukaudseid annuseid, ja rottidel ja paavianidel, kes said ühe kuu jooksul intramuskulaarseid annuseid.

Teratoloogilistes ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel, kes said intramuskulaarseid annuseid, järeldati, et buprenorfiin ei ole embrüotoksiline ega teratogeenne ega avalda tähtsataavaid toimeid võõrutuspotsentiaalile. Rottidel ei tuvastatud kõrvaltoimeid viljakusele ega üldisele reproduktsioonifunktsioonile.

Buvidali korduvtoksilisuse uuringud rottidel ja koertel ei näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sojafosfatidüülkoliin

Glütserüüldioleaat

Veevaba etanool

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kolviga punnkorgiga (fluoropolümeerkattega bromobutüülkummi) 1 ml süstel (I tüüpi klaas), millel on nõel (½-tolline, 23 G, 12 mm) ja nõelakaitse (stüreenbutadieenkummi). Süstel on varustatud ohutusseadiseaga süstimisjärgse nõelatorke vältimiseks. Turvasüstli nõelakaitse võib sisaldada latekskummit.

Pakendi suurus

Pakend sisaldab 1 süstlit, millel on kolb, nõel, nõelakaitse, ohutusseadis ja 1 kolvivar.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tähtis teave

- Manustamine peab toimuma nahaaluskoosse
- Vältida tuleb intravaskulaarset, intramuskulaarset ja intradermaalset manustamist.
- Mitte kasutada, kui turvasüstel on katki või pakend kahjustatud.
- Süstli nõelakaitse võib sisaldada kummilateksit, mis võib tekitada lateksile allergilistel isikutel allergilisi reaktsioone.
- Käsitlege turvasüstlit ettevaatlikult, et vältida nõelatorkeid. Turvasüstlil on nõelakaitse seadis, mis aktiveerub süstimise lõpus. Ärge võtke turvasüstlil korki pealt, enne kui olete valmis süstima. Pärast korgi ära võtmist ärge kunagi üritage seda tagasi panna.
- Visake kasutatud turvasüstel kohe pärast kasutamist ära. Ärge korduskasutage turvasüstlit.

Täielikke kasutusjuhiseid lugege pakendi infolehest.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Rootsi
Telefon: +800 2577 2577
medicalinfo@camurus.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Buvidal toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus (iganädalane)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.11.2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.07.2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Buvidal 64 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 96 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 128 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 160 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Buvidal 64 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Üks süstel sisaldab 64 mg buprenorfiini

Buvidal 96 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Üks süstel sisaldab 96 mg buprenorfiini

Buvidal 128 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Üks süstel sisaldab 128 mg buprenorfiini

Buvidal 160 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Üks süstel sisaldab 160 mg buprenorfiini

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus.
Kollakas kuni kollane selge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Opioidisõltuvuse asendusravi meditsiinilise, sotsiaalse ja psühholoogilise abi raames. Ravi on näidustatud täiskasvanutele ning 16-aastastele ja vanematele noorukitele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Buvidali võivad manustada üksnes tervishoiutöötajad. Ravi peab alustama ja jälgima opioidisõltuvuse ravikogemusega arst. Buprenorfiini väljakirjutamisel ja väljastamisel tuleb järgida nõuetekohaseid ettevaatusabinõusid, näiteks määrata patsientidele järelkontrolli visiite koos kliinilise jälgimisega vastavalt patsiendi vajadustele. Ravimi kodus kasutamine või isemanustamine patsientide poolt ei ole lubatud.

Ettevaatusabinõud enne ravi alustamist

Ootamatute ärajäämanähtude vältimiseks tuleb ravi Buvidaliga alustada siis, kui kerged kuni keskmised ärajäämanähud on objektiivselt ja selgelt nähtavad (vt lõik 4.4). Arvestada tuleb kasutatud opioidi liiki (s.o pika- või lühitoimeline opioid), viimasest opioidide kasutamisest möödunud aega ning opioidisõltuvuse astet.

- Heroiini või lühitoimelisi opioide kasutavate patsientide puhul ei tohi Buvidali algannust manustada enne, kui viimasest opioidide kasutamisest on möödunud vähemalt 6 tundi.
- Metadoonravi saavatel patsientidel tuleb metadooniannust enne Buvidaliga ravi algust vähendada maksimaalselt 30 mg-ni ööpäevas ja Buvidali ei tohi manustada enne, kui viimasest

metadooniannusest on möödunud vähemalt 24 tundi. Buvidal võib metadoonisõltuvuse korral käivitada ärajäämanähud.

Annustamine

Ravi alustamine patsientidel, kes buprenorfiini veel ei kasuta

Varem buprenorfiini mittesaanud patsiendid peavad saama keelealuse buprenorfiini 4 mg annuse ning neid tuleb enne Buvidali esimese igapäevase annuse manustamist tund aega jälgida, et teha kindlaks buprenorfiini taluvus.

Buvidali soovitatav algannus on 16 mg, lisaks üks või kaks 8 mg annust vähemalt 1-päevase vahega, et saavutada esimese ravinädala sihtannus 24 mg või 32 mg. Teise ravinädala soovitatav annus on ravi esimesel nädalal manustatud koguanus.

Ravi üks kord kuus manustatava Buvidaliga võib alustada pärast ravi algust üks kord nädalas manustatava Buvidaliga, vastavalt annuste teisendamise tabelile 1, ning pärast patsientide stabiliseerumist igapäevase raviga (neli nädalat või vajaduse korral kauem).

Üleminek buprenorfiini sisaldavalt keelealustelt ravimitelt Buvidalile

Keelealuse buprenorfiiniga ravitud patsiendid võib viia otse üle üks kord nädalas või üks kord kuus manustatavale Buvidalile, alustades päev pärast viimast igapäevast buprenorfiini keelealust raviannust, vastavalt annustamissoovitustele tabelis 1. Pärast üleminekut on annustamisperioodil soovitatav patsiente hoolikamalt jälgida.

Tabel 1. Tavapärased keelealuse buprenorfiini igapäevased raviannused ja Buvidali soovitatavad nädala- ja kuuannused		
Igapäevane keelealuse buprenorfiini annus	Igapäevane Buvidali annus	Igakuine Buvidali annus
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
26...32 mg		160 mg

Patsiendid võib 26...32 mg keelealust buprenorfiinilt üle viia üks kord kuus manustatavale Buvidali 160 mg annusele, kui patsienti jälgitakse üleviimisejärgse annustamisperioodi ajal.

Buprenorfiini annus ühes milligrammis võib keelealuste ravimite puhul erineda ja sellega tuleb iga ravimi annustamisel arvestada. Buvidali farmakokineetilisi omadusi on kirjeldatud lõigus 5.2.

Säilitusravi ja annuse kohandamine

Buvidali võib manustada kord nädalas või kord kuus. Annuseid võib suurendada ja vähendada ning vahetada vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele ja raviarsti kliinilisele otsusele igapäevase ravimi igakuise vastu ja vastupidi, lähtuvalt tabelis 2 antud soovitustest. Pärast üleminekut vajavad patsiendid lähemat jälgimist. Pikaajalise ravi hindamine põhineb 48. nädala andmetel.

Täiendav annus

Plaanivälisel visiidil regulaarsete nädala- ja kuuannuste vahel võib manustada maksimaalselt ühe täiendava Buvidali 8 mg annuse, lähtuvalt patsiendi individuaalsetest ajutistest vajadustest. Maksimaalne nädalaannus patsientidele, kes saavad igapäevast ravi Buvidaliga, on 32 mg ja täiendavalt 8 mg. Maksimaalne kuuannus patsientidele, kes saavad igakuist ravi Buvidaliga, on 160 mg.

Vahelejäänud annused

Vahelejäänud annuste vältimiseks võib nädalaannuse manustada kuni 2 päeva enne või pärast nädalaravimi manustamise aega, ja kuuannuse võib manustada kuni 1 nädal enne või pärast kuuravimi manustamise aega.

Annuse vahelejätmisel tuleb järgmine annus manustada niipea, kui see on praktiliselt võimalik.

Ravi eesmärgid ja ravi lõpetamine

Enne ravi alustamist Buvidaliga, tuleb patsiendiga kokku leppida ravi eesmärgid. Ravi katkestamisel Buvidaliga tuleb arvesse võtta selle omaduste prolungeeritult vabanemist ning võib olla soovitatav annust järk-järgult vähendada, et ennetada ärajätunähte (vt lõik 4.4). Kui patsient viiakse üle ravile keelealuse buprenorfiiniga, tuleb seda teha üks nädal pärast viimast Buvidali nädalaannust või üks kuu pärast viimast kuuannust, vastavalt soovitudele tabelis 1.

Patsientide erirühmad

Eakad

Buprenorfiini ohutus ja efektiivsus üle 65-aastastel eakatel patsientidel ei ole tõestatud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Üldiselt on normaalse neerufunktsiooniga eakate patsientide soovitatav annus samasugune kui normaalse neerufunktsiooniga noorematel täiskasvanud patsientidel. Ent kuna eakatel võib olla vähenenud neeru-/maksafunktsioon, võib olla vajalik annuse kohandamine (vt allpool).

Maksakahjustus

Buprenorfiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on mõõdukas maksakahjustus (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel on buprenorfiini kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Buprenorfiini annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) annustamise puhul soovitatakse olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Buprenorfiini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 16 aasta ei ole tõestatud (vt lõik 4.4). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Buvidal on mõeldud üksnes subkutaanseks manustamiseks. See tuleb süstida aeglaselt ja täielikult erinevate piirkondade (tuhar, reis, alakõht või õlavars) nahaaluskoesse, eeldusel, et nahaaluskude on piisavalt. Igal alal võib olla mitu süstekohta. Süstekohti tuleb nii iganädalaste kui ka igakuiste süstide puhul roteerida. Iganädalaste süstide puhul tuleb jätta vähemalt 8-nädalane vahe, enne kui varem kasutatud süstekoht uuesti kasutusele võetakse. Igakuise annuse samasse kohta süstimise toetamiseks kliinilised andmed puuduvad. See tõenäoliselt ohutusprobleeme ei põhjusta. Otsus süstida samasse kohta peab lähtuma ka raviarsti kliinilisest hinnangust. Annus tuleb manustada ühe süstena ning seda ei tohi osadeks jaotada. Annust ei tohi manustada intravaskulaarselt (intravenoosselt), intramuskulaarselt ega intradermaalselt (naha sisse) (vt lõik 4.4). Manustamisjuhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske hingamispuudulikkus.

Raske maksakahjustus.

Akuutne alkoholism või *delirium tremens*.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Manustamine

Buvidali tahtmatu süstimise vältimiseks tuleb olla hoolikas. Annust ei tohi manustada intravaskulaarselt (intravenoosselt), intramuskulaarselt ega intradermaalselt.

Intravaskulaarne, nt intravenoosne süst tekitab tõsiste kahjustuste riski, sest Buvidal moodustab kehavedelikega kokkupuutel tihke massi, mis võib põhjustada veresoonte vigastusi, ummistusi või tromboemboolia nähte.

Väärkasutamise, kuritarvitamise ja kõrvalettoimetamise vältimiseks tuleb buprenorfiini väljakirjutamisel ja väljastamisel järgida nõuetekohaseid ettevaatusabinõusid. Tervishoiutöötajad peavad Buvidali manustama otse patsiendile. Ravimi kodus kasutamine või isemanustamine patsientide poolt ei ole lubatud. Ravi käigus tuleb patsienti kontrollida depooravimi eemaldamise katsete suhtes.

Prolongeeritult vabanevad omadused

Ravimi prolongeeritult vabanevaid omadusi tuleb ravi käigus, sh alustamisel ja lõpetamisel arvesse võtta (vt lõik 4.4). Eeskätt tuleb jälgida samaaegselt teisi ravimeid võtvaid ja/või kaasuvaid haigusi põdevaid patsiente toksilisuse nähtude ja sümptomite, üleannustamise või buprenorfiini annuse suurendamise või vähendamise seotud ärajäämanähtude suhtes (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Respiratoorne depressioon

Kirjeldatud on mitmeid surmajuhtumeid respiratoorse depressiooni tõttu ning seda eriti juhtudel, kui buprenorfiini manustati koos bensodiasepiinidega (vt lõik 4.5) või kui buprenorfiini ei kasutatud vastavalt ettekirjutusele. Surmajuhtumeid on esinenud ka seoses buprenorfiini manustamisega koos teiste depressantidega, nagu alkohol, gabapentinoidid (nt pregabaliin ja gabapentiin) (vt lõik 4.5) või muud opioideid.

Buprenorfiini tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on hingamispuudulikkus (nt krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, astma, *cor pulmonale*, vähenenud hingamisreserv, hüpoksia, hüperkaptia, olemasolev respiratoorne depressioon või küfoskolioos).

Buprenorfiin võib lastel ning opioidisõltuvuseta isikutel juhusliku või tahtliku manustamise korral põhjustada rasket, potentsiaalselt surmaga lõppevat respiratoorset depressiooni.

Kesknärvisüsteemi depressioon

Buprenorfiin võib põhjustada uimasust, eriti koosmanustamisel alkoholi või kesknärvisüsteemi depressantidega, nt bensodiasepiinid, trankvillisaatorid, rahustid, gabapentinoidid või hüpnootikumid (vt lõigud 4.5 ja 4.7).

Tolerantsus ja opioidide tarvitamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

Buprenorfiin on μ -opioidretseptori (müü-opioidretseptori) osaline agonist ning selle krooniline manustamine põhjustab opioidisõltuvust.

Opioidide, sealhulgas buprenorfiini korduval manustamisel võivad tekkida tolerantsus ning füüsiline ja/või psüühiline sõltuvus ja opioidide tarvitamise häire (OTH). Buprenorfiini kuritarvitamine või tahtlik väärkasutamine võib lõppeda üleannustamise ja/või surmaga. OTH tekkimise risk on suurem patsientidel, kellel on isiklikus või perekonna anamneesis (vanemad või õed-vennad) esinenud sõltuvushäireid (sealhulgas alkoholisõltuvus), praegustel tubakatarbijatel või kellel on varem esinenud vaimse tervise probleeme (nt raske depressioon, ärevus- ja isiksusehäired).

Enne buprenorfiiniga ravi alustamist ja selle ajal tuleb patsiendiga kokku leppida ravi eesmärgid ja ravi lõpetamise kava (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb jälgida ravimisõltlastele omase käitumise (nt enneaegne uue retsepti küsimine arstilt) suhtes. See hõlmab ka teiste samaaegselt kasutatavate opioidide ja psühhoaktiivsete ravimite (nt bensodiasepiinid) kasutamise üle vaatamist. Patsientidel, kellel ilmnevad opioidide tarvitamisest tingitud tervisehäirete nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda konsultatsiooni sõltuvusravi spetsialistiga.

Serotoniinisündroom

Buvidali ja muude serotonergiliste ainete, nt MAO inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantide samaaegne manustamine võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.5). Kui ravi teiste serotonergiliste ainetega on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eelkõige ravi alguses ja annuse suurendamisel.

Serotoniinisündroomi sümptomid võivad olla vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus, neuromuskulaarsed häired ja/või seedetrakti sümptomid. Serotoniinisündroomi kahtluse korral tuleb olenevalt sümptomite raskusest kaalutleda annuse vähendamist või ravi lõpetamist

Hepatiit ja maksakahjustuse juhud

Enne ravi alustamist on soovitatav teha maksafunktsiooni analüüsid ning dokumenteerida viirusliku hepatiidi staatus. Viirusliku hepatiidi osas positiivsetel patsientidel, kes saavad samaaegselt teatud ravimeid (vt lõik 4.5) ja/või kellel on välja kujunenud maksafunktsiooni langus, on kõrgem risk maksakahjustuse tekkeks. Soovitatav on maksafunktsiooni regulaarne jälgimine.

Ägeda maksakahjustuse juhtudest on buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatide manustamisel opioidisõltuvusega patsientidele teatatud nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgsetes kõrvaltoimete teadetes. Kõrvalekalded varieeruvad mööduvast asümptomaatilisest maksa transaminaaside aktiivsuse tõusust kuni tsütolüütilise hepatiidi, maksapuudulikkuse, maksanekroosi, hepatorenaalse sündroomi, hepaatilise entsefalopaatia ja surmani. Paljudel juhtudel võivad eelnevad maksaensüümide hälbep, geneetilised haigused, B- või C-hepatiidi infektsioon, alkoholi kuritarvitamine, anoreksia, samaaegne teiste võimalike hepatotoksiliste ravimite kasutamine ning süstitavate narkootikumide kestev kasutamine omada põhjuslikku või kaasavat rolli. Neid olemasolevaid tegureid tuleb arvesse võtta enne buprenorfiini väljakirjutamist ning ravi ajal. Kui tekib maksakahjustuse kahtlus, on vajalik põhjalikum bioloogiline ja etioloogiline hindamine. Leidudest sõltuvalt võib ravi Buvidaliga katkestada. Vajalik võib olla jälgimine ka väljaspool iganädalast või igakuist ravi. Ravi jätkamise korral tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida.

Opioidi ärajätusündroom

Buprenorfiiniga ravi alustamisel tuleb võtta arvesse buprenorfiini kui osalise agonisti profiili. Buprenorfiini sisaldavad ravimid on opioidisõltuvusega patsientidel põhjustanud äkilisi ärajätunähte manustamisel enne äsjasest opioidikasutusest või -väärkasutusest tingitud agonistlike toimete möödumist. Äkiliste ärajätunähtude vältimiseks tuleb ravi alustada siis, kui kerged kuni mõõdukad ärajätunähud on objektiivsed ja selged (vt lõik 4.2).

Ravi katkestamine võib põhjustada ärajätusündroomi, mis võib avalduda hiljem.

Maksakahjustus

Buprenorfiini metabolism toimub peamiselt maksas. Mõõduka maksakahjustusega patsiente tuleb jälgida buprenorfiini kõrgeenenud tasemetest põhjustatud opioidide ärajäämanähtude, toksilisuse ning üleannustamise nähtude ja sümptomite suhtes. Buprenorfiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on mõõdukas maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Ravi ajal tuleb maksafunktsiooni regulaarselt jälgida. Buprenorfiini kasutamine on raske maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Buprenorfiini metaboliidid kuhjuvad neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) annustamise puhul soovitatakse olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

QT pikenemine

Buvidali koosmanustamisel teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega ning manustamisel pika QT sündroomiga patsientidele või muude QT pikenemise riskifaktoritega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Ägeda valu ravi

Ägeda valu raviks pikaajalise Buvidali kasutamise ajal võib olla vajalik kasutada kombineeritult opioide, millel on müü-opioidi retseptori kõrge afiinsus (nt fentanüül), mitte-opioidseid valuvaigisteid ning regionaalanesteesiat. Suukaudsete või intravenoossete lühitoimeliste opioidsete valuravimite (kiiresti vabanev morfiin, oksükodoon või fentanüül) tiitrimine Buvidaliga ravitavatel olevatel patsientidel soovitud valuvastase toime saavutamiseks võib nõuda suuremaid annuseid. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Buprenorfiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 16 aasta ei ole tõestatud (vt lõik 4.2). Kuna andmeid noorukite kohta (vanus 16...17 aastat) on vähe, tuleb selles vanuserühmas patsiente ravi ajal hoolikalt jälgida.

Uneaegne hingamishäire

Opioidid võivad põhjustada unaegset hingamishäiret sealhulgas tsentraalset uneapnoed ja unaegset hüpokseemiat. Opioidid suurendavad tsentraalse uneapnoe riski annusest sõltuvalt. Patsientidel, kellel esineb uneapnoe, tuleb kaaluda opioidide koguannuse vähendamist.

Ravimirühma toimed

Opioidid võivad põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni.

Opioidid võivad tõsta liikvori rõhku ja see võib põhjustada krampihooge. Seega tuleb opioide kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on peatrauma, intrakraniaalsed kahjustused või muud liikvori rõhu tõusu põhjustavad asjaolud või kellel on anamneesis krampihood.

Opioide tuleb kasutada ettevaatlikult hüpotensiooni, eesnäärme hüpertroofia või ureetra stenoosiga patsientidel.

Opioidi põhjustatud mioos, muutused teadvuse tasemes või muutused haiguse sümptomiks oleva valu tajumisel võivad segada patsiendi seisundi hindamist või varjata kaasuva haiguse diagnoosi või kliinilist kulgu.

Opioide tuleb kasutada ettevaatlikult müksödeemi, hüpotüreoidismi või neerupealise puudulikkusega (nt Addisoni tõbi) patsientidel.

On näidatud, et opioidid suurendavad ühissapijuhasisest rõhku ning neid tuleb kasutada sapiteede häiretega patsientidel ettevaatusega.

Lateks

Nõelakaitse koostises ei ole kasutatud looduslikku kummit või lateksit. Siiski ei saa välistada jääkainete esinemist, mistõttu esineb võimalik risk allergiliste reaktsioonide tekkeks lateksi tundlikel inimestel ning seda ei saa välistada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Buvidali koostoimeid ei ole uuritud.

Buprenorfiini tuleb kasutada ettevaatlikult manustamisel koos:

- naltreksooni ja nalmefeeniga: need on opioidide antagonistid, mis võivad blokeerida buprenorfiini farmakoloogilist toimet. Buprenorfiiniga ravi saavatel opioidisõltuvusega patsientidel võib naltreksoon põhjustada äkilisi pikki ja intensiivseid opioidide ärajäämanähte. Naltreksooniga ravi saavatel patsientidel võib naltreksoon buprenorfiini manustamise ravitoimed blokeerida.
- alkohoolsete jookidega või alkoholi sisaldavate ravimitega, kuna alkohol suurendab buprenorfiini sedatiivset toimet (vt lõik 4.7).
- bensodiasepiinidega: see kombinatsioon võib põhjustada surma tsentraalse tekkega respiratoorse depressiooni tõttu. Seetõttu tuleb annuseid piirata ning seda kombinatsiooni vältida, kui esineb väärkasutamise risk. Patsiente tuleb hoiatada, et retseptita bensodiasepiinide omavoliline kasutamine selle ravimiga samal ajal on erakordselt ohtlik, ning et nad võivad kasutada selle ravimiga samaaegselt bensodiasepiine ainult vastavalt arsti juhiste (vt lõik 4.4).
- gabapentinoididega: Buvidal'i samaaegne kasutamine gabapentinoididega (gabapentiin ja pregabaliin) võib põhjustada respiratoorset depressiooni, hüpotensiooni, väljendunud sedatsiooni, koomat või surma. Seetõttu tuleb annuseid piirata ning seda kombinatsiooni vältida, kui esineb väärkasutamise risk. Patsiente tuleb hoiatada, et gabapentinoide võib selle ravimiga samal ajal kasutada üksnes vastavalt arsti juhiste (vt lõik 4.4).
- serotonergiliste ravimitega, nt MAO inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantidega, sest see suurendab serotoniinisündroomi riski, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.4).
- muude kesknärvisüsteemi depressantidega: muud opioidide derivaadid (nt metadoon, valuvaigistid, kõhavadestavad ravimid), teatud antidepressandid, sedatiivsed H1-retseptori antagonistid, barbituraadid, anksiolüütikumid peale bensodiasepiinide, antipsühhootikumid, klonidiin ja sarnased ained. Need kombinatsioonid suurendavad kesknärvisüsteemi depressiooni. Vähenenud tähelepanuvõime võib muuta autojuhtimise ning masinate kasutamise ohtlikuks (vt lõik 4.7).
- opioidipõhiste valuvaigistitega: adekvaatne valuvaigistamine võib olla keeruline, manustades opioidide täielikku agonisti patsientidele, kes saavad buprenorfiini. Seetõttu esineb täielike agonistide üleannustamise risk, eriti kui püütakse ületada buprenorfiini osalist agonistlikku toimet või kui buprenorfiini plasmataase väheneb (vt lõik 4.4).
- Buprenorfiin metaboliseerub peamiselt CYP3A4 toimel norbuprenorfiiniks. Koos manustatud indutseerijate või inhibiitorite koostoime on kindlaks tehtud uuringutes, kus kasutati transmukosaalset ja transdermaalset buprenorfiini. Buprenorfiin metaboliseerub UGT1A1 toimel ka buprenorfiin-3β-glükuroniidiks.
 - CYP3A4 inhibiitorid võivad inhibeerida buprenorfiini metabolismi, mille tulemusena buprenorfiini ja norbuprenorfiini C_{max} ja AUC suurenevad. Buvidal väldib esmapassaaži toimeid ja CYP3A4 inhibiitoritel (nt proteaasi inhibiitorid, nagu ritonavir, nelfinaviir või indinaviir, või asoosled seenevastased ained, nagu ketokonasool või itrakonasool, või makroliidantibootikumid) on buprenorfiini metabolismile eeldatavalt väiksem mõju, kui seda manustatakse koos Buvidaliga, võrreldes koosmanustamisega keelealuse buprenorfiiniga. Keelealuselt buprenorfiinilt Buvidalile üleminekul võib olla vajalik patsientide jälgimine, et tagada buprenorfiini piisav tase plasmas. Juba Buvidali saavaid patsiente, kes alustavad ravi CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb ravida iganädalase Buvidaliga ning jälgida üleravi nähtude ja sümptomite suhtes. Kui aga patsienti ravitakse korraga Buvidali ja CYP3A4 inhibiitoriga ning ta katkestab ravi CYP3A4 inhibiitoriga, tuleb teda jälgida ärajäämasümptomite osas (vt lõik 4.4).

- CYP3A4 indutseerijad võivad indutseerida buprenorfiini metabolismi, mille tulemusena buprenorfiini sisaldused vähenevad. Buvidal väldib esmapassaaži toimeid ja CYP3A4 indutseerijatel (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin või rifampitsiin) on buprenorfiini metabolismile eeldatavalt väiksem mõju, kui neid manustatakse koos Buvidaliga, võrreldes koosmanustamisega keelealuse buprenorfiiniga. Keelealuselt buprenorfiinilt Buvidalile üleminekul võib olla vajalik patsientide jälgimine, et tagada buprenorfiini piisav tase plasmas. Juba Buvidali saavaid patsiente, kes alustavad ravi CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb ravida iganädalase Buvidaliga ning jälgida ärajäämanähtude ja sümptomite suhtes. Kui aga patsienti ravitakse korraga Buvidali ja CYP3A4 indutseerijaga ning ta katkestab ravi CYP3A4 indutseerijaga, tuleb teda jälgida ülerravi sümptomite suhtes.
- UGT1A1 inhibiitorid võivad mõjutada buprenorfiini süsteemset kontsentratsiooni.
- monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI): võimalik opioidide toime ägenemine, tulenevalt kogemustest morfiiniga.
- buprenorfiini samaaegne kasutamine antikolinergiliste või antikolinergilise aktiivsusega ravimitega (nt tritsüklilised antidepressandid, antihistamiinid, antipsühhootikumid, lihasrelaksandid, parkinsonismivastased ravimid) võib suurendada antikolinergiliste kõrvaltoimete teket.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Buprenorfiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Buprenorfiini võib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui potentsiaalne kasu on suurem kui potentsiaalne oht lootele.

Raseduse lõpus võib buprenorfiin vallandada vastsündinud imikutel respiratoorset depressiooni isegi pärast lühikest manustamisperioodi. Pikaajaline buprenorfiini manustamine raseduse viimase kolme kuu jooksul võib vastsündinul põhjustada võõrutussündroomi (nt hüpertoonia, neonataalne treemor, neonataalne agitatsioon, müokloonus või krambid). Sündroom algab enamasti mõned tunnid kuni mõned päevad pärast sündi.

Buprenorfiini pika poolväärtusaja tõttu tuleb vastsündinut jälgida mitu päeva pärast sünnitust, vältimaks respiratoorset depressiooni või võõrutussündroomi vastsündinul.

Imetamine

Buprenorfiin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima ja Buvidali tuleb imetamise ajal kasutada ettevaatlikult.

Fertiilsus

Buprenorfiini toime kohta inimese viljakusele andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Buprenorfiini toimet loomade viljakusele ei ole täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Buprenorfiin mõjutab kergelt kuni mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, manustatuna opioidisõltuvusega patsientidele. Buprenorfiin võib põhjustada uimasust, pearinglust või häiritud mõtlemisvõimet, eriti ravi alustamise ning annuse kohandamise ajal. Kasutatuna koos alkoholi või kesknärvisüsteemi depressantidega avaldab see mõju tõenäoliselt veelgi enam (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei tohi selle ravimi kasutamise ajal juhtida autot või töötada ohtlike masinatega, kuni ei ole teada, kuidas see ravim patsienti mõjutab. Raviv tervishoiutöötaja peab andma individuaalse soovitusi.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedasemateks buprenorfiiniga seotud kõrvaltoimeteks on peavalu, iiveldus, hüperhidroos, unetus, võõrutussündroom ja valu.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 on esitatud buprenorfiini, sh Buvidaliga seoses teatatud kõrvaltoimed. Kasutatakse järgmisi termineid ja esinemissagedusi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed loetletuna kehasüsteemide järgi				
Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		infektsioon gripp farüingiit riniit	süstekoha tselluliit	
Vere ja lümfisüsteemi häired		lümfadenopaatia		
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkus		
Ainevahetus- ja toitumishäired		isu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired	unetus	ärevus agiteeritus depressioon vaenulikkus närvilisus ebanormaalne mõtlemine paranoia ravimisõltuvus		hallutsinatsioonid eufooriline meeleolu
Närvisüsteemi häired	peavalu	unisus pearinglus migreen paresteesia sünkoop värinad hüpertoonia kõnehäired		
Silma kahjustused		pisarakanalihäire müdriaas mioos		
Kõrva ja labürindi kahjustused			vertiigo	
Südame häired		südamepekslemine		
Vaskulaarsed häired		vasodilatatsioon hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		kõha düspnoe haigutamine astma bronhiit		
Seedetrakti häired	iiveldus	kõhukinnisus oksendamine kõhuvalu puhitus		

Tabel 2. Kõrvaltoimed loetletuna kehasüsteemide järgi				
Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
		düspepsia suukuivus kõhulahtisus seedetrakti häire		
Maksa ja sapiteede häired		alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine maksaensüümide aktiivsuse suurenemine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve sügelus urtikaaria	makulaarne lööve	erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		liigesevalu seljavalu müalgia lihasspasmid kaelavalu luuvalu		
Neerude ja kuseteede häired				uriinipeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		düsmenorröa		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	hüperhidroos ravimi võõrutussündroom valu	süstekoha valu süstekoha sügelus süstekoha erüteem süstekoha paistetuse süstekoha reaktsioon süstekoha kõvastumus koemassi teke süstekohal perifeerne turse asteenia halb enesetunne palavik külmavärinad vastsündinu ravimi võõrutussündroom valu rindkeres	põletik süstekohal verevalum süstekohal urtikaaria süstekohal	süstekoha abstsess süstekoha haavand süstekoha nekroos
Uuringud		kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			protseduuri käigus tekkiv pearinglus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

III faasi topeltpimesas efektiivsuse uuringus täheldati süstekohaga seotud kõrvaltoimeid 36 (16,9%) patsiendil 213-st (5% manustatud süstidest) Buvidali ravirühma patsiendist. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid süstekoha valu (8,9%), süstekoha sügelus (6,1%) ja süstekoha erüteem (4,7%).

Süstekoha reaktsioonid olid kõik kerge või keskmise raskusastmega ning suurem osa juhte olid mõõduvad.

Buvidali turuletulekujärgselt on teatatud süstekohaga seotud kõrvaltoimete tekkest nagu nagu abstsess, haavandid ja nekroos.

Ravimisõltuvus

Buprenorfiini korduv kasutamine võib põhjustada ravimisõltuvust isegi terapeutiliste annuste korral. Ravimisõltuvuse risk võib varieeruda olenevalt patsiendi individuaalsetest riskiteguritest, annusest ja opioidravi kestusest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kesknärvisüsteemi depressioonist tingitud respiratoorne depressioon on buprenorfiini üleannustamise puhul esmane sekkumist vajav sümptom, sest see võib põhjustada hingamisseiskuse ning surma. Üleannustamise nähtude hulka võivad kuuluda ka liighigistamine, unisus, amblüopia, mioos, hüpotensioon, iiveldus, oksendamine ja/või kõnehäired.

Ravi

Alustada tuleb üldiste toetavate meetmetega, sealhulgas patsiendi respiratoorse ning kardiale staatuse hoolika jälgimisega. Rakendada tuleb hingamisdepressiooni sümptomaatilist ravi ja standardseid intensiivravi võtteid. Tagada tuleb vabad hingamisteed ning abistav või kontrollitud ventilatsioon. Patsient tuleb transportida keskkonda, kus on võimalik kasutada kõiki elustamiseks vajalikke vahendeid. Patsiendi oksendamise korral tuleb jälgida, et ei tekiks oksemasside aspiratsiooni. Soovitav on kasutada opioidide antagonist (s.o naloksooni), vaatamata võimalikule tagasihoidlikule toimele, mida see buprenorfiini respiratoorsete sümptomite pööramiseks võib avaldada võrreldes selle mõjuga opioidide täielikule agonistile.

Üleannustamise toime pööramiseks vajaliku ravi kestuse määramisel tuleb arvesse võtta buprenorfiini pikka toimeaega ja Buvidali toimeaine prolungeeritud vabanemist (vt lõik 4.4). Naloksoon võib elimineeruda kiiremini kui buprenorfiin, võimaldades buprenorfiini varasemalt kontrolli all olnud üleannustamise sümptomitel naasta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, opioidisõltuvuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: N07BC01

Toimemehhanism

Buprenorfiin on opioidide osaline agonist/antagonist, mis seondub ajus opioidide μ - ja κ - (kappa) opioidretseptoritega. Selle toime opioid-säilitusravis tuleneb selle aeglaselt pöörduvatest omadustest μ -opioidretseptori suhtes, mis ajapikku võib minimeerida sõltuvusega patsientide vajadust illegaalsete ainete järele.

Opioidide antagonistide tipptoimeid jälgiti kliinilistes farmakoloogilistes uuringutes opioidisõltuvusega patsientidel.

Kliiniline efektiivsus

Buvidali efektiivsus ja ohutus opioidisõltuvuse ravis määrati kindlaks III faasi keskses randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud aktiivse kontrollravimiga paindliku annusega uuringus keskmise kuni raske opioidisõltuvusega patsientidel. Selles uuringus randomiseeriti 428 patsienti ühte kahest ravirühmast. Buvidali rühma (n = 213) patsiendid said esimese 12 nädala jooksul iganädalasi süste (16 mg kuni 32 mg) ja seejärel viimase 12 nädala jooksul igakuiseid süste (64 mg kuni 160 mg), samuti kogu raviperioodi vältel igapäevaselt keelealuseid platseebotablette. Keelealuse buprenorfiini/naloksooni rühma patsiendid (n = 215) said esimese 12 nädala jooksul iganädalasi platseebosüste ja viimase 12 nädala jooksul igakuiseid platseebosüste, samuti kogu raviperioodi vältel igapäevaseid keelealuseid buprenorfiini/naloksooni tablette (esimese 12 nädala jooksul 8 mg kuni 24 mg ning viimase 12 nädala jooksul 8 mg kuni 32 mg). Igakuiste süstidega 12 nädala vältel võisid mõlema rühma patsiendid saada vajaduse korral kord kuus ühe täiendava 8 mg Buvidali nädalaannuse. Patsiendid käisid esimese 12 nädala jooksul 12 iganädalasel visiidil ning viimase 12 nädala jooksul 6 visiidil (3 plaanilist kuuvisiiti ja 3 juhuslikku uriinitoksikoloogia visiiti). Igal visiidil hinnati efektiivsuse ja ohutuse tulemusnäitajaid.

428 randomiseeritud patsiendist läbisid 24-nädalase raviperioodi 69,0% (147/213) Buvidali ravirühmast ja 72,6% (156/215) keelealuse buprenorfiini/naloksooni ravirühmast.

Uuring vastas mittehalevuse esmasele tulemusnäitajale illegaalsete opioidide negatiivsete uriiniproovide keskmise protsendi osas Buvidali rühmas 1. kuni 24. ravinädala jooksul võrreldes keelealuse buprenorfiini/naloksooni rühmaga (tabel 3).

Buvidali paremus keelealuse buprenorfiini/naloksooniga võrreldes (eelmääratud testimisjärjestus) vastas teisele tulemusnäitajale, opioidinegatiivsete uriiniproovide protsendi kumulatiivse jaotuse funktsioonile (*cumulative distribution function*, CDF) 4. kuni 24. ravinädala jooksul (tabel 3).

Tabel 3. Efektiivsuse muutujad keskses III faasi randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud aktiivse kontrollravimiga paindliku annusega uuringus keskmise kuni raske opioidisõltuvusega patsientidel					
Efektiivsuse muutuja	Statistika	Buvidal	SL BPN/NX	Ravi erinevus (%)^a (95% CI)	P-väärtus
Illegaalsete opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide protsent	N	213	215		
	Vähimruutude keskmine (%) (standardviga)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	95% CI	30,3–40,0	23,5–33,3	–0,1–13,6	
Illegaalsete opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide CDF protsent 4. kuni 24. nädalal	N	213	215		
	Mediaan	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kumulatiivse jaotuse funktsioon, CI = usaldusintervall, LS = vähimruudud; SE = standardviga, SL BPN/NX = keelealune buprenorfiin/naloksoon

^a Erinevus = Buvidal – SL BPN/NX.

^b p-väärtust kasutati paremuse määramiseks

Viidi läbi pikaajaline 48-nädalane avatud III faasi ohutusuuring Buvidali paindliku iganädalase ja igakuise annustamisega. Uuringusse kaasati kokku 227 keskmise kuni raske opioidisõltuvusega patsienti, kellest 190 viidi üle keelealusest buprenorfiinilt (naloksooniga või ilma) ning 37 patsienti said buprenorfiiniga ravi esmakordselt. 48-nädalase raviperioodi vältel võis patsientidel vahetada Buvidali iganädalasi ja igakuiseid süste ning vahetada ka annust (8 mg kuni 32 mg Buvidali nädalas ning 64 mg kuni 160 mg Buvidali kuus) vastavalt arsti kliinilisele hinnangule.

Patsientide puhul, kes toodi üle keelealusest buprenorfiinilt, oli illegaalsete opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide protsent ravieelselt 78,8% ning 48-nädalase raviperioodi lõpus 84,0%. Varem ravi mittesaanud patsientide puhul oli illegaalsete opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide protsent ravieelselt 0,0% ning 48-nädalase raviperioodi lõpus 63,0%. Kokku läbis 48-nädalase raviperioodi 156 patsienti (68,7%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Igakuine Buvidal

Imendumine

Pärast süstimist suureneb buprenorfiini plasmakontsentratsioon maksimaalse plasmakontsentratsioonini (t_{max}) ajalise mediaaniga 6...10 tundi. Buvidali biosaadavus on täielik ja absoluutne. Neljanda igakuise annuse ajaks saavutatakse tasakaalukontsentratsioon.

Annusevahemikus 64 mg kuni 160 mg täheldatakse kogu plasmakontsentratsiooni annusest sõltuvat suurenemist.

Jaotumine

Buprenorfiini näiv jaotusruumala on ligikaudu 1900 l. Buprenorfiini seondumine valkudega, peamiselt alfa- ja beeta globuliiniga, on ligikaudu 96%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Buprenorfiin metaboliseerub oksüdeeruvalt 14-N-dealkülatsiooni teel N-desalküül-buprenorfiiniks (ehk norbuprenorfiiniks) tsütokroom P450 CYP3A4 vahendusel ning põhimolekuli ja dealküülitud metaboliidi glükurokonjugatsiooni teel. Norbuprenorfiin on μ -opioidretseptori agonist, millel on nõrk sisemine aktiivsus.

Buvidali subkutaansel manustamisel on norbuprenorfiini metaboliidi plasmakontsentratsioonid oluliselt madalamad kui keelealuse buprenorfiini manustamisel, põhjuseks metabolismis esmapassaaži vältimine.

Buprenorfiini eritumisel Buvidalist piirab eritumiskiirust lõplik poolväärtusaeg vahemikus 19 kuni 25 päeva.

Buprenorfiini glükurokonjugeeritud metaboliidid elimineeritakse väljaheitega (70%) biliaarse ekskretsiooni teel, ülejäänud osa elimineerub uriiniga. Buprenorfiini kogukliirens on ligikaudu 68 l/h.

Patsientide erirühmad

Eakad

Farmakokineetilised andmed eakate (> 65 aastat) kohta puuduvad.

Neerukahjustus

Eritumine neerude kaudu on buprenorfiini kogukliirensis suhteliselt väheoluline ($\approx 30\%$). Neerufunktsioonist sõltuv annuse kohandamine ei ole vajalik, kuid raske neerukahjustusega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Tabelis 4 on esitatud kokkuvõtlikud tulemused kliinilisest uuringust, kus määrati buprenorfiini kontsentratsioon pärast buprenorfiini/naloksiooni 2,0/0,5 mg keelealuse tableti manustamist tervetele isikutele ja erineva maksakahjustuse astmega uuritavatele.

Tabel 4. Maksakahjustuse mõju (muutus tervete isikutega võrreldes) buprenorfiini farmakokineetilistele parameetritele pärast keelealuse buprenorfiini/naloksooni (2,0/0,5 mg) manustamist tervetele isikutele ning erineva maksakahjustuse astmega isikutele			
Farmakokineetiline parameeter	kerge maksakahjustus (Child-Pugh' klass A) (n = 9)	mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh' klass B) (n = 8)	raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C) (n = 8)
Buprenorfiin			
$C_{\max}$	1,2-kordne tõus	1,1-kordne tõus	1,7-kordne tõus
AUC _{viimane}	Sarnane kontrolliga	1,6-kordne tõus	2,8-kordne tõus

Üldiselt suurenes buprenorfiini plasmakontsentratsioon raske maksakahjustusega isikutel ligikaudu 3-kordselt (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Laste kohta (alla 18-aastased) ei ole farmakokineetilised andmed kättesaadavad. Modelleeritud andmete kohaselt buprenorfiini kontsentratsiooni kohta 16-aastastel noorukitel on neil Buvidali iganädalase ja igakuise manustamise korral $C_{\max}$ ja AUC täiskasvanutel täheldatud väärtustest väiksemad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Buprenorfiini äge toksilisus määrati hiirtel ja rottidel pärast suukaudset ja parenteraalset (intravenooset, intraperitoneaalset) manustamist. Kõrvaltoimed määrati kindlaks buprenorfiini teadaoleva farmakoloogilise toime järgi.

Buprenorfiinil täheldati madalat koe- ja biokeemilist toksilisust hagijatel, kes said ühe kuu jooksul subkutaanseid annuseid, reesusahvidel, kes said ühe kuu jooksul suukaudseid annuseid, ja rottidel ja paavianidel, kes said ühe kuu jooksul intramuskulaarseid annuseid.

Teratoloogilistes ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel, kes said intramuskulaarseid annuseid, järelitati, et buprenorfiin ei ole embrüotoksiline ega teratogeenne ega avalda täheldatavaid toimeid võõrutuspotsiaalile. Rottidel ei tuvastatud kõrvaltoimeid viljakusele ega üldisele reproduktsioonifunktsioonile.

Buvidali korduvtoksilisuse uuringud rottidel ja koertel ei näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sojafosfatidüülkoliin
Glütserüüldioleaat
N-metüülpürrolidoon

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kolviga punnkorgiga (fluoropolümeerkattega bromobutüülkummi) 1 ml süstel (I tüüpi klaas), millel on nõel (½-tolline, 23 G, 12 mm) ja nõelakaitse (stüreenbutadieenkummi). Süstel on varustatud ohutusseadise süstimisjärgse nõelatorke vältimiseks. Turvasüstli nõelakaitse võib sisaldada latekskummit.

Pakendi suurus

Pakend sisaldab 1 süstlit, millel on kolb, nõel, nõelakaitse, ohutusseadis ja 1 kolvivarv.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tähtis teave

- Manustamine peab toimuma nahaaluskoesse
- Vältida tuleb intravaskulaarset, intramuskulaarset ja intradermaalset manustamist.
- Mitte kasutada, kui turvasüstel on katki või pakend kahjustatud.
- Süstli nõelakaitse võib sisaldada kummilateksit, mis võib tekitada lateksile allergilistel isikutel allergilisi reaktsioone.
- Käsitsege turvasüstlit ettevaatlikult, et vältida nõelatorkeid. Turvasüstlil on nõelakaitse, mis aktiveerub süstimise lõpus. Ärge võtke turvasüstlit korki pealt, enne kui olete valmis süstima. Pärast korgi äravõtmist ärge kunagi üritage seda tagasi panna.
- Visake kasutatud turvasüstel kohe pärast kasutamist ära. Ärge korduskasutage turvasüstlit.

Täielikke kasutusjuhiseid lugege pakendi infolehest.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Rootsi
Telefon: +800 2577 2577
medicalinfo@camurus.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Buvidal toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus (igakuine)

EU/1/18/1336/005 [64 mg buprenorfiini/0,18 ml]
EU/1/18/1336/006 [96 mg buprenorfiini/0,27 ml]
EU/1/18/1336/007 [128 mg buprenorfiini/0,36 ml]
EU/1/18/1336/009 [160 mg buprenorfiini/0,45 ml]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.11.2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.07.2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Rechon Life Science AB

Soldatorpsvägen 5

Limhamn

216 13

Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Buvidal 8 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 8 mg buprenorfiini

3. ABIAINED

Abiained: sojafosfatidüülkoliin, glütserüüldioleaat, etanool (veevaba)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Pakend sisaldab 1 süstlit, millel on ohutusseadis ja 1 kolvivar

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

VAID subkutaanseks kasutamiseks

Üks kord nädalas

Ainult ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund, Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1336/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Buvidal 8 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

8 mg/0,16 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Buvidal 16 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 16 mg buprenorfiini

3. ABIAINED

Abiained: sojafosfatidüülkoliin, glütserüüldioleaat, etanool (veevaba)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Pakend sisaldab 1 süstlit, millel on ohutusseadis ja 1 kolvivors

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

VAID subkutaaneks kasutamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Üks kord nädalas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund, Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1336/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Buvidal 16 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

16 mg/0,32 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Buvidal 24 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 24 mg buprenorfiini

3. ABIAINED

Abiained: sojafosfatidüülkoliin, glütserüüldioleaat, etanool (veevaba)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Pakend sisaldab 1 süstlit, millel on ohutusseadis ja 1 kolvivors

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

VAID subkutaaneks kasutamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Üks kord nädalas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund, Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1336/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Buvidal 24 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

24 mg/0,48 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Buvidal 32 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 32 mg buprenorfiini

3. ABIAINED

Abiained: sojafosfatidüülkoliin, glütserüüldioleaat, etanool (veevaba)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Pakend sisaldab 1 süstlit, millel on ohutusseadis ja 1 kolvivors

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

VAID subkutaanseks kasutamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Üks kord nädalas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund, Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1336/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Buvidal 32 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

32 mg/0,64 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Buvidal 64 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 64 mg buprenorfiini

3. ABIAINED

Abiained: sojafosfatidüülkoliin, glütserüüldioleaat, N-metüülpürrolidoon

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Pakend sisaldab 1 süstlit, millel on ohutusseadis ja 1 kolvivors

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

VAID subkutaanseks kasutamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Üks kord kuus

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund, Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1336/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Buvidal 64 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

64 mg/0,18 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Buvidal 96 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 96 mg buprenorfiini

3. ABIAINED

Abiained: sojafosfatidüülkoliin, glütserüüldioleaat, N-metüülpürrolidoon

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Pakend sisaldab 1 süstlit, millel on ohutusseadis ja 1 kolvivors

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

VAID subkutaaneks kasutamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Üks kord kuus

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund, Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1336/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Buvidal 96 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

96 mg/0,27 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Buvidal 128 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 128 mg buprenorfiini

3. ABIAINED

Abiained: sojafosfatidüülkoliin, glütserüüldioleaat, N-metüülpürrolidoon

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Pakend sisaldab 1 süstlit, millel on ohutusseadis ja 1 kolvivors

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

VAID subkutaaneks kasutamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Üks kord kuus

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund, Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1336/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Buvidal 128 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

128 mg/0,36 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Buvidal 160 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 160 mg buprenorfiini

3. ABIAINED

Abiained: sojafosfatidüülkoliin, glütserüüldioleaat, N-metüülpürrolidoon

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

Pakend sisaldab 1 süstlit, millel on ohutusseadis ja 1 kolvivors

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

VAID subkutaanseks kasutamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Üks kord kuus

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund, Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1336/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Buvidal 160 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
buprenorfiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

160 mg/0,45 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Buvidal 8 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 16 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 24 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 32 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 64 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 96 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 128 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus
Buvidal 160 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus

buprenorfiin

Enne ravimi kasutamise alustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Buvidal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse Buvidali
3. Kuidas Buvidali manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Buvidali säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Buvidal ja milleks seda kasutatakse

Buvidal sisaldab toimeainena buprenorfiini, mis on teatud tüüpi opioidravim. Seda kasutatakse opioidisõltuvuse raviks patsientidel, kes saavad lisaks meditsiinilist, sotsiaalset ja psühholoogilist tuge. Buvidal on näidustatud täiskasvanutele ning 16-aastastele ja vanematele noorukitele.

2. Mida on vaja teada enne Buvidali saamist

Buvidali ei tohi teile manustada

- kui olete buprenorfiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on tõsiseid hingamisprobleeme;
- kui teil on tõsiseid maksaprobleeme;
- kui teil on alkoholimürgistus või esinevad alkoholist põhjustatud värisemine, higistamine, ärevus, segasus või hallutsinatsioonid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Buvidali saamist pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

- astma või muud hingamishäired;
- ükskõik milline maksahaigus, nt hepatiit;
- raske neerukahjustus;
- teatud südamerütmi häired (pika QT sündroom või pikenenud QT-intervall);
- madal vererõhk;
- hiljuti olnud peavigastus või ajuhaigus;
- urineerimishäire (eriti meestel suurenenud eesnäärmeist tingitult);

- kilpnäärmeprobleemid;
- neerupealiste häire (nt Addisoni tõbi);
- sapipõieprobleemid;
- depressioon või muu seisund, mida ravitakse antidepressantidega.
Nende ravimite kasutamine koos Buvidaliga võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis võib olla eluohtlik seisund (vt „Muud ravimid ja Buvidal“);
- kui teil on kunagi esinenud allergiat lateksi suhtes.

Tähtsad asjaolud

- **Hingamisprobleemid:** surmajuhtumeid on põhjustanud väga aeglane või pinnapealne hingamine, mille põhjuseks on buprenorfiini võtmine koos muude kesknärvisüsteemi depressantidega (ainetega, mis aeglustavad osa ajutegevusest), nt bensodiasepiinid, alkohol või muud opioidid.
- **Uimasus:** see ravim võib põhjustada uimasust, eriti kui seda kasutatakse koos alkoholi või muude kesknärvisüsteemi depressantidega (ainetega, mis aeglustavad osa ajutegevusest), nt bensodiasepiinid, muud ärevust vähendavad või unisust põhjustavad ravimid, pregabaliin või gabapentiin.
- **Sõltuvus:** see ravim võib põhjustada sõltuvust.
- **Maksakahjustus:** buprenorfiin võib põhjustada maksakahjustust, eriti väärkasutamise korral. See võib samuti olla tingitud viirusinfektsioonidest (krooniline C-hepatiit), alkoholi kuritarvitamisest, anoreksiast (söömishäirest) või muude ravimite kasutamisest, mis võivad kahjustada teie maksa. Teie arst võib lasta teil maksa kontrollimiseks teha regulaarseid vereanalüüse. Kui teil on maksaprobleeme, rääkige neist oma arstile enne ravi alustamist Buvidaliga.
- **Ärajätusümptomid:** see ravim võib põhjustada ärajätusümptomeid, kui võtate seda vähem kui 6 tundi pärast lühitoimelise opioidi (nt morfiin, herooin) või vähem kui 24 tundi pärast pikatoimelise opioidi, näiteks metadooni kasutamist.
- **Vererõhk:** see ravim võib põhjustada vererõhu järsku langust, mistõttu võib istuvast või pikaliasendist kiirel püstitõusmisel tekkida pearinglus.
- **Mitteseotud meditsiiniliste seisundite diagnoosimine:** see ravim võib varjata valu ning raskendada teatud haiguste diagnoosimist. Öelge kindlasti oma arstile, kui teid ravitakse selle ravimiga.
- **Uneaegne hingamishäire:** Buvidal võib põhjustada uneaegset hingamishäiret sealhulgas uneapnoed (hingamiskatkestus une ajal) ja uneaegset hüpokseemiat (madal hapnikutase veres). Sümptomiteks võivad olla une ajal tekkivad hingamisseisakud, lämbumistunne, korduvad ärkamised või märkimisväärne unisus päevasel ajal. Kui teie või keegi teine märkab selliseid sümptomeid, võtke ühendust oma arstiga. Teie arst võib kaaluda annuse vähendamist.

Tolerantsus, sõltuvus ja sõltuvushäired

See ravim sisaldab buprenorfiini, mis on opioidravim. Opioidvaluvaigisti korduv kasutamine võib vähendada ravimi efektiivsust (teie organism harjub ravimiga, mida nimetatakse ravimitolerantsuseks). Buprenorfiini korduv kasutamine võib tekitada ka sõltuvust, ravimi kuritarvitamist ja sõltuvushäiret, mis võib põhjustada eluohtlikku üleannustamist.

Sõltuvus või sõltuvushäire võib tekitada tunde, et teil ei ole enam kontrolli selle üle, kui palju ravimit on vaja või kui sageli tuleb seda kasutada.

Sõltuvuse või sõltuvushäire tekkimise risk on inimestel erinev. Teil võib olla suurem risk sõltuvuse või sõltuvushäire tekkeks buprenorfiiniga, kui:

- teie ise või keegi teie perekonnast on alkoholi, mõnda retseptiravimit või ebaseaduslikku uimastit kuritarvitanud või olnud sellest sõltuvuses („sõltuvushäire“).
- te olete suitsetaja.
- teil on esinenud meeleoluhäireid (depressioon, ärevus- või isiksusehäire) või psühhiaater on teil ravinud muid vaimuhaigusi.

Kui te märkate buprenorfiini kasutamise ajal vähemalt üht järgmistest nähtudest, võib see tähendada, et teil on tekkinud sõltuvus või sõltuvushäire:

- teil on vajadus kasutada ravimit kauem, kui arst teile soovitas.
- teil on vajadus kasutada soovitatavast annusest suuremat annust.
- kasutate ravimit muudel põhjustel kui teile määratud näidustusel, näiteks rahulikuks jäämiseks või uinumiseks.
- olete korduvalt, kuid edutult proovinud ravimi kasutamist lõpetada või seda ohjata.
- kui lõpetate ravimi kasutamise, tunnete end halvasti. Pärast ravimi uuesti kasutamist tunnete end paremini (võõrutusnähud).

Kui te märkate mõnda neist nähtudest, rääkige oma arstiga, et arutada teie jaoks parimat raviviisi, sealhulgas seda, millal on sobiv ravimi kasutamine lõpetada ja kuidas seda ohutult teha (vt lõik 3 “Kui te lõpetate Buvidali kasutamise”).

Lapsed ja noorukid

Buvidal ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 16-aastastel lastel. Kui olete nooruk (16...17-aastane), jälgib teie arst teid hoolikamalt.

Muud ravimid ja Buvidal

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad võimendada Buvidali kõrvaltoimeid ja põhjustada väga tõsiseid reaktsioone.

Eriti tähtis on oma arstile öelda, kui võtate:

- **bensodiasepiine** (kasutatakse ärevuse või unehäirete raviks). Kui võtate liiga palju bensodiasepiini koos Buvidaliga, võib see lõppeda surmaga, sest mõlemad ravimid võivad põhjustada väga aeglast ja pinnapealset hingamist (respiratoorne depressioon). Kui vajate bensodiasepiini, kirjutab teie arst teile välja õige annuse.
- **gabapentinoide (gabapentiin või pregabaliin)** (kasutatakse epilepsia või neuropaatilise valu raviks). Kui võtate liiga palju gabapentinoidi, võib see lõppeda surmaga, sest mõlemad ravimid võivad põhjustada väga aeglast ja pinnapealset hingamist (respiratoorne depressioon). Peate kasutama annust, mille teie arst teile määras.
- **alkoholi ja alkoholi sisaldavaid ravimeid**. Alkohool võib suurendada selle ravimi rahustavat toimet.
- **muid ravimeid, mis võivad teha uniseks**, mida kasutatakse selliste haiguste nagu ärevus, unetus, krampid ja valu raviks. Koos Buvidaliga võetuna võivad need ravimid aeglustada osa ajutegevusest ja vähendada tähelepanuvõimet ning autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Näiteid ravimitest, mis võivad teid teha uniseks ja vähem tähelepanelikuks:

- muud opioide sisaldavad ravimid, nagu metadoon, teatud valuvaigistid ja köharohud. Need ravimid võivad suurendada ka opioidide üleannustamise riski;
- antidepressandid (kasutatakse depressiooni raviks);
- sedatiivsed antihistamiinid (kasutatakse allergiliste reaktsioonide raviks);
- barbituraadid (kasutatakse une või sedatsiooni saavutamiseks);
- teatud anksiolüütikumid (kasutatakse ärevushäirete raviks);
- antipsühhootikumid (kasutatakse psühhiaatriliste häirete, näiteks skisofreenia raviks);
- klonidiin (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
- **opioidsed valuvaigistid**. Need ravimid ei pruugi õigesti toimida, kui neid võetakse koos Buvidaliga, ja võivad suurendada üleannustamise riski;
- **naltreksoon ja nalmefeen** (kasutatakse sõltuvushäirete raviks), sest need võivad takistada Buvidali toimet. Ärge võtke neid selle ravimiga koos;
- **teatud retroviirusvastased ravimid** (kasutatakse HIV raviks), nagu ritonaviir, nelfinaviir, indinaviir, sest need võivad võimendada selle ravimi toimeid;
- **teatud seenevastased ained** (kasutatakse seenhaiguste raviks), nagu ketokonasool, itrakonasool, sest need võivad võimendada selle ravimi toimeid;
- **makroliidantibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks), nagu klaritromütsiin ja erütromütsiin, sest need võivad võimendada selle ravimi toimeid;

- **teatud epilepsiaravimid** (kasutatakse epilepsia raviks), nagu fenobarbitaal, karbamasepiin ja fenütoiin, sest need võivad Buvidali toimet vähendada;
- **rifampitsiin** (kasutatakse tuberkuloosi raviks). Rifampitsiin võib Buvidali toimet vähendada;
- **monoamiini oksüdaasi inhibiitorid** (kasutatakse depressiooni raviks), nagu fenelsiin, isokarboksasiid, iponiasiid ja tranüülsüpromiin), sest need võivad võimendada selle ravimi toimet.
- **antidepressandid**, nt moklobemiid, tranüülsüpromiin, tsitalopraam, estsitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin, duloksetiin, venlafaksiin, amitriptüliin, doksepiin või trimipramiin. Need ravimid võivad tekitada Buvidaliga koostoimeid ja teil võivad esineda sellised sümptomid nagu lihaste, sh silma liigutavate lihaste tahtmatud korrapäraseid kokkutõmbed, ärritus, hallutsinatsioonid, kooma, liighigistamine, värin, võimendunud refleksid, suurenenud lihasepinge, kehatemperatuur üle 38 °C. Kui teil esineb selliseid sümptomeid, pöörduge oma arsti poole.
- **allergia, merehaiguse ja iivelduse raviks kasutatavad ravimid** (antihistamiinid või antiemeetikumid).
- **lihasrelaksandid.**
- **Parkinsoni tõve raviks kasutatavad ravimid.**

Buvidal koos alkoholiga

Buvidali kasutamise ajal ei tohi tarbida alkoholi (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Alkoholi tarvitamine koos selle ravimiga võib suurendada uimasust ja tõsta hingamisprobleemide riski.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga. Buvidali kasutamisega seotud riskid rasedatel ei ole teada. Teie arst aitab teil otsustada, kas peaksite raseduse ajal ravimi võtmist jätkama.

Raseduse hilises faasis võetuna võib see põhjustada ärajäämanähtusid, sealhulgas hingamisprobleeme teie vastsündinud lapsel. Need võivad tekkida mitu tundi kuni mitu päeva pärast sündi.

Rääkige oma arstiga, enne kui kasutate Buvidali imetamise ajal, sest see ravim eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Buvidal võib muuta teid uniseks ja tekitada pearinglust. See on tõenäolisem ravi alguses või annuse muutmisel. Need toimed võivad ägeneda, kui joote alkoholi või võtate muid rahusteid. Ärge juhtige autot, kasutage tööriistu ega masinaid ega sooritage ohtlikke tegevusi, kuni teate, kuidas see ravim teid mõjutab.

Buvidal sisaldab alkoholi

Buvidali 8 mg, 16 mg, 24 mg ja 32 mg ravimvormid sisaldavad 95,7 mg alkoholi (etanooli) 1 ml-s (10% w/w). Kogus vastab 2 ml õllele või 1 ml veinile ravimi ühes annuses. Ravimis sisalduv alkoholi kogus ei põhjusta märkimisväärset toimet.

3. Kuidas Buvidali manustatakse

Buvidali võivad teile manustada ainult tervishoiutöötajad.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg ja 32 mg manustatakse kord nädalas. Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg ja 160 mg manustatakse kord kuus.

Teie arst määrab teile sobivaima annuse. Ravi ajal võib arst annust kohandada sõltuvalt sellest, kui hästi ravim mõjub.

Ravi alustamine

Buvidali esimene annus manustatakse teile siis, kui teil ilmnevad selged ärajäämanähud.

Kui olete sõltuv lühitoimelistest opioididest (nt morfiin või heroïn), manustatakse Buvidali esimene annus teile vähemalt 6 tundi pärast viimast opioidi kasutamist.

Kui olete sõltuv pikatoimelistest opioididest (nt metadoon), vähendatakse teie metadooniannust alla 30 mg ööpäevas, enne kui alustatakse ravi Buvidaliga. Selle ravimi esimene annus manustatakse teile vähemalt 24 tundi pärast viimast metadooni kasutamist.

Kui te ei saa juba keelealust buprenorfiini (sama toimeaine nagu Buvidalil), on soovitatav algannus esimesel ravinädalal 16 mg, lisaks üks või kaks täiendavat 8 mg Buvidali annust vähemalt 1-päevase vahega. See tähendab sihtannust 24 mg või 32 mg esimesel ravinädalal.

Kui te ei ole buprenorfiini varem kasutanud, saate 4 mg keelealuse buprenorfiini annuse ja teid jälgitakse tund aega, enne kui saate esimese Buvidali annuse.

Buvidali igakuist ravi võib alustada, kui see teile sobib, pärast stabiliseerumise saavutamist Buvidali iganädalase raviga (neli nädalat ravi või vajaduse korral kauem).

Kui te saate juba keelealust buprenorfiini, võite Buvidaliga ravi alustada päev pärast viimast ravikorda. Teie arst kirjutab teile välja õige Buvidali algannuse, sõltuvalt keelealusest buprenorfiini annusest, mida juba võtate.

Jätkuravi ja annuse kohandamine

Buvidali jätkuravi ajal võib teie arst teie annust vastavalt vajadusele kas vähendada või suurendada. Teid võidakse iganädalaselt või igakuiselt ravilt üle viia igakuisele või iganädalasele ravile. Teie arst määrab teie jaoks õige annuse.

Jätkuravi ajal võite saada oma iganädalaste või igakuiste ravide vahel ühe täiendava 8 mg Buvidali annuse, kui teie arst leiab, et see on teile sobiv.

Maksimaalne annus üks kord nädalas, kui saate iganädalast ravi Buvidaliga, on 32 mg ja täiendav annus 8 mg. Maksimaalne annus üks kord kuus on 160 mg, kui saate iganädalast ravi Buvidaliga.

Manustamistee

Buvidali manustatakse ühe süstina naha alla (subkutaanselt) mõnda lubatud süstekohta, milleks on tuhar, reis, kõht või õlavars. Võite samasse piirkonda saada mitu süsti, kuid täpsed süstekohad on iga iganädalase ja igakuise süsti puhul erinevad ega tohi vähemalt 8 nädalat korduda.

Kui te saate buprenorfiini rohkem kui ette nähtud

Kui saate buprenorfiini rohkem kui ette nähtud, võtke kohe ühendust oma arstiga, sest see võib põhjustada väga aeglast ja pinnapealset hingamist, mis võib surmaga lõppeda.

Kui te saate liiga palju buprenorfiini, peate kohe pöörduma arsti poole, sest üleannustamine võib põhjustada tõsiseid ja eluohtlikke hingamisprobleeme. Üleannustamise sümptomiteks võivad muu hulgas olla aeglasem ja nõrgem hingamine, tavapärasest suurem unisus, iiveldus, oksendamine ja/või segane kõne või raskused rääkimisel. Teie pupillid võivad olla väiksemad. Teil võib tekkida minestamise tunne, mis on madala vererõhu tunnus.

Kui teil jääb Buvidali annus vahele

Teil on väga tähtis käia kõigil Buvidali manustamise visiitidel. Kui teil jääb visiit vahele, küsige arstilt uut annustamisega.

Kui te lõpetate Buvidali kasutamise

Ärge lõpetage ravi, pidamata nõu oma raviarstiga. Ravi lõpetamine võib põhjustada ärajäämanähte. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage viivitamata oma arstile või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda, kui tekivad tõsised kõrvalnähud, nagu:

- äkiline vilistav hingamine, hingamisraskused, silmalaugude, näo, keele, huulte, kurgu või käte paistetus; lööve või sügelus, eriti kogu kehal. Need võivad olla eluohtliku allergilise reaktsiooni nähud;
- kui hakkate tavalisest aeglasemalt või nõrgemalt hingama (respiratoorne depressioon);
- kui teil tekib nõrkus, mis võib olla madala vererõhu tunnus.

Teatage oma arstile kohe ka sellest, kui teil tekivad järgmised kõrvaltoimed:

- tugev väsimus, isupuudus või naha ja silmade kollasus. Need võivad olla maksakahjustuse sümptomid.

Muud kõrvaltoimed:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- unetus;
- peavalu;
- iiveldus;
- higistamine, ravimi ärajäämanähud, valu.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st):

- infektsioon, gripp, kurguvalu ja valulik neelamine, nohu;
- näärmete (lümfi-sõlmede) paistetus;
- ülitundlikkus;
- isu vähenemine;
- ärevus, erutatus, depressioon, vaenulikkus, närvilisus, ebanormaalsed mõtted, paranoia;
- unisus, pearinglus, migreen, kipitus- või torkimistunne kätes ja jalgades, minestamine, värinad, lihaspinge tõus, kõnehäired;
- vesised silmad, pupilli (silmatera) ebatavaline laienemine või ahenemine;
- südamepekslemine;
- madal vererõhk;
- köha, hingamispuudulikkus, haigutamine, astma, bronhiit;
- kõhukinnisus, oksendamine, kõhuvalu, kõhugaasid, seedehäired, suukuivus, kõhulahtisus;
- nahalööve, sügelemine, nõgestõbi;
- liigesevalu, seljavalu, lihasevalu, lihaskrambid, kaelavalu, luuvalu;
- valulik menstruatsioon;
- süstekoha reaktsioonid, nt valu, sügelus, nahapunetus, paistetus ja naha kõvastumine, pahklude, labajalgade või sõrmede paistetus, nõrkus, halb enesetunne, palavik, külmavärinad, vastsündinu ravimi ärajätusündroom, valu rindkeres;
- ebanormaalsed maksaensüümide analüüsitulemused.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st):

- nahainfektsioon süstekohal;
- peeringluse või pööritlemise tunne (vertiigo).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- hallutsinatsioonid, õnne ja elevuse tunne (eufooria);
- naha ebatavaline punetus;
- valulik või raskendatud urineerimine;
- süstekoha reaktsioonid nt lahtised haavandid, turses piirkond, kuhu koguneb mäda ja rakkude või kudede surm süstekohal.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Buvidali säilitada

Buvidali võivad manustada ainult tervishoiutöötajad. Ravimi kodus kasutamine või enesele manustamine ei ole lubatud.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või süstli etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles nähtavaid osakesi või kui see on hägune.

Buvidal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutatud süstel tuleb ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Buvidal sisaldab

- Toimeaine on buprenorfiin.
- Muud koostisosad on sojafosfatidüülkoliin, glütserüüldioleaat, veevaba etanool (vt lõik 2 „Buvidal sisaldab alkoholi“) (ainult korra nädalas manustatava ravimi koostises) ja N-metüülpürrolidoon (ainult korra kuus manustatava ravimi koostises).

Saadaval on järgmised süstlid:

Korra nädalas süstimiseks:

8 mg: süstel, mis sisaldab 8 mg buprenorfiini 0,16 ml lahuses
16 mg: süstel, mis sisaldab 16 mg buprenorfiini 0,32 ml lahuses
24 mg: süstel, mis sisaldab 24 mg buprenorfiini 0,48 ml lahuses
32 mg: süstel, mis sisaldab 32 mg buprenorfiini 0,64 ml lahuses

Korra kuus süstimiseks:

64 mg: süstel, mis sisaldab 64 mg buprenorfiini 0,18 ml lahuses
96 mg: süstel, mis sisaldab 96 mg buprenorfiini 0,27 ml lahuses
128 mg: süstel, mis sisaldab 128 mg buprenorfiini 0,36 ml lahuses
160 mg: süstel, mis sisaldab 160 mg buprenorfiini 0,45 ml lahuses

Kuidas Buvidal välja näeb ja pakendi sisu

Buvidal on toimeainet prolongeeritult vabastav süstelahus. Üks süstel sisaldab kollakat kuni kollast selget vedelikku.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

Süstlid, mis sisaldavad 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg ja 160 mg süstelahust. Üks pakend sisaldab 1 süstlit, millel on kolb, nõel, nõelakaitse, ohutusseadis ja 1 kolvivar.

Müügiloa hoidja

Camurus AB

Rydbergs torg 4

SE-224 84 Lund

Rootsi

Tel: +800 2577 2577

medicalinfo@camurus.com

Tootja

Rechon Life Science AB

Soldatorpsvägen 5

216 13 Limhamn

Rootsi

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

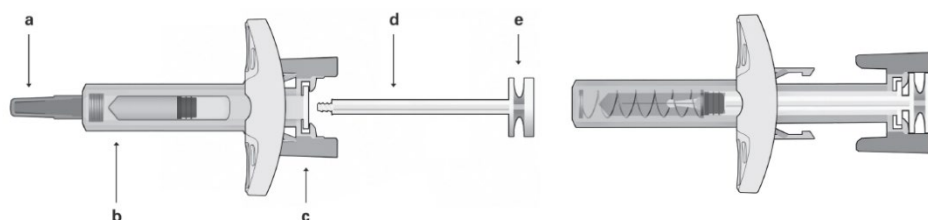
Kasutusjuhend tervishoiutöötajatele**Sisukord:**

1. Tähtis teave
2. Turvasüstli osad
3. Manustamine
4. Süstli kasutuselt kõrvaldamine

1. Tähtis teave

- Süstida tuleb **VAID** nahaalusesse koesse. Mitte kasutada, kui turvasüstel on katki või pakend kahjustatud.
- Turvasüstli nõelakaitseid võivad sisaldada latekskummit, mis võib tekitada lateksile allergilistel isikutel allergilisi reaktsioone.
- Käsitsege turvasüstlit ettevaatlikult, et vältida nõelatorkeid. Turvasüstlil on nõelakaitse seadis, mis aktiveerub süstimise lõpus. Nõelakaitse aitab vältida nõelatorkeid.
- Ärge võtke turvasüstlit korki pealt, enne kui olete valmis süstima. Pärast korki äravõtmist ärge kunagi üritage seda tagasi panna.
- Visake kasutatud turvasüstel kohe pärast kasutamist ära. Ärge korduvkasutage turvasüstlit.

2. Turvasüstli osad



Joonis 1. Turvasüstel: enne kasutamist

- a) Nõelakaitse
- b) Süstli kaitsekorpused
- c) Süstli kaitseriivid
- d) Kolvivars,
- e) Kolviots

Turvasüstel: pärast kasutamist

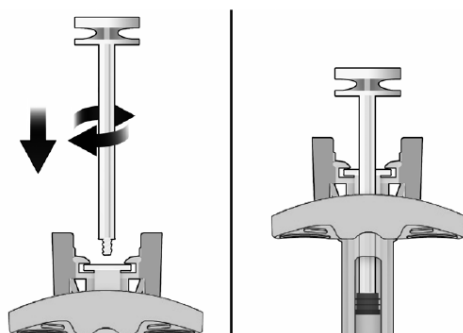
(Nõelakaitsemehhanism aktiveeritud)

Palun arvestage, et väiksem süstemaht on vaateaknast vaevu näha, sest ohutusseadise vedru „katab“ osa klaassilindrist nõela läheduses.

- Ärge puutuge süstli kaitseriive enne, kui te olete valmis süstima. Neid puudutades võivad kaitseriivid aktiveeruda liiga vara.
- Ärge kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või kahjustatud. Kasutage süstimiseks uut süstlit.

3. Manustamine

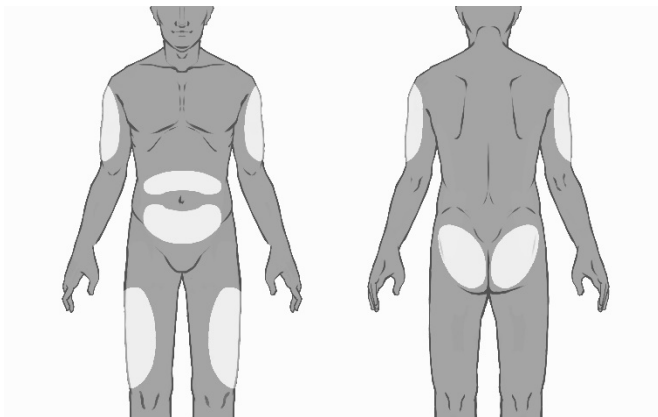
- Võtke süstel pappkarbist välja: võtke kinni süstli kaitsekorpusest.
- Hoides süstlit kindla haardega vaateaknast, sisestage kolvivars kolbi, keerates kolvivart õrnalt päripäeva, kuni see kinnitub (vt joonis 2).



Joonis 2. Enne

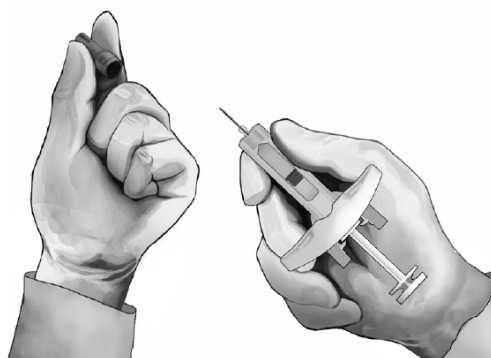
Pärast

- Vaadake turvasüstel hoolikalt üle:
 - Ärge kasutage turvasüstlit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pappkarbil või süstli sildil.
 - Võite näha väikest õhumulli, mis on normaalne.
 - Vedelik peab olema selge. Ärge kasutage turvasüstlit, kui vedelikus on osakesi või kui see on hägune.
- Valige süstekoht. Süstekoht tuleb valida tuhara, reie, alakõhu ja õlavarre piirkonnas (vt joonis 3) ning kahe süstekorra vahele samasse kohta peab jääma vähemalt 8 nädalat. Vältida tuleks süstimist vöökohta ja kuni 5 cm kaugusele nabast.



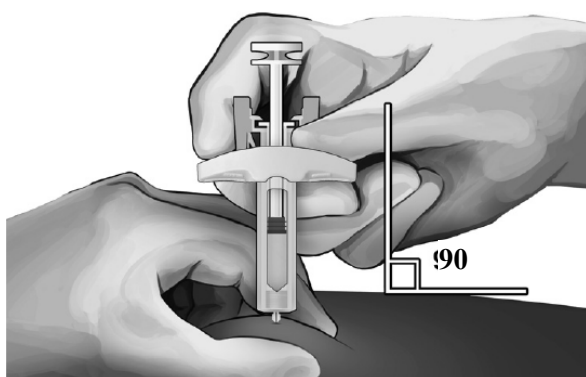
Joonis 3.

- Pange kätte kindad ja puhastage süstekohta ringjate liigutustega, kasutades alkoholiga niisutatud lappi (ei kuulu komplekti). Ärge puudutage puhastatud ala enne süstimist uuesti.
- Hoidke turvasüstlit süstli kaitsekorpusest, nagu joonisel näidatud (vt joonis 4), ja tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult otsast ära. Visake nõelakaitse kohe ära (ärge kunagi üritage nõelale uuesti katet peale panna). Võite nõela otsas näha vedelikutilka. See on normaalne.



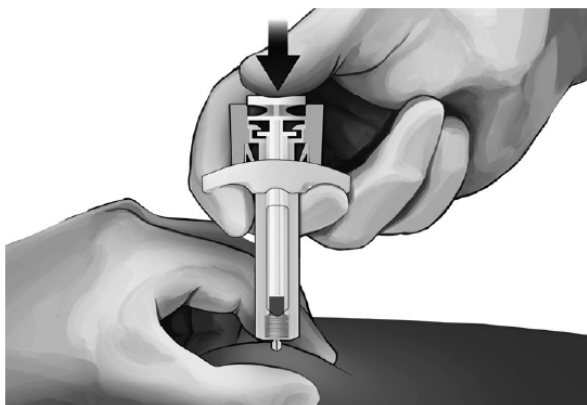
Joonis 4.

- Pigistage nahk süstekohas pöidla ja sõrme vahele, nagu joonisel näidatud (vt joonis 5).
- Hoidke turvasüstlit, nagu joonisel näidatud, ja sisestage nõel ligikaudu 90-kraadise nurga all nahavolti (vt joonis 5). Suruge nõel terves ulatuses naha sisse.



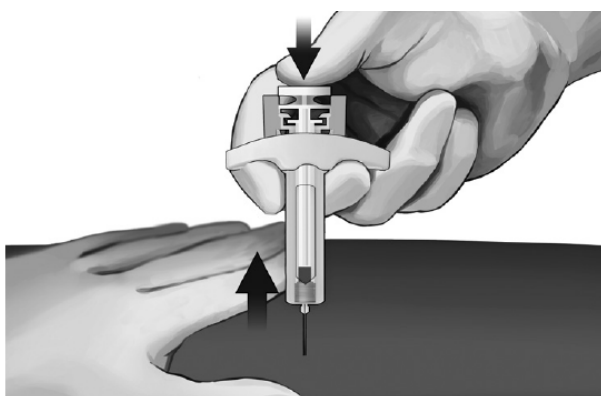
Joonis 5.

- Hoidke süstlit, nagu joonisel näidatud (vt joonis 6), ja vajutage kolb aeglaselt alla, kuni kolviots jõuab süstli kaitseriivideni ja kogu lahus on süstitud.



Joonis 6.

- Tõmmake nõel õrnalt nahast välja. Soovitatav on hoida kolbi täielikult allavajutatud asendis, kuni nõel on ettevaatlikult otse süstekohast välja tõmmatud (vt joonis 7).



Joonis 7.

- Niipea kui nõel on täielikult nahast välja tõmmatud, võtke põial aeglaselt kolvilt ära ja laske nõelakaitasel automaatselt katta kogu paljastatud nõel (vt joonis 8). Süstekohal võib olla väike kogus verd, vajaduse korral pühkige see vati või marliga ära.



Joonis 8.

4. Süstli kasutuselt kõrvaldamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.