

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Buvidal 8 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
Buvidal 16 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
Buvidal 24 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
Buvidal 32 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Buvidal 8 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 8 mg buprenorfina.

Buvidal 16 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 16 mg buprenorfina.

Buvidal 24 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 24 mg buprenorfina.

Buvidal 32 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 32 mg buprenorfina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jačine od 8 mg, 16 mg, 24 mg i 32 mg sadrže 95,7 mg alkohola (etanola) u jednom ml (10% w/w).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Žućkasta do žuta bistra tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje ovisnosti o opioidima u okviru medicinskog, socijalnog i psihološkog liječenja. Liječenje je namijenjeno za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina ili više.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjena lijeka Buvidal ograničena je na zdravstvene radnike. Liječenje mora započeti i nastaviti nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju ovisnosti o opioidima. Treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri propisivanju i izdavanju buprenorfina kao što su praćenja bolesnika kroz posjete uz klinički nadzor u skladu s bolesnikovim potrebama. Nije dopušteno izdavati lijek za primjenu u kući ili samostalnu primjenu od strane bolesnika.

Prije početka liječenja treba poduzeti mjere opreza

Kako bi se izbjeglo izazivanje simptoma ustezanja, liječenje lijekom Buvidal treba početi kod očitih objektivnih i jasnih znakova blagog do umjerenog ustezanja (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja, mora se utvrditi koja se vrsta opioida koristi (tj. kratkodjelujući ili dugodjelujući opioidi), vrijeme od zadnje uporabe opioida te stupanj ovisnosti o opioidima.

- Za bolesnike koji uzimaju heroin ili kratkodjelujuće opioide, početna doza lijeka Buvidal ne smije se davati dok nije proteklo najmanje 6 sati od zadnjeg uzimanja opioida od strane bolesnika.
- Za bolesnike koji uzimaju metadon, dozu metadona treba smanjiti na najviše 30 mg/dan prije početka terapije lijekom Buvidal, koji se ne smije davati dok nije proteklo najmanje 24 sata nakon što je bolesnik primio zadnju dozu metadona. Buvidal može izazvati simptome ustezanja u bolesnika koji su ovisni o metadonu.

Doziranje

Početak liječenja bolesnika koji prethodno nisu primali buprenorfín

Bolesnici koji prethodno nisu izloženi buprenorfínu trebaju dobiti sublingvalni buprenorfín u dozi od 4 mg i biti na promatranju jedan sat prije prve primjene lijeka Buvidal tjednim režimom liječenja, kako bi se potvrdilo podnošenje buprenorfína.

Preporučena početna doza lijeka Buvidal je 16 mg, s jednom ili dvije dodatne doze od 8 mg s razmakom od najmanje 1 dan, do ciljane doze od 24 mg ili 32 mg u prvom tjednu liječenja.

Preporučena doza za drugi tjedan liječenja je ukupna doza primjenjena tijekom tjedna uvođenja.

Liječenje lijekom Buvidal mjesecnim režimom liječenja može započeti nakon uvodnog liječenja lijekom Buvidal tjednim režimom liječenja, u skladu s konverzijom doze u Tablici 1 i nakon što su bolesnici stabilizirani na tjednom liječenju (četiri tjedna ili više, kad je to praktično).

Prelazak sa sublingvalnog buprenorfína na Buvidal

Bolesnici koji se liječe sublingvalnim buprenorfínom mogu izravno prijeći na tjedni ili mjesecni režim liječenja lijekom Buvidal, počevši sljedeći dan nakon zadnje terapijske doze sublingvalnog buprenorfína, u skladu s preporukama za doziranje navedenima u Tablici 1. Preporuča se pomnije nadzirati bolesnike u razdoblju doziranja nakon prelaska.

Tablica 1. Konvencionalne dnevne terapijske doze sublingvalnog buprenorfína i preporučene odgovarajuće tjedne i mjesecne doze lijeka Buvidal		
Dnevna doza sublingvalnog buprenorfína	Tjedna doza lijeka Buvidal	Mjesecna doza lijeka Buvidal
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg		160 mg

Bolesnici mogu prijeći sa sublingvalnog buprenorfína od 26-32 mg izravno na mjesecni režim liječenja lijekom Buvidal od 160 mg uz pomno praćenje tijekom razdoblja doziranja nakon prelaska.

Doza buprenorfína izražena u mg može se razlikovati od jednog do drugog sublingvalnog lijeka, što treba uzeti u obzir kod svakog proizvoda. Farmakokinetička svojstva lijeka Buvidal opisana su u dijelu 5.2.

Terapija održavanja i prilagodbe doze

Buvidal se može primjenjivati jednom tjedno ili jednom mjesecno. Doze se mogu povećavati ili smanjivati, a bolesnici mogu prelaziti s tjednih na mjesecne primjene lijeka i obrnuto u skladu s

osobnim potrebama i kliničkoj prosudbi ordinirajućeg liječnika, prema preporukama iz Tablice 1. Možda će biti potrebno pomnije praćenje bolesnika nakon prelaska. Procjena dugoročnog liječenja temelji se na podacima prikupljenima tijekom 48 tjedana.

Dodatne doze

Kod nezakazanog posjeta između redovnih tjednih i mjesecnih doza može se primijeniti najviše jedna dodatna doza lijeka Buvidal od 8 mg, na osnovi individualnih privremenih potreba bolesnika. Najviša tjedna doza u bolesnika koji su na tjednom režimu liječenja lijekom Buvidal je 32 mg s dodatnom dozom od 8 mg. Najviša mjesecna doza za bolesnike koji su na mjesecnom režimu liječenja lijekom Buvidal je 160 mg.

Propuštene doze

Kako bi se izbjeglo propuštanje doza, tjedna doza može se primijeniti do 2 dana prije ili nakon predviđene tjedne vremenske točke primjene, a mjesecna doza se može primijeniti do 1 tjedan prije ili nakon predviđene mjesecne vremenske točke primjene.

Ako se doza propusti, sljedeću dozu treba dati što je prije praktično izvedivo.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Buvidal potrebno je s bolesnikom dogоворити ciljeve liječenja. Ako je liječenje lijekom Buvidal prekinuto, potrebno je uzeti u obzir njegova svojstva produljenog oslobađanja i može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.4). Ako bolesnik prelazi na liječenja sublingvalnim buprenorfinom, to treba učiniti tjedan dana nakon zadnje tjedne doze ili mjesec dana nakon zadnje mjesecne doze lijeka Buvidal, u skladu s preporukama iz Tablice 1.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina u bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Općenito, preporučeno doziranje za starije bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom je isto kao i za mlađe odrasle bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, kako je u starijih bolesnika moguća smanjena bubrežna/jetrena funkcija, može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti u nastavku).

Oštećenje funkcije jetre

Buprenorfin treba oprezno primjenjivati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena buprenorfina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Promjena doze buprenorfina nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijskijska populacija

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina u djece i adolescenata mlađih od 16 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 4.4). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Buvidal je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Treba ga ubrizgati polako i do kraja u potkožno tkivo na jednom od više mogućih područja za primjenu (stražnjica, bedro, trbuš ili nadlaktica), pod uvjetom da ima dovoljno potkožnog tkiva. Svako područje može imati više mjesta za ubrizgavanje. Mjesta za ubrizgavanje treba mijenjati i kod tjednih i kod mjesecnih injekcija. Mora proći najmanje 8 tjedana prije ponovnog ubrizgavanja tjedne doze u prethodno korišteno mjesto ubrizgavanja. Nema

kliničkih podataka koji bi podržali ponovno injektiranje mjesecne doze u isto mjesto. Nije vjerojatno da to predstavlja sigurnosni problem. Odluka o ponovnom injektiranju u isto mjesto mora se donijeti uz kliničku procjenu nadležnog liječnika. Primjenjena doza mora se dati jednom injekcijom i ne dijeliti na više primjena. Doza se ne smije davati u krvne žile (intravenski), intramuskularno ni intradermalno (u kožu) (vidjeti dio 4.4). Za upute za primjenu vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Teška respiratorna insuficijencija

Teško oštećenje funkcije jetre

Akutni alkoholizam ili *delirium tremens*

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena

Treba izbjegavati nehotično ubrizgavanje lijeka Buvidal. Doza se ne smije davati u krvne žile (intravenski), intramuskularno ni intradermalno.

Ubrizgavanje lijeka u krvnu žilu, poput intravenske injekcije, može predstavljati rizik od ozbiljnog oštećenja jer Buvidal u kontaktu s tjelesnim tekućinama tvori krutu masu, koja bi mogla uzrokovati ozljedu krvnih žila, začepljenje ili tromboembolijske događaje.

Kako bi se minimizirala opasnost od pogrešne primjene, zlouporabe i prosljeđivanja lijeka u nedopuštene svrhe, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri propisivanju i izdavanju buprenorfina. Zdravstveni radnici trebaju primijeniti Buvidal izravno bolesniku. Nije dopušteno izdavati lijek za primjenu u kući ili samostalnu primjenu od strane bolesnika. Tijekom cijelog liječenja potrebno je paziti na svaki pokušaj uklanjanja depoa lijeka.

Svojstva produljenog otpuštanja

Svojstva produljenog otpuštanja lijeka treba uzeti u obzir tijekom liječenja, uključujući uvođenje i prekid uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.2). Posebno treba nadzirati bolesnike koji istodobno uzimaju druge lijekove i/ili imaju druge bolesti, zbog mogućih znakova i simptoma toksičnosti, predoziranja ili ustezanja, uzrokovanih povišenim ili sniženim razinama buprenorfina (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Respiratorna depresija

Kod liječenja buprenorfinom prijavljeni su smrtni slučajevi zbog respiratorne depresije, osobito u bolesnika kod kojih se buprenorfin primjenjivao u kombinaciji s benzodiazepinima (vidjeti dio 4.5) ili kad se buprenorfin nije primjenjivao u skladu s propisanim uputama. Smrtni slučajevi također su prijavljeni vezano uz istodobnu primjenu buprenorfina i drugih depresora poput alkohola, gabapentinoida (poput pregabalina i gabapentina) (vidjeti dio 4.5) ili drugih opioida.

Buprenorfin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s respiratornom insuficijencijom (npr. kronična opstruktivna bolest pluća, astma, plućno srce, smanjena respiratorna rezerva, hipoksija, hiperkapnija, prethodno postojeća respiratorna depresija ili kifoskolioza).

Buprenorfin u djece i osoba koje nisu ovisne o opioidima može, u slučaju nehotične ili hotimične primjene, uzrokovati tešku, potencijalno smrtonosnu respiratornu depresiju.

Depresija središnjeg živčanog sustava

Buprenorfin može uzrokovati pospanost, osobito ako se uzme zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava (kao što su benzodiazepini, trankvilizatori, sedativi, gabapentinoidi ili hipnotici) (vidjeti dio 4.5 i 4.7).

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Buprenorfín je parcijalni agonist μ (mi)-opioidnih receptora i kronična primjena može dovesti do ovisnosti o opioidima.

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (*engl. opioid use disorder, OUD*) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je buprenorfín. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena buprenorfina mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Prije početka liječenja buprenorfínom i tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka Buvidal i drugih serotonergičkih lijekova, kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi, može dovesti do serotoninskog sindroma koji je stanje opasno po život (vidjeti dio 4.5.). Ako je klinički opravданo istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava. Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Hepatitis i jetreni događaji

Prije početka terapije preporučuje se napraviti i dokumentirati osnovne pretrage funkcije jetre i status virusnog hepatitisa. U bolesnika koji su pozitivni na virusni hepatitis, istodobno primaju druge lijekove (vidjeti dio 4.5) i/ili onih s postojećim poremećajem funkcije jetre postoji veći rizik od oštećenja jetre. Preporučuje se redovito praćenje funkcije jetre.

Slučajevi aktunog oštećenja jetre prijavljeni su vezano uz primjenu lijekova koji sadrže buprenorfín u bolesnika ovisnih o opioidima u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Poremećaji su se kretali u rasponu od prolaznih asimptomatskih povišenja jetrenih transaminaza do pojedinačnih izvješća o slučajevima citolitičkog hepatitisa, zatajenja jetre, nekroze jetre, hepatorenalnog sindroma, hepatalne encefalopatije i smrti. U mnogim slučajevima prisutnost postojećih abnormalnosti jetrenih enzima, genetskih bolesti, infekcije virusom hepatitisa B ili C, alkoholizma, anoreksije, uz istodobnu primjenu drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova i aktualna intravenska uporaba sredstava ovisnosti mogli su prouzročiti ove poremećaje ili im doprinijeti. Spomenuti čimbenici moraju se uzeti u obzir prije propisivanja buprenorfina, kao i tijekom samog liječenja. Kada se sumnja na jetreni događaj, potrebne su daljnje biološke i etiološke procjene. Ovisno o nalazima, davanje lijeka Buvidal se može prekinuti. Može biti potrebno praćenje i nakon razdoblja tjednog i mjesecnog liječenja. Ako se nastavi s liječenjem, treba pomno pratiti funkciju jetre.

Izazivanje sindroma ustezanja od opioida

Pri započinjanju terapije buprenorfinom, treba biti svjestan parcijalnog agonističkog profila buprenorfina. Lijekovi koji sadrže buprenorfin doveli su do izazivanja simptoma ustezanja u bolesnika ovisnih o opioidima, kada su se primjenjivali prije povlačenja agonističkih učinaka nedavnog uzimanja ili zlouporabe opioida. Kako bi se izbjeglo izazivanje sindroma ustezanja, uvodenje buprenorfina treba poduzeti nakon očitih, objektivnih, blagih do umjerenih znakova i simptoma ustezanja lijeka (vidjeti dio 4.2).

Prekid liječenja može uzrokovati sindrom ustezanja s odgođenim nastupom.

Oštećenje funkcije jetre

Buprenorfin se opsežno metabolizira u jetri. Bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba pratiti zbog znakova i simptoma izazvanih ustezanjem od opioida, toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenim razinama buprenorfina. Buprenorfin treba oprezno primjenjivati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Jetrenu funkciju tijekom liječenja treba redovito pratiti. Primjena buprenorfina kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika sa zatajenjem bubrega nakupljaju se metaboliti buprenorfina. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Produljenje QT intervala

Treba postupati oprezno kod paralelne primjene lijeka Buvidal s ostalim lijekovima koji produljuju QT interval i u bolesnika s anamnezom sindroma dugog QT intervala ili drugih čimbenika rizika za produljenje QT intervala.

Liječenje akutne боли

Za liječenje akutne боли tijekom kontinuirane primjene lijeka Buvidal, može biti potrebna kombinirana primjena opioida s visokim afinitetom za μ (mi)-opioidne receptore (primjerice fentanil), neopioidnih analgetika i lokalne anestezije. Titracija oralnog ili intravenskog kratkodjelućeg opioidnog analgetika (morfina s trenutnim oslobođanjem, oksikodona ili fentanila) do željenog analgetskog učinka u bolesnika liječenih lijekom Buvidal, može zahtijevati više doze. Bolesnike treba pratiti tijekom liječenja.

Primjena u djece i adolescenata

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina u djece mlađe od 16 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2). S obzirom na ograničene podatke u adolescenata (u dobi od 16 ili 17 godina), bolesnici ove dobne skupine trebaju se pažljivo pratiti tijekom liječenja.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opijadi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA, koji je ovisan o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Učinci vezani uz skupinu kojoj lijek pripada

Opijadi mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju.

Opioidi mogu povećati tlak cerebrospinalne tekućine, što može uzrokovati napadaje. Stoga je opioide potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s ozljedom glave, intrakranijalnim lezijama i drugim okolnostima u kojima bi cerebrospinalni tlak mogao biti povišen ili u bolesnika s napadajima u anamnezi.

Opioide je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s hipotenzijom, hipertrofijom prostate ili stenozom uretre.

Mioza potaknuta opioidima, promjene u razini svijesti ili promjene u percepciji боли као simptomi болести могу utjecati na procjenu bolesnika ili otežati dijagnozu ili prikriti klinički tijek istodobno prisutne болести.

Opioide je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s miksedemom, hipotireoidizmom ili insuficijencijom adrenalnog korteksa (npr. Addisonova болест).

Opioidi povećavaju intrakoledohalni tlak i stoga ih je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s disfunkcijom biljarnog trakta.

Lateks

U formulaciji заštitnog poklopca igle ne koriste se prirodna guma ili lateks. Međutim, ne može se isključiti prisutnost u zanemarivim tragovima te stoga postoji potencijalni rizik od alergijskih reakcija u osoba osjetljivih na lateks koji se ne može u potpunosti odbaciti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Buprenorfin treba koristiti uz oprez kod istodobne primjene s:

- naltreksonom i nalmefenom: Oni su antagonisti opioida koji mogu blokirati farmakološke učinke buprenorfina. Za bolesnike ovisne o opioidima koji trenutno primaju terapiju buprenorfinom, naltrekson može izazvati iznenadan nastup produljenih i intenzivnih simptoma ustezanja opioida. U bolesnika koji trenutno primaju terapiju naltreksonom, naltrekson može blokirati ciljane terapijske učinke buprenorfina.
- alkoholnim pićima ili lijekovima koji sadrže alkohol jer alkohol pojačava sedativni učinak buprenorfina (vidjeti dio 4.7).
- benzodiazepinima: Ova kombinacija može dovesti do smrti zbog respiratorne depresije središnjeg podrijetla. Stoga se doze moraju pažljivo nadzirati i ta se kombinacija lijekova mora izbjegavati u slučajevima u kojima postoji rizik od zlouporabe. Bolesnike treba upozoriti da je iznimno opasno samoprimjenjivati nepropisane benzodiazepine tijekom uzimanja ovog lijeka, a također ih treba upozoriti da uzimaju benzodiazepine zajedno s ovim lijekom isključivo prema uputama njihovog liječnika (vidjeti dio 4.4).
- gabapentinoidima: Istodobna primjena lijeka Buvidal s gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti. Stoga se doze moraju pažljivo nadzirati i ta se kombinacija lijekova mora izbjegavati u slučajevima u kojima postoji rizik od zlouporabe. Bolesnike treba upozoriti da gabapentione koriste istodobno s ovim lijekom samo prema uputama svojeg liječnika (vidjeti dio 4.4).
- serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi zbog povećanja rizika od serotoninског sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4).
- drugim supresorima središnjeg živčanog sustava: Drugi derivati opioida (npr. metadon, analgetici i antitusici), određeni antidepresivi, sedativni antagonisti H₁-receptora, barbiturati, drugi anksiolitici koji nisu benzodiazepini, antipsihotici, klonidin i slične tvari. Ove

kombinacije povećavaju depresiju središnjeg živčanog sustava. Smanjena razina pažnje može povećavati rizik pri upravljanju vozilima i strojevima (vidjeti dio 4.7).

- opioidnim analgeticima: Dostatnu analgeziju možda će biti teško postići kada se puni agonist opioida primjenjuje u bolesnika koji primaju buprenorfin. Također, postoji mogućnost predoziranja punim agonistom, naročito kad se pokušavaju nadići učinci buprenorfina koji je parcijalni agonist ili kad su razine buprenorfina u plazmi u opadanju (vidjeti dio 4.4)
- Buprenorfin se metabolizira u norbuprenorfin primarno pomoću CYP3A4. Interakcija s istodobno primjenjivanim induktorima ili inhibitorima utvrđena je u ispitivanjima u kojima se koristi transmukozni i transdermalni buprenorfin. Buprenorfin se također metabolizira u buprenorfin-3β-glukuronid pomoću UGT1A1.
 - Inhibitori CYP3A4 mogu inhibirati metabolizam buprenorfina što rezultira povećanim vrijednostima za C_{max} i AUC buprenorfina i norbuprenorfina: Buvidal zaobilazi metabolizam prvog prolaska kroz jetru i očekuje se slabiji učinak inhibitora CYP3A4 (npr. inhibitora proteaze poput ritonavira, nelfinavira ili indinavira ili azolnih antimikotika poput ketokonazola ili itrakonazola, ili makrolidnih antibiotika) na metabolizam buprenorfina kod istodobne primjene s lijekom Buvidal u usporedbi s istodobnom primjenom sa sublingvalnim buprenorfinom. Kod prelaska sa sublingvalnog buprenorfina na Buvidal, može biti potrebno pratiti bolesnike kako bi se osiguralo da su razine buprenorfina u plazmi odgovarajuće. Bolesnici koji već primaju Buvidal i počinju liječenje inhibitorima CYP3A4 trebaju se liječiti tjednim dozama lijeka Buvidal i nadzirati zbog znakova i simptoma prekomjernih doza. Za razliku od toga, ako bolesnik koji istodobno prima terapiju lijekom Buvidal i inhibitorom CYP3A4 prekine liječenje inhibitorom CYP3A4, treba ga nadzirati za simptome ustezanja (vidjeti dio 4.4).
 - induktori CYP3A4 mogu inducirati metabolizam buprenorfina što rezultira smanjenjem razina buprenorfina. Buvidal zaobilazi metabolizam prvog prolaska kroz jetru i očekuje se slabiji učinak induktora CYP3A4 (npr. fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina ili rifampicina) na metabolizam buprenorfina kod istodobne primjene s lijekom Buvidal u usporedbi s istodobnom primjenom sa sublingvalnim buprenorfinom. Kod prelaska sa sublingvalnog buprenorfina na Buvidal, bolesnike može biti potrebno pratiti kako bi se osiguralo da su razine buprenorfina u plazmi odgovarajuće. Bolesnici koji već primaju Buvidal i počinju liječenje induktorima CYP3A4 trebaju se liječiti tjednim dozama lijeka Buvidal i nadzirati zbog znakova i simptoma ustezanja. Za razliku od toga, ako bolesnik koji istodobno prima terapiju lijekom Buvidal i induktorom CYP3A4 prekine liječenje induktorom CYP3A4, treba ga nadzirati za simptome predoziranja.
 - Inhibitori UGT1A1 mogu utjecati na sistemsko izlaganje buprenorfina.
- inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI): Na osnovi iskustva s morfinom, moguće je pojačanje učinaka opioda.
- istodobna primjena buprenorfina s antikolinergicima ili lijekovima s antikolinergičkom aktivnosti (npr. triciklički antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, miorelaksansi, antiparkinsonici) može dovesti do pojačanih antikolinergičkih nuspojava.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili postoje ograničeni podaci o primjeni buprenorfina u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Buprenorfin se za vrijeme trudnoće smije koristiti samo ako potencijalna korist nadmašuje potencijalnu opasnost za fetus.

Pred kraj trudnoće, buprenorfin može izazvati respiratornu depresiju u novorođenčeta, čak i nakon kratkog razdoblja primjene. Dugoročna primjena u zadnjem tromjesečju trudnoće može izazvati sindrom ustezanja u novorođenčeta (npr. hipertoniju, neonatalni tremor, neonatalnu agitaciju, mioklonus ili konvulzije). Sindrom se obično pojavljuje nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja.

Zbog dugog poluvijeka buprenorfina, potrebno je razmotriti praćenje novorođenčeta tijekom prvih nekoliko dana života, a radi sprječavanja rizika od respiratorne depresije ili sindroma ustezanja u novorođenčeta.

Dojenje

Buprenorfin i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko i Buvidal tijekom dojenja treba koristiti oprezno.

Plodnost

Nema podataka o učincima buprenorfina na plodnost ljudi ili su ograničeni. Učinak buprenorfina na plodnost u životinja nije zabilježen (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Buprenorfin malo do umjerenog utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kad se primjenjuje u bolesnika ovisnih o opioidima. Buprenorfin može izazvati omamljenos, omaglicu ili umanjiti sposobnost razmišljanja, osobito tijekom početka liječenja i prilagodbe doze. Ako se uzima zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava, učinak će vjerojatno biti naglašeniji (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Bolesnika treba upozoriti da ne vozi ili upravlja opasnim strojevima dok uzima ovaj lijek sve dok se ne sazna kako lijek utječe na bolesnika. Zdravstveni radnik koji liječi bolesnika mora dati individualne preporuke svakom bolesniku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane reakcije na buprenorfin su glavobolja, mučnina, hiperhidroza, nesanica, sindrom ustezanja lijeka i bolovi.

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave koje su prijavljene za buprenorfin, uključujući Buvidal. Korišteni su sljedeći termini i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave navedene prema organskom sustavu				
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Infekcija Influenca Faringitis Rinitis	Celulitis na mjestu primjene injekcije	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Limfadenopatija		
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit		
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Anksioznost Agitacija Depresija Hostilnost		Halucinacije Euforično raspoloženje

Tablica 2. Nuspojave navedene prema organskom sustavu				
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
		Nervoza Abnormalno razmišljanje Paranoja Ovisnost o lijekovima		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Somnolencija Vrtoglavica Migrena Parestezija Sinkopa Tremor Hipertonija Poremećaji govora		
Poremećaji oka		Poremećaj suzenja Midrijaza Mioza		
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica	
Srčani poremećaji		Palpitacije		
Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija Hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Kašalj Dispneja Zijevanje Astma Bronhitis		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Konstipacija Povraćanje Bol u abdomenu Flatulencija Dispepsija Suha usta Proljev Poremećaji probavnog sustava		
Poremećaji jetre i žuči			Povišena alanin aminotransferaza Povišena aspartat aminotransferaza Povišeni jetreni enzimi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus Urtikarija	Makularni osip	Eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija Bol u ledima Mijalgija Spazam mišića Bol u vratu Bol u kostima		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Retencija mokraće
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Dismenoreja		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Hiperhidroza Sindrom ustezanja lijeka	Bol na mjestu primjene injekcije	Upala na mjestu primjene injekcije	Apsces na mjestu primjene injekcije

Tablica 2. Nuspojave navedene prema organskom sustavu				
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
	Bol	Svrbež na mjestu primjene injekcije Eritem na mjestu primjene injekcije Oticanje na mjestu primjene injekcije Reakcija na mjestu primjene injekcije Otvrdnuće mesta primjene injekcije Nakupine tkiva na mjestu primjene injekcije Periferni edem Astenija Malaksalost Pireksija Zimica Neonatalni sindrom ustezanja Bol u prsištu	Modrica na mjestu primjene injekcije Urtikarija na mjestu primjene injekcije	Ulceracija na mjestu primjene injekcije Nekroza na mjestu primjene injekcije
Pretrage		Odstupanja u rezultatima pretraga funkcije jetre		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Proceduralna vrtoglavica	

Opis odabralih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U dvostruko slijepom ispitivanju faze III, u kojem se ispitivala djelotvornost, zabilježene su nuspojave vezane uz mjesto primjene injekcije u 36 (16,9%) od 213 bolesnika (5% primijenjenih injekcija) u skupini liječenih lijekom Buvidal. Najčešće nuspojave bile su bol na mjestu primjene injekcije (8,9%), svrbež na mjestu primjene injekcije (6,1%) i eritem na mjestu primjene injekcije (4,7%). Sve reakcije na mjestu primjene injekcije bile su blagog ili umjerenog intenziteta i većina slučajeva bila je prolaznog karaktera.

Nuspojave na mjestu primjene koje uključuju apses, ulceraciju i nekrozu na mjestu primjene injekcije prijavljene su u razdoblju nakon stavljanja lijeka Buvidal u promet.

Ovisnost o lijeku

Ponavljanja primjena buprenorfina može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Respiratorna depresija kao rezultat depresije središnjeg živčanog sustava je glavni simptom zbog kojeg je potrebna intervencija u slučaju predoziranja buprenorfinom, jer može dovesti do respiratornog aresta i smrti. Preliminarni simptomi predoziranja također mogu uključivati prekomjerno znojenje, somnolenciju, ambliopiju, miozu, hipotenziju, mučninu, povraćanje i/ili poremećaje govora.

Terapija

Potrebno je primijeniti opće suportivne mjere, uključujući strogu kontrolu respiratornog i kardijalnog statusa bolesnika. Treba provesti simptomatsko liječenje respiratorne depresije u skladu sa standardnim mjerama intenzivne skrbi. Mora se osigurati prohodnost dišnih puteva te assistirana ili kontrolirana ventilacija. Bolesnika treba premjestiti u uvjete gdje postoji kompletna oprema za oživljavanje. Ako bolesnik povraca, treba primijeniti mjere za sprječavanje aspiracije. Preporučuje se uporaba antagonist-a opioida (tj. naloksona), usprkos skromnom učinku koji taj antagonist može imati u otklanjanju respiratornih simptoma buprenorfina, u usporedbi s njegovim učincima na pune agoniste opioida.

Dugo djelovanje buprenorfina i produljeno oslobađanje iz lijeka Buvidal, treba uzeti u obzir pri određivanju trajanja terapije potrebne za uklanjanje učinaka predoziranja (vidjeti dio 4.4). Eliminacija naloksona može biti brža od eliminacije buprenorfina, omogućujući vraćanje prethodno kontroliranih simptoma predoziranja buprenorfinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav, lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima, ATK oznaka: N07BC01

Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je parcijalni agonist/antagonist opioida koji se veže za μ (mi) i κ (kapa) opioidne receptore u mozgu. Njegova aktivnost u održavanju liječenja ovisnosti o opioidima pripisuje se njegovom svojstvu sporo reverzibilnog vezanja na μ -opiodne receptore koje bi, tijekom duljeg razdoblja, moglo minimalizirati potrebu ovisnika za nedopuštenim opioidima.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima u bolesnika ovisnih o opioidima primijećeni su „učinci plafona“ za opioidne agoniste.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Buvidal u liječenju ovisnosti o opioidima utvrđeni su u randomiziranom, dvostruko slijepom i s dvostrukim placebom, pivotalnom kliničkom ispitivanju faze III s aktivnom kontrolom i fleksibilnom dozom, u bolesnika s umjerenom do teškom ovisnošću o opioidima. U ovom ispitivanju randomizirano je 428 bolesnika u jednu od dvije skupine liječenja. Bolesnici u skupini koja je primala Buvidal ($n = 213$) primali su injekcije tjedno (16 mg do 32 mg) tijekom prvih 12 tjedana, a zatim mjesечно (64 mg do 160 mg) tijekom zadnjih 12 tjedana te dnevne doze sublingvalnih tableta placebo tijekom cijelog razdoblja liječenja. Bolesnici u skupini koja je primala sublingvalni buprenorfin/nalokson ($n = 215$), primali su injekcije placebo tjedno tijekom prvih 12 tjedana, a potom mjesecnu injekciju placebo tijekom zadnjih 12 tjedana i sublingvalne tablete buprenorfina/naloksona svaki dan tijekom cijelog razdoblja liječenja (8 mg do 24 mg tijekom prvih 12 tjedana, a 8 mg do 32 mg tijekom zadnjih 12 tjedana). Tijekom zadnjih 12 tjedana s mjesечnim

injekcijama, bolesnici u obje skupine mogli su po potrebi primiti jednom mjesecno dodatnu tjednu dozu lijeka Buvidal. Bolesnici su obavili 12 tjednih posjeta tijekom prvih 12 tjedana i 6 posjeta tijekom zadnjih 12 tjedana (3 zakazana mjesecna posjeta i 3 nasumična posjeta za toksikologiju urina). Kod svakog posjeta procijenjene su mjere ishoda za učinkovitost i sigurnost.

Od 428 randomiziranih bolesnika, 69,0% (147/213) u skupini liječenoj lijekom Buvidal i 72,6% (156/215) bolesnika u skupini liječenoj sublingvalnim buprenorfinom/naloksonom, završilo je 24-tjedno razdoblje liječenja.

Ispitivanje je zadovoljilo primarnu mjeru ishoda – neinferiornost u srednjoj vrijednosti postotka uzoraka urina koji su bili negativni na nedopuštene opioide od 1. do 24. tjedna liječenja za skupinu liječenja lijekom Buvidal, u usporedbi sa skupinom koja je primała sublingvalni buprenorfin/nalokson (Tablica 3).

Superiornost lijeka Buvidal naspram sublingvalnog buprenorfina/naloksona je pokazana (unaprijed određen redoslijed testova) za kumulativnu funkciju distribucije sekundarne mjeru ishoda (engl. *cumulative distribution function*, CDF) - postotka uzoraka urina koji su negativni na opioide u 4. do 24. tjednu liječenja (Tablica 3).

Tablica 3. Varijable djelotvornosti u pivotalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III s dvostrukim placebom i aktivnim komparatorom te fleksibilnom dozom u bolesnika s umjerenom do teškom ovisnošću o opioidima					
Varijabla djelotvornosti	Statistika	Buvidal	SL BPN/NX	Razlika u liječenju (%)^a (95 % CI)	p-vrijednost
Postotak uzoraka urina koji su negativni na nedopuštene opioide	N	213	215		
	Srednja vrijednost LS metodom (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95% CI	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
CDF postotka uzoraka urina koji su negativni na nedopuštene opioide od 4. - 24. tjedna	N	213	215		
	Srednja vrijednost	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kumulativna funkcija distribucije, CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti, LS (engl. *least squares*) = najmanji kvadrati; SE (engl. *standard error*) = standardna greška, SL BPN/NX = sublingvalni buprenorfin/nalokson

^a Razlika = Buvidal - SL BPN/NX.

^b p-vrijednost bila je za superiornost

Provedeno je dugoročno, otvoreno ispitivanje faze III s fleksibilnim doziranjem primjenom tjednog i mjesecnog režima liječenja lijekom Buvidal tijekom 48 tjedana. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 227 bolesnika s umjerenom do teškom ovisnošću o opioidima, od čega je 190 bolesnika prešlo sa sublingvalnog buprenorfina (sa ili bez naloksona), a 37 bolesnika je prvi put liječeno buprenorfinom. Tijekom 48-tjednog razdoblja liječenja, bolesnici su mogli prelaziti s tjednih na mjesecne injekcije lijeka Buvidal i obrnuto te prelaziti s jedne na drugu dozu (8 mg do 32 mg lijeka Buvidal tjedno i 64 mg do 160 mg lijeka Buvidal mjesecno), prema kliničkoj prosudbi liječnika.

Za bolesnike koji su prešli sa sublingvalnog buprenorfina, postotak bolesnika s negativnim nalazom uzoraka mokraće na nedopuštene opioide bio je 78,8% u početnoj točki, a 84,0% na kraju 48-tjednog razdoblja liječenja. Za bolesnike koji su po prvi put liječeni, postotak bolesnika s negativnim nalazom uzoraka mokraće na nedopuštene opioide bio je 0,0% u početnoj točki, a 63,0% na kraju 48-tjednog razdoblja liječenja. Ukupno 156 bolesnika (68,7%) je završilo 48-tjedno razdoblje liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tjedni režim liječenja lijekom Buvidal

Apsorpcija

Nakon injekcije se koncentracija buprenorfina u plazmi povećava, a medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (t_{max}) iznosi oko 24 sata. Buvidal ima potpunu apsolutnu bioraspoloživost. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postiže se kod četvrte tjedne doze.

Povećanja izloženosti razmjerne dozi zabilježena su za doze u rasponu od 8 mg do 32 mg.

Distribucija

Prividni volumen distribucije buprenorfina je oko 1 900 litara. Postotak vezanja buprenorfina za proteine iznosi oko 96%. Primarno se veže za alfa i beta globulin.

Biotransformacija i eliminacija

Buprenorfin se oksidativno metabolizira 14-N-dealkiliranjem na N-dezalkilbuprenorfin (poznat i pod nazivom norbuprenorfin) putem citokroma P450 CYP3A4 i glukurokonjugacijom ishodišne molekule i dealkiliranog metabolita. Norbuprenorfin je μ -opioidni agonist sa slabom intrinzičkom aktivnošću.

Potkožna primjena lijeka Buvidal uzrokuje značajno niže koncentracije metabolita norbuprenorfina u plazmi u usporedbi sa sublingvalnom primjenom buprenorfina zbog zaobilazeњa metabolizma prvog prolaza.

Eliminacija buprenorfina iz lijeka Buvidal ograničena je stopom otpuštanja s terminalnim poluvijekom u rasponu od 3 do 5 dana.

Buprenorfin se primarno eliminira stolicom, putem biljarne ekskrecije glukurokonjugiranih metabolita (70 %), dok se ostatak eliminira urinom. Ukupni klirens buprenorfina je približno 68 l/h.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dostupnih podataka o farmakokineticu u starijih bolesnika (>65 godina).

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija putem bubrega ima relativno malu ulogu ($\approx 30\%$) u ukupnom klirensu buprenorfina. Nije potrebna prilagodba doze vezano uz funkciju bubrega, ali se preporučuje oprez kod doziranja u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Tablica 4 sažeto prikazuje rezultate kliničkog ispitivanja u kojem se određivala izloženost nakon primjene sublingvalne tablete buprenorfina/naloksona od 2,0/0,5 mg u zdravih ispitanika i ispitanika s različitim stupnjem oštećenja funkcije jetre.

Tablica 4. Učinak oštećenja funkcije jetre (promjena se odnosi na zdrave ispitanike) na farmakokinetičke parametre buprenorfina nakon sublingvalne primjene buprenorfina/naloksona (2,0/0,5 mg) u zdravih ispitanika i u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre			
Farmakokinetički parametar	blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupanj A) (n=9)	umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupanj B) (n=8)	teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupanj C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	povećanje od 1,2 puta	povećanje od 1,1 puta	povećanje od 1,7 puta
AUC _{last}	Slično kontrolnoj skupini	povećanje od 1,6 puta	povećanje od 2,8 puta

Općenito se izloženost buprenorfinu u plazmi povećala za oko 3 puta u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za pedijatrijsku populaciju (mlađi od 18 godina). Simulirani podaci o izloženosti buprenorfinu u adolescenata u dobi od 16 godina pokazali su niže vrijednosti C_{max} i AUC-a u usporedbi s uočenim vrijednostima u odraslih za tjednu i mjesecnu dozu lijeka Buvidal.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost buprenorfina utvrđena je u miševa i štakora nakon peroralne i parenteralne (intravenske, intraperitonealne) primjene. Nuspojave su se temeljile na poznatoj farmakološkoj aktivnosti burpenorfina.

Buprenorfin je pokazao nisku tkivnu i biokemijsku toksičnost kada su psima pasmine bigl tijekom jednog mjeseca davane potkožne injekcije, rezus majmunima peroralne doze tijekom jednog mjeseca, a štakorima i pavijanima intramuskularne doze tijekom šest mjeseci.

U ispitivanjima teratogenih učinaka i reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića kod intramuskularne primjene, zaključeno je da buprenorfin nije embriotoksičan ni teratogen i da nema značajnih učinaka na potencijal odbijanja mladunčadi od sisanja. U štakora nije bilo nuspojava vezanih uz plodnost, a koje bi utjecale na opću reproduktivnu funkciju.

Ispitivanja kronične toksičnosti farmaceutskog nosača (vehikl) korištenog za Buvidal, provedena u štakora i psa, nisu otkrila posebnu opasnost za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sojin fosfatidilkolin
Gliceroldioleat
Etanol dehidrirani

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od 1 ml (staklena, tip I) s čepom klipa (brombutilna guma obložena fluoropolimerom) s iglom (1/2 inča, 23 G, 12 mm) i zaštitni poklopac za iglu (stiren-butadien guma). Napunjena štrcaljka ugrađena je u sigurnosni uredaj za zaštitu od uboda iglom nakon primjene injekcije. Zaštitni poklopac igle sigurnosne štrcaljke može sadržavati lateks gumu.

Veličine pakiranja

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku s čepom klipa, iglu, zaštitni poklopac za iglu, sigurnosni uredaj i 1 klip.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Važne informacije

- Lijek treba primijeniti u potkožno tkivo.
- Mora se izbjegavati intravaskularna, intramuskularna i intradermalna primjena.
- Ne smije se koristiti ako je sigurnosna štrcaljka slomljena ili je pakiranje oštećeno.
- Zaštitni poklopac igle može sadržavati lateks guma koja može uzrokovati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.
- Pažljivo rukovati sigurnosnom štrcaljkom kako biste izbjegli ubod iglom. Sigurnosna štrcaljka sadrži sigurnosni uredaj za zaštitu igle koji će se aktivirati na kraju ubrizgavanja. Ne skidati zaštitni poklopac igle sa sigurnosne štrcaljke dok niste spremni za ubrizgavanje. Nakon skidanja poklopca nikad nemojte pokušavati vratiti poklopac na iglu.
- Bacite upotrijebljenu sigurnosnu štrcaljku neposredno nakon uporabe. Nemojte ponovno koristiti upotrijebljenu sigurnosnu štrcaljku.

Za potpune upute za uporabu vidjeti uputu o lijeku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Švedska
medicalinfo@camurus.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Buvidal otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem (za tjednu primjenu)
EU/1/18/1336/001 [8 mg buprenorfina/0,16 ml]
EU/1/18/1336/002 [16 mg buprenorfina/0,32 ml]
EU/1/18/1336/003 [24 mg buprenorfina 0,48 ml]
EU/1/18/1336/004 [32 mg buprenorfina/0,64 ml]

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. studenog 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Buvidal 64 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
Buvidal 96 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
Buvidal 128 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
Buvidal 160 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Buvidal 64 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 64 mg buprenorfina.

Buvidal 96 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 96 mg buprenorfina.

Buvidal 128 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 128 mg buprenorfina.

Buvidal 160 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 160 mg buprenorfina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Žućkasta do žuta bistra tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje ovisnosti o opioidima u okviru medicinskog, socijalnog i psihološkog liječenja. Liječenje je namijenjeno za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina ili više.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjena lijeka Buvidal ograničena je na zdravstvene radnike. Liječenje mora započeti i nastaviti nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju ovisnosti o opioidima. Treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri propisivanju i izdavanju buprenorfina kao što su praćenje bolesnika kroz posjete uz klinički nadzor u skladu s bolesnikovim potrebama. Nije dopušteno izdavati lijek za primjenu u kući ili samostalnu primjenu od strane bolesnika.

Prije početka liječenja treba poduzeti mjere opreza

Kako bi se izbjeglo izazivanje simptoma ustezanja, liječenje lijekom Buvidal treba početi kod očitih objektivnih i jasnih znakova blagog do umjerenog ustezanja (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja, mora se utvrditi koja se vrsta opioida koristi (tj. kratkodjelujući ili dugodjelujući opioidi), vrijeme od zadnje uporabe opioida te stupanj ovisnosti o opioidima.

- Za bolesnike koji uzimaju heroin ili kratkodjelujuće opioide, početna doza lijeka Buvidal ne smije se davati dok nije proteklo najmanje 6 sati od zadnjeg uzimanja opioida od strane bolesnika.
- Za bolesnike koji uzimaju metadon, dozu metadona treba smanjiti na najviše 30 mg/dan prije početka terapije lijekom Buvidal, koji se ne smije davati dok nije proteklo najmanje 24 sata nakon što je bolesnik primio zadnju dozu metadona. Buvidal može izazvati simptome ustezanja u bolesnika koji su ovisni o metadonu.

Doziranje

Početak liječenja bolesnika koji prethodno nisu primali buprenorfín

Bolesnici koji prethodno nisu izloženi buprenorfinu trebaju dobiti sublingvalni buprenorfin u dozi od 4 mg i biti na promatranju jedan sat prije prve primjene lijeka Buvidal tjednim režimom liječenja, kako bi se potvrdilo podnošenje buprenorfina.

Preporučena početna doza lijeka Buvidal je 16 mg, s jednom ili dvije dodatne doze od 8 mg s razmakom od najmanje 1 dan, do ciljane doze od 24 mg ili 32 mg u prvom tjednu liječenja.

Preporučena doza za drugi tjedan liječenja je ukupna doza primijenjena tijekom tjedna uvođenja.

Liječenje lijekom Buvidal mjesecnim režimom liječenja može započeti nakon uvodnog liječenja lijekom Buvidal tjednim režimom, u skladu s konverzijom doze u Tablici 1 i nakon što su bolesnici stabilizirani na tjednom liječenju (četiri tjedna ili više kad je to praktično).

Prelazak sa sublingvalnog buprenorfina na Buvidal

Bolesnici koji se liječe sublingvalnim buprenorfinom mogu izravno prijeći na tjedni ili mjesecni režim liječenja lijekom Buvidal, počevši sljedeći dan nakon zadnje terapijske doze sublingvalnog buprenorfina, u skladu s preporukama za doziranje navedenima u Tablici 1. Preporuča se pomnije nadzirati bolesnike u razdoblju doziranja nakon prelaska.

Tablica 1. Konvencionalne dnevne terapijske doze sublingvalnog buprenorfina i preporučene odgovarajuće tjedne i mjesecne doze lijeka Buvidal		
Dnevna doza sublingvalnog buprenorfina	Tjedna doza lijeka Buvidal	Mjesečna doza lijeka Buvidal
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg		160 mg

Bolesnici mogu prijeći sa sublingvalnog buprenorfina od 26-32 mg izravno na mjesecni režim liječenja lijekom Buvidal od 160 mg uz pomno praćenje tijekom razdoblja doziranja nakon prelaska.

Doza buprenorfina izražena u mg može se razlikovati od jednog do drugog sublingvalnog lijeka, što treba uzeti u obzir kod svakog proizvoda. Farmakokinetička svojstva lijeka Buvidal opisana su u dijelu 5.2.

Terapija održavanja i prilagodbe doze

Buvidal se može primjenjivati jednom tjedno ili jednom mjesечно. Doze se mogu povećavati ili smanjivati, a bolesnici mogu prelaziti s tjednih na mjesecne primjene lijeka i obrnuto u skladu s osobnim potrebama i kliničkoj prosudbi ordinirajućeg liječnika, prema preporukama iz Tablice 1. Možda će biti potrebno pomnije praćenje bolesnika nakon prelaska. Procjena dugoročnog liječenja temelji se na podacima prikupljenima tijekom 48 tjedana.

Dodatne doze

Kod nezakazanog posjeta između redovnih tjednih i mjesecnih doza može se primijeniti najviše jedna dodatna doza lijeka Buvidal od 8 mg, na osnovi individualnih privremenih potreba bolesnika.

Najviša tjedna doza u bolesnika koji su na tjednom liječenju lijekom Buvidal je 32 mg s dodatnom dozom od 8 mg. Najviša mjesecačna doza za bolesnike koji su na mjesecnom liječenju lijekom Buvidal je 160 mg.

Propuštene doze

Kako bi se izbjeglo propuštanje doza, tjedna doza može se primijeniti do 2 dana prije ili nakon predviđene tjedne vremenske točke primjene, a mjesecačna doza se može primijeniti do 1 tjedan prije ili nakon predviđene mjesecačne vremenske točke primjene.

Ako se doza propusti, sljedeću dozu treba dati što je prije praktično izvedivo.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Buvidal potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja. Ako je liječenje lijekom Buvidal prekinuto, potrebno je uzeti u obzir njegova svojstva produljenog oslobođanja i može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.4). Ako bolesnik prelazi na liječenja sublingvalnim buprenorfincem, to treba učiniti tjedan dana nakon zadnje tjedne doze ili mjesec dana nakon zadnje mjesecačne doze lijeka Buvidal, u skladu s preporukama iz Tablice 1.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina u bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Općenito, preporučeno doziranje za starije bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom je isto za mlađe odrasle bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, kako je u starijih bolesnika moguća smanjena bubrežna/jetrena funkcija, može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti u nastavku).

Oštećenje funkcije jetre

Buprenorfinska treba oprezno primjenjivati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena buprenorfina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Promjena doze buprenorfina nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina u djece i adolescenata mlađih od 16 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 4.4). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Buvidal je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Treba ga ubrizgati polako i do kraja u potkožno tkivo na jednom od više mogućih mjesta za primjenu (stražnjica, trbuš ili nadlaktica), pod uvjetom da ima dovoljno potkožnog tkiva. Svako područje može imati više mjesta za ubrizgavanje. Mjesta za ubrizgavanje treba mijenjati i kod tjednih i kod mjesecnih injekcija. Mora proći najmanje 8 tjedana prije ponovnog ubrizgavanja tjedne doze u prethodno korišteno mjesto ubrizgavanja. Nema kliničkih podataka koji bi podržali ponovno injektiranje mjesecačne doze u isto mjesto. Nije vjerojatno da to predstavlja sigurnosni problem. Odluka o ponovnom injektiranju u isto mjesto mora se donijeti uz kliničku procjenu nadležnog liječnika. Primjenjena doza mora se dati jednom injekcijom i ne dijeliti na više primjena. Doza se ne smije davati u krvne žile (intravenski), intramuskularno ni intradermalno (u kožu) (vidjeti dio 4.4). Za upute za primjenu vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Teška respiratorna insuficijencija

Teško oštećenje funkcije jetre

Akutni alkoholizam ili *delirium tremens*

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena

Treba izbjegavati nehotično ubrizgavanje lijeka Buvidal. Doza se ne smije davati u krvne žile (intravenski), intramuskularno ni intradermalno.

Ubrizgavanje lijeka u krvnu žilu, poput intravenske injekcije, može predstavljati rizik od ozbiljnog oštećenja jer Buvidal u kontaktu s tjelesnim tekućinama tvori krutu masu koja bi mogla uzrokovati ozljedu krvnih žila, začepljenje ili tromboembolijske događaje.

Kako bi se minimizirala opasnost od pogrešne primjene, zlouporabe ili prosljeđivanja lijeka u nedopuštene svrhe za koje nije namijenjen, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri propisivanju i izdavanju buprenorfina. Zdravstveni radnici trebaju primijeniti Buvidal izravno bolesniku. Nije dopušteno izdavati lijek za primjenu u kući ili samostalnu primjenu od strane bolesnika. Tijekom cijelog liječenja potrebno je paziti na svaki pokušaj uklanjanja depoa lijeka.

Svojstva produljenog otpuštanja

Svojstva produljenog otpuštanja lijeka treba uzeti u obzir tijekom liječenja, uključujući uvođenje i prekid uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.2). Posebno treba nadzirati bolesnike koji istodobno uzimaju druge lijekove i/ili imaju druge bolesti zbog mogućih znakova i simptoma toksičnosti, predoziranja ili ustezanja, uzrokovanih povиšenim ili sniženim razinama buprenorfina (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Respiratorna depresija

Kod liječenja buprenorfinom prijavljeni su smrtni slučajevi zbog respiratorne depresije, osobito u bolesnika kod kojih se buprenorfin primjenjivao u kombinaciji s benzodiazepinima (vidjeti dio 4.5) ili kad se buprenorfin nije primjenjivao u skladu s propisanim uputama. Smrtni slučajevi također su prijavljeni vezano uz istodobnu primjenu buprenorfina i drugih depresora poput alkohola, gabapentinoida (poput pregabalina i gabapentina) (vidjeti dio 4.5) ili drugih opioida.

Buprenorfin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s respiratornom insuficijencijom (npr. kronična opstruktivna bolest pluća, astma, plućno srce, smanjena respiratorna rezerva, hipoksija, hiperkapnija, prethodno postojeća respiratorna depresija ili kifoskolioza).

Buprenorfin u djece i osoba koje nisu ovisne o opioidima može, u slučaju nehotične ili hotimične primjene, uzrokovati tešku, potencijalno smrtonosnu respiratornu depresiju.

Depresija središnjeg živčanog sustava

Buprenorfin može uzrokovati pospanost, osobito ako se uzme zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava (kao što su benzodiazepini, trankvilizatori, sedativi, gabapentinoidi ili hipnotici) (vidjeti dio 4.5 i 4.7).

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Buprenorfin je parcijalni agonist μ (mi)-opioidnih receptora i kronična primjena može dovesti do ovisnosti o opioidima.

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (*engl. opioid use disorder, OUD*) mogu se razviti nakon ponavljanje primjene opioida kao što je buprenorfina. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena buprenorfina mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Prije početka liječenja buprenorfinom i tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanja opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka Buvidal i drugih serotonergičkih lijekova kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi može dovesti do serotoninskog sindroma koji je stanje opasno po život (vidjeti dio 4.5.). Ako je klinički opravданo istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava. Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Hepatitis i jetreni događaji

Prije početka terapije preporučuje se napraviti i dokumentirati osnovne pretrage funkcije jetre i status virusnog hepatitisa. U bolesnika koji su pozitivni na virusni hepatitis, istodobno primaju druge lijekove (vidjeti dio 4.5) i/ili onih s postojećim poremećajem funkcije jetre postoji veći rizik od oštećenja jetre. Preporučuje se redovito praćenje funkcije jetre.

Slučajevi aktunog oštećenja jetre prijavljeni su vezano uz primjenu lijekova koji sadrže buprenorfin u bolesnika ovisnih o opioidima u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja u promet. Poremećaji su se kretali u rasponu od prolaznih asimptomatskih povišenja jetrenih transaminaza do pojedinačnih izvješća o slučajevima citolitičkog hepatitisa, zatajenja jetre, nekroze jetre, hepatorenalnog sindroma, hepatalne encefalopatije i smrti. U mnogim slučajevima prisutnost postojećih abnormalnosti jetrenih enzima, genetskih bolesti, infekcije virusom hepatitisa B ili C, alkoholizma, anoreksije, uz istodobnu primjenu drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova i aktualna intravenska uporaba sredstava ovisnosti mogli su prouzročiti ove poremećaje ili im doprinijeti. Spomenuti čimbenici moraju se uzeti u obzir prije propisivanja buprenorfina, kao i tijekom samog liječenja. Kada se sumnja na jetreni događaj, potrebne su daljnje biološke i etiološke procjene. Ovisno o nalazima, davanje lijeka Buvidal se može prekinuti. Može biti potrebno praćenje i nakon razdoblja tjednog i mjesecnog liječenja. Ako se nastavi s liječenjem, treba pomno pratiti funkciju jetre.

Izazivanje sindroma ustezanja od opioida

Pri započinjanju terapije buprenorfinom, treba biti svjestan parcijalnog agonističkog profila buprenorfina. Lijekovi koji sadrže buprenorfin doveli su do izazivanja simptoma ustezanja u bolesnika ovisnih o opioidima, kada su se primjenjivali prije povlačenja agonističkih učinaka nedavnog uzimanja ili zlouporabe opioida. Kako bi se izbjeglo izazivanje sindroma ustezanja, uvođenje

buprenorfina treba poduzeti nakon očitih, objektivnih, blagih do umjerenih znakova i simptoma ustezanja lijeka (vidjeti dio 4.2).

Prekid liječenja može uzrokovati sindrom ustezanja s odgođenim nastupom.

Oštećenje funkcije jetre

Buprenorfin se opsežno metabolizira u jetri. Bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba pratiti zbog znakova i simptoma izazvanih ustezanjem od opioida, toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenim razinama buprenorfina. Buprenorfin treba oprezno primjenjivati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Jetrenu funkciju tijekom liječenja treba redovito pratiti. Primjena buprenorfina kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika sa zatajenjem bubrega nakupljaju se metaboliti buprenorfina. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Produljenje QT intervala

Treba postupati oprezno kod paralelne primjene lijeka Buvidal s ostalim lijekovima koji produljuju QT interval i u bolesnika s anamnezom sindroma dugog QT intervala ili drugih čimbenika rizika za produljenje QT intervala.

Liječenje akutne boli

Za liječenje akutne boli tijekom kontinuirane primjene lijeka Buvidal, može biti potrebna kombinirana primjena opioida s visokim afinitetom za μ (mi) opioidne receptore (primjerice fentanil), neopioidnih analgetika i lokalne anestezije. Titracija orala ili intravenskog kratkodjelujućeg opioidnog analgetika (morfina s trenutnim oslobađanjem, oksikodona ili fentanila) do željenog analgetskog učinka u bolesnika liječenih lijekom Buvidal, može zahtijevati više doze. Bolesnike treba pratiti tijekom liječenja.

Primjena u djece i adolescenata

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina u djece mlađe od 16 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2). S obzirom na ograničene podatke u adolescenata (u dobi od 16 ili 17 godina), bolesnici ove dobne skupine trebaju se pažljivije nadzirati tijekom liječenja.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opijadi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA, koji je ovisan o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Učinci vezani uz skupinu kojoj lijek pripada

Opijadi mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju.

Opijadi mogu povećati tlak cerebrospinalne tekućine, što može uzrokovati napadaje. Stoga je opioide potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s ozljedom glave, intrakranijalnim lezijama i drugim okolnostima u kojima bi cerebrospinalni tlak mogao biti povišen ili u bolesnika s napadajima u anamnezi.

Opioide je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s hipotenzijom, hipertrofijom prostate ili stenozom uretre.

Mioza potaknuta opioidima, promjene u razini svijesti ili promjene u percepciji boli kao simptomi bolesti mogu utjecati na procjenu bolesnika ili otežati dijagnozu ili prikriti klinički tijek istodobno prisutne bolesti.

Opioide je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s miksedemom, hipotireoidizmom ili insuficijencijom adrenalnog korteksa (npr. Addisonova bolest).

Opiodi povećavaju intrakoledohalni tlak i stoga ih je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s disfunkcijom bilijarnog trakta.

Lateks

U formulaciji zaštitnog poklopca igle ne koristi se prirodna guma ili lateks. Međutim, ne može se isključiti prisutnost u zanemarivim tragovima te stoga postoji potencijalni rizik od alergijskih reakcija u osoba osjetljivih na lateks koji se ne može u potpunosti odbaciti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Buprenorfin treba koristiti uz oprez kod istodobne primjene s:

- naltreksonom i nalmefenom: Oni su antagonisti opioda koji mogu blokirati farmakološke učinke buprenorfina. Za bolesnike ovisne o opioidima koji trenutno primaju terapiju buprenorfinom, naltrekson može izazvati iznenadan nastup produljenih i intezivnih simptoma ustezanja opioda. U bolesnika koji trenutno primaju terapiju naltreksonom, naltrekson može blokirati ciljane terapijske učinke buprenorfina.
- alkoholnim pićima ili lijekovima koji sadrže alkohol jer alkohol pojačava sedativni učinak buprenorfina (vidjeti dio 4.7).
- benzodiazepinima: Ova kombinacija može dovesti do smrti zbog respiratorne depresije središnjeg podrijetla. Stoga se doze moraju pažljivo nadzirati i ta se kombinacija lijekova mora izbjegavati u slučajevima u kojima postoji rizik od zlouporabe. Bolesnike treba upozoriti da je iznimno opasno samoprimjenjivati nepropisane benzodiazepine tijekom uzimanja ovog lijeka, a također ih treba upozoriti da uzimaju benzodiazepine zajedno s ovim lijekom isključivo prema uputama njihovog liječnika (vidjeti dio 4.4).
- gabapentinoidima: Istodobna primjena lijeka Buvidal s gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti. Stoga se doze moraju pažljivo nadzirati i ta se kombinacija lijekova mora izbjegavati u slučajevima u kojima postoji rizik od zlouporabe. Bolesnike treba upozoriti da gabapentione koriste istodobno s ovim lijekom samo prema uputama svojeg liječnika (vidjeti dio 4.4).
- serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninu (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotoninu i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi zbog povećanja rizika od serotoninskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4).
- drugim supresorima središnjeg živčanog sustava: Drugi derivati opioda (npr. metadon, analgetici i antitusici), određeni antidepresivi, sedativni antagonisti H₁-receptora, barbiturati, drugi anksiolitici koji nisu benzodiazepini, antipsihotici, klonidin i slične tvari. Ove kombinacije povećavaju depresiju središnjeg živčanog sustava. Smanjena razina pažnje može povećavati rizik pri upravljanju vozilima i strojevima (vidjeti dio 4.7).
- opioidnim analgeticima: Dostatnu analgeziju možda će biti teško postići kada se puni agonist opioda primjenjuje u bolesnika koji primaju buprenorfin. Također, postoji mogućnost predoziranja punim agonistom, naročito kad se pokušavaju nadići učinci buprenorfina koji je parcijalni agonist ili kad su razine buprenorfina u plazmi u opadanju (vidjeti dio 4.4)

- Buprenorfin se metabolizira u norbuprenorfin primarno pomoću CYP3A4. Interakcija s istodobno primjenjivanim induktorima ili inhibitorima utvrđena je u ispitivanjima u kojima se koristi transmukozni i transdermalni buprenorfin. Buprenorfin se također metabolizira u buprenorfin-3 β -glukuronid pomoću UGT1A1.
 - Inhibitori CYP3A4 mogu inhibirati metabolizam buprenorfina što rezultira povećanim vrijednostima za C_{max} i AUC buprenorfina i norbuprenorfina: Buvidal zaobilazi metabolizam prvog prolaska kroz jetru i očekuje se slabiji učinak inhibitora CYP3A4 (npr. inhibitora proteaze poput ritonavira, nelfinavira ili indinavira ili azolnih antimikotika poput ketokonazola ili itrakonazola, ili makrolidnih antibiotika) na metabolizam buprenorfina kod istodobne primjene s lijekom Buvidal u usporedbi s istodobnom primjenom sa sublingvalnim buprenorfinom. Kod prelaska sa sublingvalnog buprenorfina na Buvidal, može biti potrebno pratiti bolesnike kako bi se osiguralo da su razine buprenorfina u plazmi odgovarajuće. Bolesnici koji već primaju Buvidal i počinju liječenje inhibitorima CYP3A4 trebaju se liječiti tjednim dozama lijeka Buvidal i nadzirati zbog znakova i simptoma prekomjernih doza. Za razliku od toga, ako bolesnik koji istodobno prima terapiju lijekom Buvidal i inhibitorom CYP3A4 prekine liječenje inhibitorom CYP3A4, treba ga nadzirati za simptome ustezanja (vidjeti dio 4.4).
 - Induktori CYP3A4 mogu inducirati metabolizam buprenorfina što rezultira smanjenjem razina buprenorfina. Buvidal zaobilazi metabolizam prvog prolaska kroz jetru i očekuje se slabiji učinak induktora CYP3A4 (npr. fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina ili rifampicina) na metabolizam buprenorfina kod istodobne primjene s lijekom Buvidal u usporedbi s istodobnom primjenom sa sublingvalnim buprenorfinom. Kod prelaska sa sublingvalnog buprenorfina na Buvidal, bolesnike može biti potrebno pratiti kako bi se osiguralo da su razine buprenorfina u plazmi odgovarajuće. Bolesnici koji već primaju Buvidal i počinju liječenje induktorima CYP3A4 trebaju se liječiti tjednim dozama lijeka Buvidal i nadzirati zbog znakova i simptoma ustezanja. Za razliku od toga, ako bolesnik koji istodobno prima terapiju lijekom Buvidal i induktorom CYP3A4 prekine liječenje induktorom CYP3A4, treba ga nadzirati za simptome predoziranja.
 - Inhibitori UGT1A1 mogu utjecati na sistemsko izlaganje buprenorfina.
- inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI): Na osnovi iskustva s morfinom, moguće je pojačanje učinaka opioda.
- istodobna primjena buprenorfina s antikolinergicima ili lijekovima s antikolinergičkom aktivnosti (npr. triciklički antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, miorelaksansi, antiparkinsonici) može dovesti do pojačanih antikolinerkičkih nuspojava.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili postoje ograničeni podaci o primjeni buprenorfina u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Buprenorfin se za vrijeme trudnoće smije koristiti samo ako potencijalna korist nadmašuje potencijalnu opasnost za fetus.

Pred kraj trudnoće, buprenorfin može izazvati respiratornu depresiju u novorođenčeta, čak i nakon kratkog razdoblja primjene. Dugoročna primjena u zadnjem tromjesečju trudnoće može izazvati sindrom ustezanja u novorođenčeta (npr. hipertoniju, neonatalni tremor, neonatalnu agitaciju, mioklonus ili konvulzije). Sindrom se obično pojavljuje nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja.

Zbog dugog poluvijeka buprenorfina, potrebno je razmotriti praćenje novorođenčeta tijekom prvih nekoliko dana života, a radi sprječavanja rizika od respiratorne depresije ili sindroma ustezanja u novorođenčeta.

Dojenje

Buprenorfín i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko i Buvidal tijekom dojenja treba koristiti oprezno.

Plodnost

Nema podataka o učincima buprenorfína na plodnost ljudi ili su ograničeni. Učinak buprenorfína na plodnost u životinja nije zabilježen (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Buprenorfín malo do umjerenog utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kad se primjenjuje u bolesnika ovisnih o opioidima. Buprenorfín može izazvati omamljenost, omaglicu ili umanjiti sposobnost razmišljanja, osobito tijekom početka liječenja i prilagodbe doze. Ako se uzima zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava, učinak će vjerojatno biti naglašeniji (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Bolesnika treba upozoriti da ne vozi ili upravlja opasnim strojevima dok uzima ovaj lijek sve dok se ne sazna kako lijek utječe na bolesnika. Zdravstveni radnik koji liječi bolesnika mora dati individualne preporuke svakom bolesniku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane reakcije na buprenorfín su glavobolja, mučnina, hiperhidroza, nesanica, sindrom ustezanja lijeka i bolovi.

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave koje su prijavljene za buprenorfín, uključujući Buvidal. Korišteni su sljedeći termini i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave navedene prema organskom sustavu				
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Infekcija Influenca Faringitis Rinitis	Celulitis na mjestu primjene injekcije	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Limfadenopatija		
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit		
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Anksioznost Agitacija Depresija Hostilnost Nervoza Abnormalno razmišljanje Paranoja		Halucinacije Euforično raspoloženje

Tablica 2. Nuspojave navedene prema organskom sustavu				
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
		Ovisnost o lijekovima		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Somnolencija Vrtoglavica Migrena Parestezija Sinkopa Tremor Hipertonija Poremećaji govora		
Poremećaji oka		Poremećaj suzenja Midrijaza Mioza		
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica	
Srčani poremećaji		Palpitacije		
Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija Hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Kašalj Dispneja Zijevanje Astma Bronhitis		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Konstipacija Povraćanje Bol u abdomenu Flatulencija Dispepsijska Suha usta Proljev Poremećaji probavnog sustava		
Poremećaji jetre i žuči			Povišena alanin aminotransferaza Povišena aspartat aminotransferaza Povišeni jetreni enzimi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus Urtikarija	Makularni osip	Eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija Bol u ledima Mijalgija Spazam mišića Bol u vratu Bol u kostima		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Retencija mokraće
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Dismenoreja		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Hiperhidroza Sindrom ustezanja lijeka Bol	Bol na mjestu primjene injekcije Svrbež na mjestu primjene injekcije Eritem na mjestu primjene injekcije	Upala na mjestu primjene injekcije Modrica na mjestu primjene injekcije	Apsces na mjestu primjene injekcije Ulceracija na mjestu primjene injekcije Nekroza na mjestu primjene injekcije

Tablica 2. Nuspojave navedene prema organskom sustavu				
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
		Oticanje na mjestu primjene injekcije Reakcija na mjestu primjene injekcije Otvrdnuće mjesta primjene injekcije Nakupine tkiva na mjestu primjene injekcije Periferni edem Astenija Malaksalost Pireksija Zimica Neonatalni sindrom ustezanja Bol u prsištu	Urtikarija na mjestu primjene injekcije	
Pretrage		Odstupanja u rezultatima pretraga funkcije jetre		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Proceduralna vrtočavica	

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U dvostruko slijepom ispitivanju faze III, u kojem se ispitivala djelotvornost, zabilježene su nuspojave vezane uz mjestu primjene injekcije u 36 (16,9%) od 213 bolesnika (5% primijenjenih injekcija) u skupini liječenih lijekom Buvidal. Najčešće nuspojave bile su bol na mjestu primjene injekcije (8,9%), svrbež na mjestu ubrizgavanja (6,1%) i eritem na mjestu primjene injekcije (4,7%). Sve reakcije na mjestu primjene injekcije bile su blagog ili umjerenog intenziteta i većina slučajeva bila je prolaznog karaktera.

Nuspojave na mjestu primjene koje uključuju apses, ulceraciju i nekrozu na mjestu primjene injekcije prijavljene su u razdoblju nakon stavljanja lijeka Buvidal u promet.

Ovisnost o lijeku

Ponavljanja primjena buprenorfina može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika bolesnika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Prijava sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Respiratorna depresija kao rezultat depresije središnjeg živčanog sustava je glavni simptom zbog kojeg je potrebna intervencija u slučaju predoziranja buprenorfinom jer može dovesti do respiratornog

aresta i smrti. Preliminarni simptomi predoziranja također mogu uključivati prekomjerno znojenje, somnolenciju, amблиopiju, miozu, hipotenziju, mučninu, povraćanje i/ili poremećaje govora.

Terapija

Potrebno je primijeniti opće suportivne mjere, uključujući strogu kontrolu respiratornog i kardijalnog statusa bolesnika. Treba provesti simptomatsko liječenje respiratorne depresije u skladu sa standardnim mjerama intenzivne skrbi. Mora se osigurati prohodnost dišnih puteva te asistirana ili kontrolirana ventilacija. Bolesnika treba premjestiti u okružje gdje postoji kompletna oprema za oživljavanje. Ako bolesnik povraća, treba primijeniti mjere za sprječavanje aspiracije. Preporučuje se uporaba antagonista opioida (tj. naloksona), usprkos skromnom učinku koji taj antagonist može imati u otklanjanju respiratornih simptoma buprenorfina, u usporedbi s njegovim učincima na potpune agoniste opioida.

Dugo djelovanje buprenorfina i produljeno oslobođanje iz lijeka Buvidal, treba uzeti u obzir pri određivanju trajanja terapije potrebne za uklanjanje učinaka predoziranja, (vidjeti dio 4.4). Eliminacija naloksona može biti brža od eliminacije buprenorfina, omogućujući vraćanje prethodno kontroliranih simptoma predoziranja buprenorfinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav, lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima, ATK oznaka: N07BC01

Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je parcijalni agonist/antagonist opioida koji se veže za μ (mi) i κ (kapa) opioidne receptore u mozgu. Njegova aktivnost u održavanju liječenja ovisnosti o opioidima pripisuje se njegovom svojstvu sporo reverzibilnog vezanja na μ -opioidne receptore koje bi, tijekom duljeg razdoblja, moglo minimalizirati potrebu ovisnika za nedopuštenim opioidima.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima u bolesnika ovisnih o opioidima primijećeni su „učinci plafona“ za opioidne agoniste.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Buvidal u liječenju ovisnosti o opioidima utvrđeni su u randomiziranom, dvostruko slijepom i s dvostrukim placebom, pivotalom kliničkom ispitivanju faze III s aktivnom kontrolom i fleksibilnom dozom, u bolesnika s umjerenom do teškom ovisnošću o opioidima. U ovom ispitivanju randomizirano je 428 bolesnika u jednu od dvije skupine liječenja. Bolesnici u skupini koja je primala Buvidal ($n = 213$) primali su injekcije tjedno (16 mg do 32 mg) tijekom prvih 12 tjedana, a zatim mjesечно (64 mg do 160 mg) tijekom zadnjih 12 tjedana te dnevne doze sublingvalnih tableta placebo tijekom cijelog razdoblja liječenja. Bolesnici u skupini koja je primala sublingvalni buprenorfin/nalokson ($n = 215$), primali su injekcije placebo tjedno tijekom prvih 12 tjedana, a potom mjesecnu injekciju placebo tijekom zadnjih 12 tjedana i sublingvalne tablete buprenorfina/naloksona svaki dan tijekom cijelog razdoblja liječenja (8 mg do 24 mg tijekom prvih 12 tjedana, a 8 mg do 32 mg tijekom zadnjih 12 tjedana). Tijekom zadnjih 12 tjedana s mjesecnim injekcijama, bolesnici u obje skupine mogli su po potrebi primiti jednom mjesечно dodatnu tjednu dozu lijeka Buvidal od 8 mg. Bolesnici su obavili 12 tjednih posjeta tijekom prvih 12 tjedana i 6 posjeta tijekom zadnjih 12 tjedana (3 zakazana mjesecna posjeta i 3 nasumična posjeta za toksikologiju urina). Kod svakog posjeta procijenjene su mjere ishoda za učinkovitost i sigurnost.

Od 428 randomiziranih bolesnika, 69,0% (147/213) u skupini liječenoj lijekom Buvidal i 72,6% (156/215) bolesnika u skupini liječenoj sublingvalnim buprenorfinom/naloksonom, završilo je 24-tjedno razdoblje liječenja.

Ispitivanje je zadovoljilo primarnu mjeru ishoda - neinferiornosti u srednjoj vrijednosti postotka uzoraka urina koji su bili negativni na nedopuštene opioide od 1. do 24. tjedna liječenja za skupinu liječenja lijekom Buvidal, u usporedbi sa skupinom koja je primała sublingvalni buprenorfin/nalokson (Tablica 3).

Superiornost lijeka Buvidal naspram sublingvalnog buprenorfina/naloksona je pokazana (unaprijed određen redoslijed testova) za kumulativnu funkciju distribucije sekundarne mjere ishoda (eng. *cumulative distribution function*, CDF) - postotka uzoraka urina koji su negativni na opioide u 4. do 24. tjednu liječenja (Tablica 3).

Tablica 3. Varijable djelotvornosti u pivotalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, ispitivanju faze III s dvostrukim placebom i aktivnim komparatorom te fleksibilnom dozom u bolesnika s umjerenom do teškom ovisnošću o opioidima					
Varijabla djelotvornosti	Statistika	Buvidal	SL BPN/NX	Razlika u liječenju (%)^a (95 % CI)	p-vrijednost
Postotak uzoraka urina koji su negativni na nedopuštene opioide	N	213	215		
	Srednja vrijednost LS metodom(%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95% CI	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
CDF postotka uzoraka urina koji su negativni na nedopuštene opioide od 4. - 24. jedna	N	213	215		
	Srednja vrijednost	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = kumulativna funkcija distribucije, CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti, LS (engl. *least squares*) = najmanji kvadrati; SE (engl. *standard error*) = standardna greška, SL BPN/NX = sublingvalni buprenorfin/nalokson

^a Razlika = Buvidal - SL BPN/NX.

^b p-vrijednost bila je za superiornost

Provedeno je dugoročno, otvoreno ispitivanje faze III s fleksibilnim doziranjem primjenom tjednog i mjesecnog režima liječenja lijekom Buvidal tijekom 48 tjedana. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 227 bolesnika s umjerenom do teškom ovisnošću o opioidima, od čega je 190 bolesnika prešlo sa sublingvalnog buprenorfina (sa ili bez naloksona), a 37 bolesnika je prvi put liječeno buprenorfinom. Tijekom 48-tjednog razdoblja liječenja, bolesnici su mogli prelaziti s tjednih na mjesecne injekcije lijeka Buvidal i obrnuto, te prelaziti s jedne na drugu dozu (8 mg do 32 mg lijeka Buvidal tjedno i 64 mg do 160 mg lijeka Buvidal mjesечно), prema kliničkoj prosudbi liječnika.

Za bolesnike koji su prešli sa sublingvalnog buprenorfina, postotak bolesnika s negativnim nalazom uzoraka mokraće na nedopuštene opioide bio je 78,8% u početnoj točki, a 84,0% na kraju 48-tjednog razdoblja liječenja. Za bolesnike koji su po prvi put liječeni, postotak bolesnika s negativnim nalazom uzoraka mokraće na nedopuštene opioide bio je 0,0% u početnoj točki, a 63,0% na kraju 48-tjednog razdoblja liječenja. Ukupno 156 bolesnika (68,7%) je završilo 48-tjedno razdoblje liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Mjesečni režim liječenja lijekom Buvidal

Apsorpcija

Nakon injekcije se koncentracija buprenorfina u plazmi povećava, a medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (t_{max}) iznosi oko 6–10 sati. Buvidal ima potpunu apsolutnu bioraspoloživost. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postiže se kod četvrte mjesečne doze.

Povećanja cjelokupne izloženosti razmjerne dozi zabilježena su za doze u rasponu od 64 mg do 160 mg.

Distribucija

Očiti volumen distribucije buprenorfina je oko 1 900 litara. Postotak vezanja buprenorfina za proteine iznosi oko 96%. Primarno se veže za alfa i beta globulin.

Biotransformacija i eliminacija

Buprenorfin se oksidativno metabolizira 14-N-dealkiliranjem na N-dezalkilbuprenorfin (poznat i pod nazivom norbuprenorfin) putem citokroma P450 CYP3A4 i glukurokonjugacijom ishodišne molekule i dealkiliranog metabolita. Norbuprenorfin je μ -opioidni agonist sa slabom intrinzičkom aktivnošću.

Potkožna primjena lijeka Buvidal uzrokuje značajno niže koncentracije metabolita norbuprenorfina u plazmi u usporedbi sa sublingvalnom primjenom buprenorfina, zbog zaobilazeњa metabolizma prvog prolaza.

Eliminacija buprenorfina iz lijeka Buvidal ograničena je stopom otpuštanja s terminalnim poluvijekom u rasponu od 19 do 25 dana.

Buprenorfin se primarno eliminira stolicom, putem biljarne ekskrecije glukurokonjugiranih metabolita (70 %), dok se ostatak eliminira urinom. Ukupni klirens buprenorfina je približno 68 l/h.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici u starijih bolesnika (>65 godina).

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija putem bubrega ima relativno malu ulogu ($\approx 30\%$) u ukupnom klirensu buprenorfina. Nije potrebna prilagodba doze vezano uz funkciju bubrega, ali se preporučuje oprez kod doziranja u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Tablica 4 sažeto prikazuje rezultate kliničkog ispitivanja u kojem se određivala izloženost buprenorfinu nakon primjene sublingvalne tablete buprenorfina/naloksona od 2,0/0,5 mg u zdravih ispitanika i ispitanika s različitim stupnjem oštećenja funkcije jetre.

Tablica 4. Učinak oštećenja funkcije jetre (promjena se odnosi na zdrave ispitanike) na farmakokinetičke parametre buprenorfina nakon sublingvalne primjene buprenorfina/naloksona (2,0/0,5 mg) u zdravih ispitanika i u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre			
Farmakokinetički parametar	blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupanj A) (n=9)	umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupanj B) (n=8)	teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stupanj C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	povećanje od 1,2 puta	povećanje od 1,1 puta	povećanje od 1,7 puta
AUC _{last}	Slično kontrolnoj skupini	povećanje od 1,6 puta	povećanje od 2,8 puta

Općenito se izloženost buprenorfinu u plazmi povećala za oko 3 puta u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za pedijatrijsku populaciju (mlađi od 18 godina). Simulirani podaci o izloženosti buprenorfinu u adolescenata u dobi od 16 godina pokazali su niže vrijednosti C_{max} i AUC-a u usporedbi s uočenim vrijednostima u odraslih za tjednu i mjesecnu dozu lijeka Buvidal.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost buprenorfina utvrđena je u miševa i štakora nakon peroralne i parenteralne (intravenske, intraperitonealne) primjene. Nuspojave su se temeljile na poznatoj farmakološkoj aktivnosti burpenorfina.

Buprenorfin je pokazao nisku tkivnu i biokemijsku toksičnost, kada su psima pasmine bigl tijekom jednog mjeseca davane potkožne injekcije, resus majmunima peroralne doze tijekom jednog mjeseca, a štakorima i pavijanima intramuskularne doze tijekom šest mjeseci.

U ispitivanjima teratogenih učinaka i reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića kod intramuskularne primjene, zaključeno je da buprenorfin nije embriotoksičan ni teratogen i da nema značajnih učinaka na potencijal odbijanja mladunčadi od sisanja. U štakora nije bilo nuspojava vezanih uz plodnost, a koje bi utjecale na opću reproduktivnu funkciju.

Ispitivanja kronične toksičnosti farmaceutskog nosača (vehikl) korištenog za Buvidal, provedena u štakora i psa, nisu otkrila posebnu opasnost za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sojin fosfatidilkolin
Gliceroldioleat
N-metilpirolidon

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od 1 ml (staklena, tip I) s čepom klipa (brombutilna guma obložena fluoropolimerom) s iglom (1/2 inča, 23 G, 12 mm) i zaštitni poklopac za iglu (stiren-butadien guma). Napunjena štrcaljka ugrađena je u sigurnosni uredaj za zaštitu od uboda iglom nakon primjene injekcije. Zaštitni poklopac igle sigurnosne štrcaljke može sadržavati lateks gumu.

Veličine pakiranja

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku s čepom klipa, iglu, zaštitni poklopac za iglu, sigurnosni uredaj i 1 štap klipa.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Važne informacije

- Lijek treba primijeniti u potkožno tkivo.
- Mora se izbjegavati intravaskularna, intramuskularna i intradermalna primjena.
- Ne smije se koristiti ako je sigurnosna štrcaljka slomljena ili je pakiranje oštećeno.
- Zaštitni poklopac igle može sadržavati lateks gumu koja može uzrokovati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.
- Pažljivo rukovati sigurnosnom štrcaljkom, kako biste izbjegli ubod iglom. Sigurnosna štrcaljka sadrži sigurnosni uredaj za zaštitu igle koji će se aktivirati na kraju ubrizgavanja. Ne skidati zaštitni poklopac igle sa sigurnosne štrcaljke dok niste spremni za ubrizgavanje. Nakon skidanja poklopca nikad nemojte pokušavati vratiti poklopac na iglu.
- Bacite upotrijebljenu sigurnosnu štrcaljku neposredno nakon uporabe. Nemojte ponovno koristiti upotrijebljenu sigurnosnu štrcaljku.

Za potpune upute za uporabu vidjeti uputu o lijeku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Švedska
medicalinfo@camurus.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Buvidal otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem (primjena jednom mjesечно)
EU/1/18/1336/005 [64 mg buprenorfina/0,18 ml]
EU/1/18/1336/006 [96 mg buprenorfina/0,27 ml]
EU/1/18/1336/007 [128 mg buprenorfina/0,36 ml]
EU/1/18/1336/009 [160 mg buprenorfina/0,45 ml]

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. studenog 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVODAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
Limhamn
216 13
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Buvidal 8 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
buprenorfin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 8 mg buprenorfina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sojin fosfatidilkolin, gliceroldioleat, bezvodni etanol.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim uredajem i 1 štap klipa

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

SAMO za supkutnu primjenu

Jednom tjedno

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1336/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Buvidal 8 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
buprenorfīn
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

8 mg/0,16 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Buvidal 16 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem buprenorfin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 16 mg buprenorfina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sojin fosfatidilkolin, gliceroldioleat, bezvodni etanol.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem

1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim uređajem i 1 štap klipa

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

SAMO za supkutanu primjenu

Samo za jednokratnu primjenu.

Jednom tjedno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1336/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Buvidal 16 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
buprenorfīn
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

16 mg/0,32 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Buvidal 24 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem buprenorfin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 24 mg buprenorfina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sojin fosfatidilkolin, gliceroldioleat, bezvodni etanol.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem

1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim uređajem i 1 štap klipa

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

SAMO za supkutanu primjenu

Samo za jednokratnu primjenu.

Jednom tjedno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1336/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Buvidal 24 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
buprenorfīn
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

24 mg/0,48 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Buvidal 32 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem buprenorfin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 32 mg buprenorfina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sojin fosfatidilkolin, gliceroldioleat, bezvodni etanol.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem

1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim uređajem i 1 štap klipa

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

SAMO za supkutanu primjenu

Samo za jednokratnu primjenu.

Jednom tjedno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1336/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Buvidal 32 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
buprenorfīn
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

32 mg/0,64 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Buvidal 64 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem buprenorfin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 64 mg buprenorfina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sojin fosfatidilkolin, gliceroldioleat, N-metilpirolidon.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem

1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim uređajem i 1 štap klipa

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

SAMO za supkutanu primjenu

Samo za jednokratnu primjenu.

Jednom mjesečno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1336/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Buvidal 64 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
buprenorfīn
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

64 mg/0,18 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Buvidal 96 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem buprenorfin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 96 mg buprenorfina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sojin fosfatidilkolin, gliceroldioleat, N-metilpirolidon.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem

1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim uređajem i 1 štap klipa

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

SAMO za supkutanu primjenu

Samo za jednokratnu primjenu.

Jednom mjesečno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1336/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Buvidal 96 mg otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem
buprenorfīn
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

96 mg/0,27 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Buvidal 128 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
buprenorfin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 128 mg buprenorfina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sojin fosfatidilkolin, gliceroldioleat, N-metilpirolidon.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem

1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim uređajem i 1 štap klipa

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

SAMO za supkutanu primjenu

Samo za jednokratnu primjenu.

Jednom mjesečno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1336/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Buvidal 128 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
buprenorfīn
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

128 mg/0,36 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Buvidal 160 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem buprenorfin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 160 mg buprenorfina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sojin fosfatidilkolin, gliceroldioleat, N-metilpirolidon.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem

1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim uređajem i 1 štap klipa

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

SAMO za supkutanu primjenu

Samo za jednokratnu primjenu.

Jednom mjesečno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1336/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Buvidal 160 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
buprenorfīn
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

160 mg/0,45 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Buvidal 8 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
Buvidal 16 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
Buvidal 24 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
Buvidal 32 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
Buvidal 64 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
Buvidal 96 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
Buvidal 128 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem
Buvidal 160 mg otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
 - Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
 - Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Buvidal i za što se koristi
 2. Što morate znati prije nego što primite Buvidal
 3. Kako se primjenjuje Buvidal
 4. Moguće nuspojave
 5. Kako čuvati Buvidal
 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Buvidal i za što se koristi

Buvidal sadrži djelatnu tvar buprenorfin, koji je vrsta opioidnog lijeka. Koristi se za liječenje ovisnosti o opioidima u bolesnika koji primaju zdravstvenu, socijalnu i psihološku potporu.

Buvidal je namijenjen za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina ili više.

2. Što morate znati prije nego što primite Buvidal

Ne smijete primati Buvidal

- Ne smijete primati Bupraval:**

 - ako ste alergični na buprenorfín ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
 - ako imate ozbiljne poteškoće s disanjem
 - ako imate ozbiljne poteškoće s jetrom
 - ako imate intoksikaciju alkoholom ili imate drhtavicu, znojenje, tjeskobu, smetenost ili halucinacije uzrokovane alkoholom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Buvidal ako imate:

- astmu ili druge probleme s disanjem
 - bilo kakvu bolest jetre poput hepatitis-a
 - teško oštećenje funkcije bubrega
 - određene bolesti srčanog ritma (sindrom dugog QT intervala ili produljeni QT interval)
 - nizak krvni tlak
 - ako ste nedavno zadobili ozljedu glave ili imali bolest mozga
 - poremećaj mokraćnog sustava (pogotovo vezano uz povećanu prostatu u muškaraca)
 - probleme sa štitnjacom
 - poremećaj nadbubrežne žljezde (npr. Addisonovu bolest)
 - probleme sa žučnjakom

- depresiju ili druga stanja koja se liječe antidepresivima.
Primjena tih lijekova s lijekom Buvidal može dovesti do serotonininskog sindroma što je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti „Drugi lijekovi i Buvidal“)
- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na lateks.

Važne stvari o kojima treba voditi računa

- **Problemi s disanjem:** Ima ljudi koji su umrli zbog vrlo sporog ili plitkog disanja uzrokovani uzimanjem buprenorfina s drugim supresorima središnjeg živčanog sustava (tvarima koje usporavaju određenu aktivnost mozga), poput benzodiazepina, alkohola ili drugih opioida.
- **Pospanost:** Ovaj lijek može uzrokovati pospanost, pogotovo kada se uzima s alkoholom ili drugim supresorima središnjeg živčanog sustava (tvari koje usporavaju određenu aktivnost mozga), poput benzodiazepina, ostalih lijekova koji smanjuju tjeskobu ili uzrokuju pospanost, pregabalina ili gabapentina.
- **Ovisnost:** Ovaj lijek može uzrokovati ovisnost.
- **Oštećenje jetre:** Može doći do oštećenja jetre kod uzimanja buprenorfina, pogotovo kada se zlorabi. To može biti uzrokovano i virusnim infekcijama (kroničnim hepatitisom C), zlouporabom alkohola, anoreksijom (poremećajem prehrane) ili primjenom drugih lijekova koji oštećuju Vašu jetru. Vaš liječnik može Vas zamoliti da redovito obavljate kontrolne pretrage krvi za provjeru rada jetre. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakvih problema s jetrom prije nego počnete liječenje lijekom Buvidal.
- **Simptomi ustezanja:** Ovaj lijek može uzrokovati simptome ustezanja ako ga uzmete prije nego prođe 6 sati od zadnjeg uzimanja kratkodjelućeg opioida (npr. morfin, heroin) ili 24 sata od zadnjeg uzimanja dugodjelućeg opioida poput metadona.
- **Krvni tlak:** Ovaj lijek može uzrokovati iznenadan pad Vašeg krvnog tlaka, uzrokujući osjećaj omaglice ako prebrzo ustajete iz sjedećeg ili ležećeg položaja.
- **Dijagnoza nevezanih zdravstvenih stanja:** Ovaj lijek može prekriti bol i otežati dijagnozu nekih bolesti. Ne zaboravite reći svojem liječniku da se liječite ovim lijekom.
- **Poremećaji disanja povezani sa spavanjem:** Lijek Buvidal može uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem kao što su apnea tijekom spavanja (stanke u disanju tijekom spavanja) i hipoksemija povezana sa spavanjem (niska razina kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati stanke u disanju tijekom spavanja, buđenje noću zbog nedostatka zraka, poteškoće s održavanjem neprekinutosti sna ili prekomjernu pospanost tijekom dana. Ako Vi ili netko drugi primijetite ove simptome kod Vas, obratite se liječniku. Liječnik može razmotriti smanjenje doze.

Tolerancija i ovisnost

Ovaj lijek sadrži buprenorfin koji je opioidni lijek. Ponavljanja primjena opioidnih lijekova može dovesti do toga da lijek bude manje učinkovit (naviknete se na njegove učinke, što je poznato kao tolerancija). Ponavljanja primjena buprenorfina također može dovesti do ovisnosti i zlouporabe lijeka, što pak može dovesti do po život opasnog predoziranja.

Zbog ovisnosti možete osjećati da više ne možete kontrolirati koliko lijeka trebate uzeti ili koliko ga često trebate uzimati.

Rizik od razvoja ovisnosti razlikuje se od osobe do osobe. Možda imate veći rizik da postanete ovisni o buprenorfincu ako:

- ste Vi ili bilo tko u Vašoj obitelji ikada zlouporabili ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili ilegalnim drogama („ovisnost“).
- ste pušač.
- ste ikada imali problema s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili ste bili liječeni kod psihijatra zbog drugih psihičkih bolesti.

Ako tijekom uzimanja buprenorfina primijetite bilo koji od sljedećih znakova, to bi moglo značiti da ste razvili ovisnost:

- imate potrebu uzimati lijek dulje nego što Vam je to preporučio liječnik
- imate potrebu uzeti više od preporučene doze

- primjenjujete lijek iz razloga zbog kojih Vam nije propisan, na primjer, „da ostanete smirenji“ ili „da Vam pomogne zaspati“
- više puta ste neuspješno pokušavali prestatи uzimati lijek ili kontrolirati njegovu primjenu
- kada prestanete uzimati lijek, osjećate se loše, dok se nakon ponovnog uzimanja lijeka osjećate bolje („učinci ustezanja“)

Ako primijetite bilo koji od ovih znakova, obratite se svom liječniku kako biste razgovarali o najboljem načinu liječenja za Vas, uključujući kada je prikladno prestatи uzimati lijek i kako ga prestatи uzimati na siguran način (pogledajte dio 3., „Ako prestanete primjenjivati Buvidal“).

Djeca i adolescenti

Buvidal nije namijenjen djeci mlađoj od 16 godina. Vaš liječnik će vas pažljivije nadzirati ako ste adolescent (u dobi od 16-17 godina).

Drugi lijekovi i Buvidal

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu povećati nuspojave lijeka Buvidal i uzrokovati vrlo ozbiljne reakcije.

Pogotovo je važno da kažete svojem liječniku ako uzimate:

- **benzodiazepine** (koriste se za liječenje tjeskobe ili poremećaja spavanja). Uzimanje prevelike količine benzodiazepina zajedno s lijekom Buvidal može uzrokovati smrt jer oba lijeka mogu uzrokovati vrlo sporo i plitko disanje (respiratornu depresiju). Ako Vam je potreban benzodiazepin, Vaš liječnik će Vam propisati odgovarajuću dozu.
- **gabapentinoide (gabapentin ili pregabalin)** (koriste se za liječenje epilepsije ili neuropatske boli). Uzimanje prevelike količine gabapentinoida može uzrokovati smrt jer oba lijeka mogu uzrokovati vrlo sporo i plitko disanje (respiratornu depresiju). Morate uzimati onu dozu koju Vam je propisao Vaš liječnik.
- **alkohol ili lijekove koji sadrže alkohol.** Alkohol može pogoršati sedativni učinak ovog lijeka.
- **druge lijekove koji Vas mogu učiniti pospanim**, a koji se koriste za liječenje bolesti poput tjeskobe, nesanice, konvulzija (napadaja) i boli. Kada se uzimaju zajedno s lijekom Buvidal, ti lijekovi mogu usporiti određenu aktivnost mozga i smanjiti budnost i sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Primjeri lijekova koji mogu uzrokovati pospanost ili smanjiti budnost:

- drugi opioidi poput metadona, određeni lijekovi protiv boli i lijekovi protiv kašlja. Ti lijekovi također mogu povećati rizik od predoziranja opioidima.
- antidepresivi (koriste se za liječenje depresije)
- sedativni antihistaminici (koriste se za liječenje alergijskih reakcija)
- barbiturati (koriste se za spavanje ili umirenje)
- određeni anksiolitici (koriste se za liječenje anksioznih poremećaja)
- antipsihotici (koriste se za liječenje psihijatrijskih poremećaja poput shizofrenije)
- klonidin (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka).

- **opiodne lijekove protiv bolova.** Ti lijekovi možda neće pravilno djelovati kada se uzimaju zajedno s lijekom Buvidal i mogu povećati rizik od predoziranja.

- **naltrekson i nalmefen** (koriste se za liječenje poremećaja ovisnosti) jer mogu onemogućiti pravilno djelovanje lijeka Buvidal. Ne smijete ih uzimati istodobno s ovim lijekom.

- **određene antiretrovirotike** (koriste se za liječenje HIV-a) poput ritonavira, nelfinavira ili indinavira jer mogu povećati učinke ovog lijeka.

- **neke antimikotike** (koriste se za liječenje gljivičnih infekcija) poput ketokonazola ili itrakonazola jer mogu povećati učinke ovog lijeka.

- **makrolidne antibiotike** (koriste se za liječenje bakterijskih infekcija) poput klaritromicina i eritromicina jer mogu povećati učinke ovog lijeka.

- **neke antiepileptičke lijekove** (koriste se za liječenje epilepsije), poput fenobarbitala, karbamazepina i fenitoina, jer mogu smanjiti učinak lijeka Buvidal.

- **rifampicin** (koristi se za liječenje tuberkuloze). Rifampicin može smanjiti učinak lijeka Buvidal.

- **inhibitori monoaminooksidaze** (koriste se za liječenje depresije) poput fenelzina, izokarboksazida, iproniazida i traničipromina jer mogu povećati učinak ovog lijeka.
- **antidepresive** kao što su moklobemid, traničipromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptilin, doksepin ili trimipramin. Ti lijekovi mogu imati interakciju s lijekom Buvidal i mogu Vam se pojaviti simptomi kao što su nehotične ritmičke kontrakcije mišića, uključujući mišiće koji kontroliraju pokrete oka, uznenirenost (agitaciju), halucinacije, komu, prekomjerno znojenje, nevoljno drhtanje (tremor), pretjerane refleksne, povećanu napetost mišića, tjelesnu temperaturu iznad 38 °C. Obratite se liječniku u slučaju takvih simptoma.
- **lijekove koji se koriste za liječenje alergija, bolesti putovanja ili mučnine** (antihistaminici ili antiemetici)
- **mišićne relaksanse**
- **lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti**

Buvidal s alkoholom

Nemojte uzimati alkohol dok koristite lijek Buvidal (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“). Uzimanje alkohola s ovim lijekom može pojačati pospanost i može povećati rizik od problema s disanjem.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego dobijete ovaj lijek. Rizici primjene lijeka Buvidal u trudnica nisu poznati. Vaš liječnik će Vam pomoći da odlučite trebate li i dalje koristiti lijek u trudnoći.

Ako se ovaj lijek koristi u kasnom stadiju trudnoće, može uzrokovati simptome ustezanja uključujući probleme s disanjem u Vašeg novorođenčeta. Do toga može doći unutar nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja.

Ako dojite, prije uzimanja lijeka Buvidal provjerite sa svojim liječnikom, jer ovaj lijek prelazi u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Buvidal može uzrokovati pospanost i omaglicu. To je vjerojatnije na početku liječenja i kod promjene Vaše doze lijeka. Ti učinci se mogu pogoršati ako pijete alkohol ili uzimate druge sedative. Nemojte upravljati vozilima, koristiti se alatima ili strojevima ili obavljati rizične aktivnosti dok ne znate kako ovaj lijek utječe na Vas.

Buvidal sadrži alkohol

Buvidal od 8 mg, 16 mg, 24 mg i 32 mg sadrži 95,7 mg alkohola (etanola) u jednom ml (10% w/w). Količina alkohola u jednoj dozi ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 2 ml piva ili 1 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

3. Kako se primjenjuje Buvidal

Buvidal smiju davati samo zdravstveni radnici.

Buvidal od 8 mg, 16 mg, 24 mg i 32 mg daje se tjedno. Buvidal od 64 mg, 96 mg, 128 mg i 160 mg daje se mjesечно.

Liječnik će odrediti dozu koja je za Vas najbolja. Tijekom liječenja, Vaš liječnik može prilagođavati dozu, ovisno o tome koliko dobro djeluje lijek.

Početak liječenja

Prva doza lijeka Buvidal dat će Vam se kada se pojave jasni znakovi ustezanja.

Ako ste ovisni o opioidima kratkog djelovanja (npr. morfinu ili heroinu), prvu dozu lijeka Buvidal ćete primiti najmanje 6 sati nakon zadnjeg uzimanja opioida.

Ako ste ovisni o opioidima produljenog djelovanja (npr. metadon), Vaša doza metadona smanjit će se na manje od 30 mg dnevno prije početka terapije lijekom Buvidal. Prvu dozu ovog lijeka primit ćete najmanje 24 sat nakon zadnjeg uzimanja metadona.

Ako već ne primate sublingvalni (ispod jezika) buprenorfin (ista djelatna tvar kao u lijeku Buvidal), preporučena početna doza je 16 mg, s jednom ili dvije dodatne doze lijeka Buvidal od 8 mg dane s razmakom od najmanje 1 dana u prvom tjednu liječenja. To znači da će u prvom tjednu terapije ciljana doza biti 24 mg ili 32 mg.

Ako prethodno niste koristili buprenorfin, primit ćete sublingvalnu dozu buprenorfina od 4 mg i biti na promatranju jedan sat prije prve doze lijeka Buvidal.

Nakon što je postignuta stabilizacija lijekom Buvidal za tjedno liječenje (četiri tjedna liječenja ili više tamo gdje je to praktično) može se koristiti Buvidal koji se primjenjuje kao mjesecna terapija, ako Vama to odgovara.

Ako već uzimate sublingvalni buprenorfin, možete početi primati Buvidal sljedeći dan nakon zadnje terapije. Vaš liječnik propisat će Vam odgovarajuću početnu dozu lijeka Buvidal, ovisno o dozi sublingvalnog buprenorfina koju trenutno uzimate.

Daljnje liječenje i prilagodba doze

Tijekom daljnog liječenja lijekom Buvidal, Vaš liječnik može smanjivati ili povećavati dozu u skladu s Vašim potrebama. Možete prelaziti s tjedne terapije na mjesecnu i s mjesecne na tjednu terapiju. Liječnik će Vam propisati odgovarajuću dozu.

U nastavku terapije, možda ćete primati jednu dodatnu dozu lijeka Buvidal od 8 mg između tjednih ili mjesecnih terapija, ukoliko Vaš liječnik smatra da je to za Vas prikladno.

Najviša tjedna doza ako ste na tjednom liječenju lijekom Buvidal je 32 mg s dodatnom dozom od 8 mg. Najviša mjesecna doza ako ste na mjesecnom liječenju lijekom Buvidal je 160 mg.

Put primjene

Buvidal se daje kao jedna injekcija, potkožno (supkutano), u bilo koje od dopuštenih mjesta za ubrizgavanje - stražnjicu, bedro, trbuš ili nadlakticu. Isto područje ubrizgavanja može se koristiti nekoliko puta, ali točna mjesta ubrizgavanja će biti različita za svaku tjednu ili mjesecnu injekciju primjenjenu tijekom sljedećih minimalno 8 tjedana.

Ako primite više buprenorfina nego što ste trebali

Ako ste primili više buprenorfina nego je potrebno, morate se odmah obratiti svojem liječniku jer to može uzrokovati vrlo sporo i plitko disanje koje može završiti smrću.

Ako uzmete previše buprenorfina, morate odmah zatražiti liječničku pomoć jer prekomjerna doza može uzrokovati teške i po život opasne probleme s disanjem. Simptomi prekomjerne doze mogu uključivati sporije i slabije disanje, jači osjećaj pospanosti nego obično, mučninu, povraćanje i/ili nerazgovijetan govor ili otežani govor. Također možete imati sužene zjenice. Ako počinjete gubiti svijest, to može biti znak sniženog krvnog tlaka.

Ako propustite dozu lijeka Buvidal

Vrlo je važno doći na sve zakazane termine za primanje lijeka Buvidal. Ako propustite termin, pitajte svojeg liječnika kada zakazati sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati Buvidal

Nemojte prekidati terapiju bez provjere s liječnikom koji vodi Vaše liječenje. Prekid liječenja može prouzročiti simptome ustezanja lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ili potražite hitnu medicinsku pomoć ako imate nuspojave kao što su:

- iznenadno piskanje u plućima, otežano disanje, oticanje očnih kapaka, lica, jezika, usana, grla ili šaka; osip ili svrbež, pogotovo ako zahvaća cijelo tijelo. Ovo mogu biti znakovi životno ugrožavajuće alergijske reakcije.
- ako počnete disati sporije ili slabije nego obično (respiratorna depresija).
- ako osjetite da ćete se onesvijestiti jer to može biti znak niskog krvnog tlaka.

Isto tako odmah recite liječniku ako dobijete nuspojave poput:

- teškog umora, gubitka apetita ili ako Vam koža ili oči požute. Ovo mogu biti simptomi oštećenja jetre.

Druge nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- nesanica (ne možete spavati)
- glavobolja
- mučnina
- znojenje, sindrom ustezanja lijeka, bol.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija, gripa, grlobolja i bolno gutanje, curenje iz nosa
- otekli žljezde (limfni čvorovi)
- preosjetljivost
- smanjeni apetit
- tjeskoba, uznenirenost, depresija, netrpeljivost, nervozna, nenormalno razmišljanje, paranoja
- pospanost, omaglica, migrena, žarenje ili trnci u šakama i stopalima, nesvjestica, nevoljno drhtanje, povećanje napetosti mišića, poremećaji govora
- suzenje očiju, nenormalno širenje ili sužavanje zjenice (tamnog dijela oka)
- palpitacije (osjećaj lupanja srca)
- nizak krvni tlak
- kašalj, nedostatak zraka, zijevanje, astma, bronhitis
- zatvor, povraćanje, bolovi u trbuhi, flatulencija (vjetrovi), probavne smetnje, suha usta, proljev
- osip, svrbež, koprivnjača
- bolovi u zglobovima, bolovi u leđima, bolovi u mišićima, grčevi u mišićima, bolovi u vratu, bolovi u kostima
- bolna menstruacija
- reakcije na mjestu ubrizgavanja, npr. bol, svrbež, crvena koža, oticanje i otvrđnjavanje kože, oticanje gležanja, stopala ili prstiju, slabost, loše osjećanje, vrućica, zimica, sindrom ustezanja lijeka u novorođenčeta, bolovi u prsištu
- odstupanja u rezultatima pretraga funkcije jetre.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcija kože na mjestu primjene injekcije
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- halucinacije, osjećaj sreće i uzbudjenja (euforija)
- abnormalno crvenilo kože
- bolno ili teško mokrenje
- reakcije na mjestu primjene injekcije, npr. otvorene rane, natečeno područje s nakupljenim gnojem i smrt stanica ili tkiva na mjestu ubrizgavanja.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog

sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljuvajem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Buvidal

Buvidal je namijenjen isključivo za primjenu od strane zdravstvenih radnika. Nije dopušteno izdavati lijek za primjenu u kući ili samostalnu primjenu od strane bolesnika.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili naljepnici štrcaljke iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice ili ako je zamućen.

Buvidal je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Sve upotrijebljene štrcaljke treba baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Buvidal sadrži

- Djetalna tvar je buprenorfín
- Drugi sastojci su sojin fosfatidilkolin, gliceroldioleat, bezvodni etanol (pogledajte dio 2. „Buvidal sadrži alkohol“) (samo u formulaciji za tjednu primjenu) i N-metilpirolidon (samo u formulaciji za mjesecnu primjenu).

Dostupne su sljedeće štrcaljke:

Tjedna injekcija:

8 mg: Napunjena štrcaljka koja sadrži 8 mg buprenorfina u 0,16 ml otopine

16 mg: Napunjena štrcaljka koja sadrži 16 mg buprenorfina u 0,32 ml otopine

24 mg: Napunjena štrcaljka koja sadrži 24 mg buprenorfina u 0,48 ml otopine

32 mg: Napunjena štrcaljka koja sadrži 32 mg buprenorfina u 0,64 ml otopine

Mjesečna injekcija:

64 mg: Napunjena štrcaljka koja sadrži 64 mg buprenorfina u 0,18 ml otopine

96 mg: Napunjena štrcaljka koja sadrži 96 mg buprenorfina u 0,27 ml otopine

128 mg: Napunjena štrcaljka koja sadrži 128 mg buprenorfina u 0,36 ml otopine

160 mg: Napunjena štrcaljka koja sadrži 160 mg buprenorfina u 0,45 ml otopine

Kako Buvidal izgleda i sadržaj pakiranja

Buvidal je otopina za injekciju s produljenim oslobođanjem. Jedna napunjena štrcaljka sadrži žućastu do žutu bistru tekućinu.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

Napunjene štrcaljke koje sadrže 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg i 160 mg otopine za injekciju.

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku s čepom klipa, iglu, zaštitni poklopac za iglu, sigurnosni uređaj i 1 štap klipa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Camurus AB

Rydbergs torg 4

SE-224 84 Lund

Švedska

medicalinfo@camurus.com

Proizvođač

Rechon Life Science AB

Soldattorpsvägen 5

216 13 Limhamn

Švedska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za primjenu za zdravstvene radnike

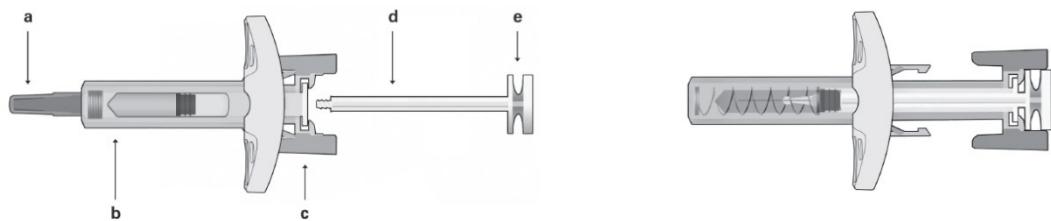
Sadržaj:

- 1. Važne informacije**
- 2. Dijelovi sigurnosne štrcaljke**
- 3. Primjena**
- 4. Odlaganje štrcaljke**

1. Važne informacije

- Injekciju treba primijeniti **SAMO** u potkožno tkivo.
- Nemojte koristiti ako je sigurnosna štrcaljka slomljena ili je pakiranje oštećeno.
- Zaštitni poklopac sigurnosne štrcaljke može sadržavati lateks guma koja može uzrokovati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.
- Pažljivo rukujte sigurnosnom štrcaljkom kako biste izbjegli ubod iglom. Sigurnosna štrcaljka sadrži sigurnosni uređaj za zaštitu igle koji će se aktivirati na kraju ubrizgavanja. Štitnik igle će pomoći spriječiti ozljede uzrokovane ubodom igle.
- Nemojte skidati zaštitni poklopac igle sa sigurnosne štrcaljke dok niste spremni za ubrizgavanje. Nakon skidanja poklopca nikad nemojte pokušavati vratiti poklopac na iglu.
- Bacite upotrijebljenu sigurnosnu štrcaljku neposredno nakon uporabe. Nemojte ponovno koristiti upotrijebljenu sigurnosnu štrcaljku.

2. Dijelovi sigurnosne štrcaljke



Slika 1: **Sigurnosna štrcaljka: Prije primjene**

- a) Zaštitni poklopac igle
- b) Tijelo štitnika štrcaljke
- c) Krilce štitnika štrcaljke
- d) Štap klipa
- e) Glava klipa

Sigurnosna štrcaljka: Nakon primjene

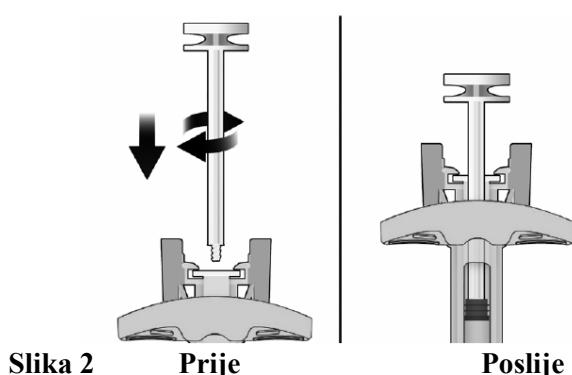
(s aktiviranim mehanizmom zaštite igle)

Napomena: Najmanji volumen ubrizgavanja je jedva vidljiv u kontrolnom prozorčiću jer opruga sigurnosnog uređaja "prekriva" dio staklenog cilindra pokraj igle.

- Ne dirajte krilca štitnika štrcaljke dok niste spremni za ubrizgavanje. Ako se diraju krilci štitnika, štitnik štrcaljke može se aktivirati prerano.
- Nemojte koristiti štrcaljku ako je pala na tvrdnu površinu ili ako je oštećena. Koristite novu štrcaljku za ubrizgavanje.

3. Primjena

- Izvadite štrcaljku iz kartonske kutije: uhvatite štrcaljku za tijelo štitnika štrcaljke.
- Držeći čvrsto štrcaljku za kontrolni prozorčić, umetnite štap klipa u čep klipa blagim okretanjem štapa klipa u smjeru kazaljke na satu sve dok nije učvršćen (vidjeti Sliku 2).



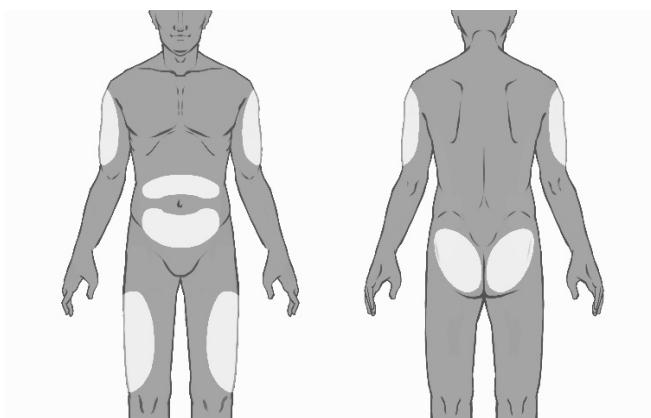
Slika 2

Prije

Poslije

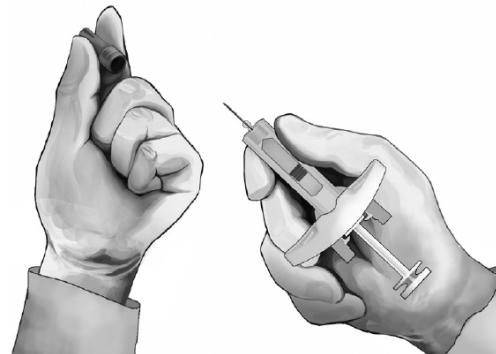
- Pažljivo pregledajte sigurnosnu štrcaljku:
 - Nemojte koristiti sigurnosnu štrcaljku nakon isteka datuma roka valjanosti navedenog na kartonskoj kutiji ili naljepnicu štrcaljke.
 - Može se vidjeti mjehurić zraka, što je normalno.
 - Tekućina treba biti bistra. Nemojte koristiti sigurnosnu štrcaljku ako tekućina sadrži čestice ili je zamućena.
- Izaberite mjesto ubrizgavanja. Mjesto ubrizgavanja treba izmjenjivati između stražnjice, bedra, trbuha ili nadlaktice (vidjeti Sliku 3), pri čemu treba proći najmanje 8 tjedana prije ponovnog

ubrizgavanja u prethodno korišteno mjesto ubrizgavanja. Treba izbjegavati ubrizgavanje u područje struka ili u području unutar 5 cm oko pupka.



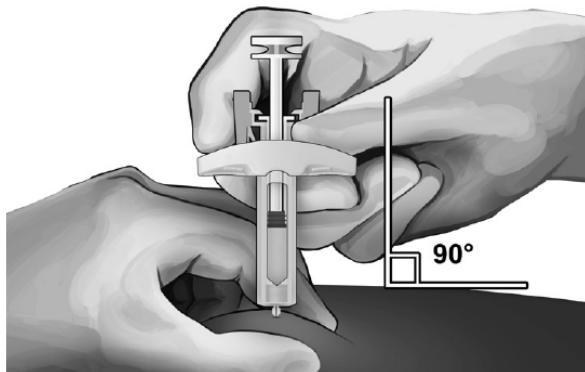
Slika 3

- Stavite rukavice i očistite mjesto ubrizgavanja kružnim pokretima koristeći alkoholni rupčić (nije priložen u pakiranju). Nemojte ponovno dodirivati očišćeno mjesto prije ubrizgavanja.
- Držeći sigurnosnu štrcaljku za štitnik prema prikazu (vidjeti Sliku 4), pažljivo ravno povucite zaštitni poklopac igle. Odmah bacite zaštitni poklopac igle (nikad nemojte pokušavati vratiti poklopac na iglu). Na kraju igle može biti vidljiva kapljica tekućine. To je normalno.



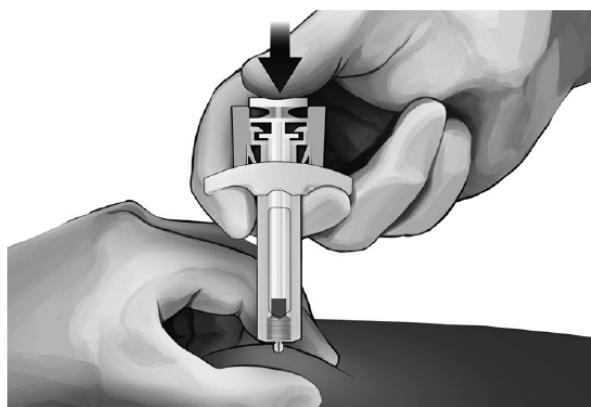
Slika 4:

- Kožu na mjestu ubrizgavanja uhvatite između palca i prsta kako je prikazano (vidjeti Sliku 5).
- Držite sigurnosnu štrcaljku kako je prikazano i uvedite iglu pod kutem od oko 90° (vidjeti Sliku 5). Iglu gurnite do kraja unutra.



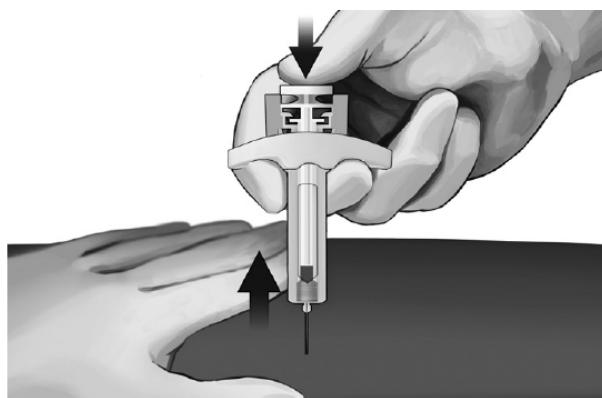
Slika 5

- Držeći štrcaljku kako je prikazano (vidjeti Sliku 6), lagano potiskujte klip dok glava klipa ne upadne između krilaca štitnika štrcaljke i ne ubrizga se sva otopina.



Slika 6

- Lagano izvadite iglu iz kože. Preporuča se klip držati potisnutim do kraja dok se igla pažljivo ravno izvlači iz mjesta ubrizgavanja (vidjeti Sliku 7).



Slika 7

- Čim se igla potpuno izvadi iz kože, polako maknite palac s klipa i pustite da štitnik štrcaljke automatski prekrije izvučenu iglu (vidjeti Sliku 8). Na mjestu injekcije može se pojaviti mala količina krvi. Ako je potrebno obrišite je pamučnim jastučićem ili gazom.



Slika 8

4. Odlaganje štrcaljke

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.