

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Buvidal 8 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 16 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 24 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 32 mg stungulyf, forðalausn

2. INNIHALDSLÝSING

Buvidal 8 mg stungulyf, forðalausn
Hver áfyllt sprauta inniheldur 8 mg búprenorfin

Buvidal 16 mg stungulyf, forðalausn
Hver áfyllt sprauta inniheldur 16 mg búprenorfin

Buvidal 24 mg stungulyf, forðalausn
Hver áfyllt sprauta inniheldur 24 mg búprenorfin

Buvidal 32 mg stungulyf, forðalausn
Hver áfyllt sprauta inniheldur 32 mg búprenorfin

Hjálparefni með þekkta verkun
Styrkleikar 8 mg, 16 mg, 24 mg og 32 mg innihalda 95,7 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum ml (10% w/w).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, forðalausn.
Gulleitur til gulur tær vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við ópíóíðafíkn, innan ramma lækisfræðilegrar, félagslegrar og sálfræðilegrar meðferðar. Meðferðin er ætluð fullorðnum og unglingum eldri en 16 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn mega gefa Buvidal. Meðferð á að hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð ópíóíðafíknar. Gripið skal til viðeigandi ráðstafana við ávísun og dreifingu búprenorfins, eins og að sinna eftirfylgniheimsóknnum með klínisku eftirliti eftir þörfum sjúklings. Sjúklingum er hvorki heimilt að taka lyfið með sér heim né gefa sér það sjálfir.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir upphaf meðferðar (innleiðslu)

Til að forðast framköllun fráhrarfseinkenna skal hefja meðferð með Buvidal eingöngu þegar skýr og hlutlæg teikn um væg eða miðlungi mikil fráhrörf hafa komið fram (sjá kafla 4.4). Hafa skal í huga hvaða tegund af ópíóíði var notað (þ.e. lang- eða skammverkandi ópíóíð), tímann sem er liðinn frá því að ópíóíð var seinast notað og stig ópíóíðafíknarinnar.

- Hjá sjúklingum sem notuðu heróín eða skammverkandi ópíóíða, má ekki gefa fyrsta skammtinn af Buvidal fyrr en 6 klst. hafa liðið frá því að sjúklingurinn notaði ópíóíða síðast.
- Hjá sjúklingum sem fá metadón skal minnka skammtinn af metadóni í að hámarki 30 mg/dag áður en meðferð er hafin með Buvidal og ekki má gefa fyrsta skammtinn af Buvidal fyrr en 24 klst. hafa liðið frá því sjúklingurinn fékk síðast skammt af metadóni. Buvidal getur framkallað fráhvarfseinkenni hjá sjúklingum sem eru háðir metadóni.

Skammtar

Upphaf meðferðar hjá sjúklingum sem ekki eru nú þegar á búprenorfini

Sjúklingum sem ekki hafa áður fengið búprenorfin skal gefinn 4 mg skammtur undir tungu og skal fylgst með þeim í klukkutíma áður en hafin er vikuleg meðferð með Buvidal til að staðfesta að búprenorfin þolist.

Ráðlagður upphafsskammtur Buvidal er 16 mg, með einn eða tvo 8 mg skammta til viðbótar með að lágmarki einn dag á milli að marksskammtinum 24 mg eða 32 mg fyrir fyrstu viku meðferðar. Ráðlagður skammtur fyrir aðra viku meðferðar er heildarskammturinn sem gefinn er innleiðingavikuna.

Mánaðarlega meðferð með Buvidal má hefja eftir innleiðingu með vikulegum skömmtum af Buvidal í samræmi við umreiknitöflu fyrir skammta í töflu 1, eftir að sjúklingar hafa náð jafnvægi með vikulegri meðferð (eftir fjórar vikur eða meira, þar sem gagnlegt er).

Skipt úr búprenorfin lyfi gefið undir tungu í Buvidal

Hægt er að skipta beint úr meðferð sjúklinga sem fá búprenorfin undir tungu yfir í vikulega eða mánaðarlega meðferð með Buvidal, sem hefst daginn eftir síðasta daglega meðferðarskammtinn af búprenorfini undir tungu í samræmi við skammtaráðleggingarnar í töflu 1. Eftir að skipt er um meðferð er mælt með nánara eftirliti með sjúklingum meðan á skömmunartímabilinu stendur.

Tafla 1. Meðferðarskammtar af hefðbundnu búprenorfini undir tungu og ráðlagðir samsvarandi vikulegir og mánaðarlegir skammtar af Buvidal		
Daglegur skammtur af búprenorfini undir tungu	Vikulegur skammtur af Buvidal	Mánaðarlegur skammtur af 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

Hægt er að skipta beint úr meðferð sjúklinga sem fá búprenorfin 26-32 mg undir tungu yfir í Buvidal 160 mg mánaðarlega, undir nánna eftirliti við skömmun eftir skiptin.

Skammtastærðin af búprenorfini í mg getur verið breytileg eftir tungurótarlyfjum og þarf að taka mið af því fyrir hvert lyf fyrir sig. Lyfjahvarfafræðilegum eiginleikum Buvidal er lýst í kafla 5.2.

Aðlögum skammtastærðar og viðhaldsmeðferð

Buvidal má gefa vikulega eða mánaðarlega. Það má auka eða minnka skammtinn og skipta sjúklingi á milli vikulegra og mánaðarlegra skammta í samræmi við einstaklingsbundnar þarfir sjúklingsins og klínískt mat læknisins samkvæmt ráðleggingum í töflu 1. Eftir að skipt er um meðferð getur verið þörf á nánara eftirliti með sjúklingum. Mat á langtíma meðferð er byggt á 48-vikna gögnum.

Viðbótarskömmun

Að hámarki má gefa einn viðbótarskammt af Buvidal 8 mg í ófyrirséðri heimsókn á milli vikulegra og mánaðarlegra skammta byggt á tímabundinni þörf tiltekins sjúklings.

Hámarksskammtur á viku hjá sjúklingum sem fá Buvidal vikulega er 32 mg, með 8 mg viðbótarskammti. Hámarksskammtur á mánuði hjá sjúklingum sem fá Buvidal mánaðarlega er 160 mg.

Gleymdir skammtar

Til að forðast gleymda skammta má gefa vikulegan skammt allt að 2 dögum fyrir og eftir vikulegan áætlaðan tíma og mánaðarlegan skammt má gefa allt að 1 viku fyrir eða eftir mánaðarlegan áætlaðan tíma.

Ef skammtur gleymist skal gefa næsta skammt eins fljótt og auðið er.

Markmið meðferðar og meðferðarlok

Áður en meðferð með Buvidal er hafin skal setja saman meðferðaráætlun með sjúklingi. Ef meðferð með Buvidal er stöðvuð þarf að taka mið af forðaverkun lyfsins og til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni getur verið ráðlegt að minnka skammtinn smám saman (sjá kafla 4.4).

Ef skipt er um meðferð yfir í búprenorfin undir tungu skal það gert einni viku eftir síðasta vikulega skammt eða einum mánuði eftir síðasta mánaðarlega skammt af Buvidal í samræmi við ráðleggingar í töflu 1.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búprenorfin hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára. Ekki er hægt að mæla með ákveðnum skömmtum.

Almennt er mælt með sömu skömmtum fyrir eldri sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi eins og fyrir yngri fullorðna sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Hins vegar getur skammtaæðlögun reynst nauðsynleg fyrir eldri sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá fyrir neðan).

Skert lifrarstarfsemi

Búprenorfin skal nota með varúð í sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Búprenorfin má ekki að gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að breyta búprenorfin skammti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þegar skammtar eru ákvarðaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búprenorfin hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára (sjá kafla 4.4). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Buvidal er eingöngu ætlað fyrir lyfjagjöf undir húð. Lyfinu skal dælt hægt og að fullu í vef undir húð á mismunandi svæðum (í rasskinn, læri, maga eða upphandlegg) að því gefnu að þar sé nóg af vef undir húð. Hvert svæði getur haft marga inndælingarstaði. Breytt skal um inndælingarstaði fyrir bæði vikulegar og mánaðarlegar inndælingar. Að lágmarki eiga 8 vikur að líða áður en sprautað er aftur í sama inndælingarstað fyrir vikulega skammta. Engin klínísk gögn liggja fyrir um endurinnndælingu mánaðarlegs skammts á sama stað. Ólíklegt er að það hafi áhrif á öryggi. Ákvörðunin um að sprauta aftur á sama stað sem áður hefur verið notaður ætti að vera tekin skv. klínískri dómgreind vakthafandi lækis. Gefa á skammtinn sem staka inndælingu og ekki má skipta skammtinum niður í hluta. Ekki má gefa skammtinn í bláæð, í vöðva eða í húð (sjá kafla 4.4). Sjá kafla 6.6 um leiðbeiningar við lyfjagjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarleg öndunarbílun.
Alvarlega skert lifrarstarfsemi
Bráð áfengissýki eða drykkjuóráð (*delirium tremens*)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lyfjagjöf

Gæta skal þess að forðast að inndæla Buvidal í ógáti. Ekki má gefa skammtinn í bláæð, í vöðva eða í húð.

Innan æðar, eins og við inndælingu í bláæð, getur lyfið valdið alvarlegum skaða þar sem Buvidal myndar þéttan massa þegar það kemst í snertingu við líkamsvökva sem gæti valdið æðaáverka, stíflun eða blóðsegareki.

Til að draga úr hættunni á misnotkun, ofnotkun og ólöglegri notkun skulu lækna grípa til viðeigandi ráðstafana við ávísun og dreifingu á búprenorfini. Heilbrigðisstarfsmenn skulu gefa sjúklingum Buvidal milliliðalaust. Sjúklingum er hvorki heimilt að taka lyfið með sér heim né gefa sér það sjálfir. Vandlega skal vakta tilraunir til að fjarlægja forðalyfið meðan á meðferð stendur.

Forðaverkunareiginleikar

Forðaverkunareiginleika lyfsins ber að hafa í huga meðan á meðferð stendur, þ.m.t. meðan á innleiðslu og meðferðarlokum stendur (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum sem fá lyf samhliða og/eða hafa samfarandi sjúkdóma þarf sérstaklega að hafa eftirlit með teiknum og einkennum um eiturvekanir, ofskömmtnun eða fráhvörf vegna hækkaðra eða lækkaðra gilda búprenorfsins (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Öndunarbæling

Tilkynnt hefur verið um nokkur dauðsföll vegna öndunarbælingar fyrir sjúklinga sem fengu meðferð með búprenorfini, einkum þegar það var notað samhliða benzódíazepíni (sjá kafla 4.5) eða þegar búprenorfin var ekki notað í samræmi við leiðbeiningar sem voru gefnar við ávísun lyfsins. Einnig hefur verið tilkynnt um dauðsföll sem orðið hafa í tengslum við samhliða lyfjagjöf búprenorfsins og annarra slævandi lyfja, svo sem áfengis, gabapentinoid lyf (svo sem pregabalin og gabapentin) eða annarra ópíóíða.

Búprenorfin skal nota af varúð hjá sjúklingum með öndunarskerðingu (t.d. langvinna lungnateppu, astma, lungnahjartastækkun (cor pulmonale), minnkaða öndunaraukagetu (decreased respiratory reserve), súrefnisþurrð, koltvísýringshækkun í blóði (hypercapnia), öndunarbælingu eða kryppu og hryggskekkju (kyphoscoliosis).

Búprenorfin gæti valdið alvarlegri, mögulega bannvænni öndunarbælingu hjá börnum og öðrum einstaklingum sem ekki eru háðir ópíóíðum og gætu notað lyfið af ásettu ráði eða fyrir slysi.

Bæling miðtaugakerfis

Búprenorfin getur valdið svefndruna, sérstaklega þegar það er tekið samhliða áfengi eða öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfið (eins og benzódíazepín slævilyfjum, sefandi lyfjum, róandi lyfjum, gabapentinoidlyfjum eða svefnlyfjum) (sjá kafla 4.5 og 4.7).

Þol og ópíóíðafíkn (misnotkun og fíkn)

Búprenorfin er hlutörvi fyrir mu-ópíóíða viðtakann og langtíma lyfjagjöf getur valdið því að viðkomandi verður háður ópíóíðum.

Þol, líkamleg og/eða sálræn ávanabinding og óþíóíðafíkn getur myndast við endurtekna notkun óþíóíða eins og búprenorfin. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun búprenorfin getur valdið ofskömmun og/eða dauða. Hættan á því að þróa með sér óþíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talið áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak eða sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða eða persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð er hafin með búprenorfini og meðan á meðferð stendur ættu læknir og sjúklingur að meta reglulega saman þörf á áframhaldandi meðferð, íhuga meðferðarlok og aðlaga skammta ef þörf krefur.

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til teikna um sækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér skoðun á samhliða notkun óþíóíða og geðlyfja (eins og bensódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni óþíóíðafíknar.

Serótínínheilkenni

Samhliða gjöf Buvidal og annarra serótónínvakra lyfja svo sem MAO-hemla, serótónínendurupptökuhemla (SSRI), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemla (SNRI) eða þríhringlaga þunglyndislyfja getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.5). Ef samhliða meðferð með öðrum serótónínvirkum lyfjum er klínískt réttmæt er ráðlegt að fylgjast náið með sjúklingi, sérstaklega í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu. Einkenni serótónínheilkennis getur falið í sér breytingar á andlegu ástandi, truflanir á starfsemi ósjálfráða taugakerfisins, óeðlileg tauga- og vöðvaviðbrögð, og/eða einkenni frá meltingarfærum. Íhuga skal skammtaminnkun eða að stöðva meðferð ef grunur er um serótónínheilkenni, allt eftir alvarleika einkennanna.

Lifrabólga og lifrarskaði

Mælt er með að gera lifrarstarfsemisspróf og kanna hvort veirulifrabólga sé til staðar áður en meðferð er hafin. Sjúklingar sem mælast jákvæðir fyrir veirulifrabólgu, sem fá tilteknar samhliða lyfjameðferðir (sjá kafla 4.5) og/eða hafa skerta lifrarstarfsemi, eru í aukinni hættu á lifrarskaða. Ráðlagt er að fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi.

Greint hefur verið frá tilvikum um bráðan lifrarskaða hjá óþíóíðháðum sjúklingum bæði í klínískum rannsóknum og með aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu á lyfjum sem innihalda búprenorfin. Birtingarmynd þessara áhrifa eru frá tímabundnum, einkennalausum hækkunum á lifrartransamínösum allt til frumueyðandi lifrabólgu (cytolytic hepatitis), lifrabilunar, lifrardreps, lifrar- og nýrnaheilkenna, lifrarheilakvilla (hepatic encephalopathy) og dauða. Í mörgum tilvikum hafa verið til staðar óeðlileg lifrarendisgildi, arfgengur sjúkdómur, lifrabólga B eða lifrabólga C, áfengismisnotkun, lysterstol, samtímis notkun annarra lyfja sem geta haft eituráhrif á lifur og áframhaldandi notkun eiturlyfs í bláæð sem geta haft áhrif eða stuðlað að þessum áhrifum. Taka þarf tillit til þessara undirliggjandi þátta áður en búprenorfini er ávísað og meðan á meðferð stendur. Ef grunur leikur á lifrarskaða skal gera frekara mat á líffræðilegum þáttum sem og rannsóknir á uppruna. Það fer eftir niðurstöðunum hvort nauðsynlegt reynist að hætta notkun Buvidal. Vera má að þörf sé á tíðara eftirliti en við vikulega eða mánaðarlega meðferð. Ef meðferð er haldið áfram skal fylgjast náið með lifrarstarfsemi.

Fráhvarfseinkennum óþíóíða komið af stað

Þegar verið er að hefja meðferð með búprenorfini verður læknirinn að vera meðvitaður um að búprenorfin er hlutaörvi. Búprenorfinlyf geta valdið fráhvarfseinkennum hjá sjúklingum með óþíóíðafíkn, einkum ef lyfið er gefið áður en dregið hefur úr örvandi áhrifum frá nýlegri óþíóðanotkun eða misnotkun. Til að forðast að setja af stað fráhvarf skal innleiðsla með búprenorfini hefjast þegar hlutlæg teikn og einkenni um væg eða meðalmikil fráhvörf eru þegar komin fram (sjá kafla 4.2).

Stöðvun meðferðar getur valdið fráhvarfseinkennum sem geta verið síðkomin.

Skert lifrarstarfsemi

Búprenorfin umbrotnar að verulegu leyti í lifrinni. Fylgjast skal með sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi með tilliti til teikna og einkenna um framkölluð fráhvarfseinkenni ópíóíða, eiturvekana eða ofskömmtnar af völdum hækkaðra gilda búprenorfin. Búprenorfin skal nota með varúð hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi á meðferðartímanum. Ekki má nota búprenorfin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Umbrotsefni búprenorfin safnast upp hjá sjúklingum með nýrnabilun. Gæta skal varúðar þegar skammtar eru ákvarðaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínúthreinsun < 30 ml/min), sjá kafla 4.2 og 5.2.

QT-lenging

Aðgát skal höfð þegar Buvidal er gefið ásamt öðrum lyfjum sem lengja QT-bilið og hjá sjúklingum með sögu um heilkenni langs QT-bils (long QT syndrome) eða öðrum áhættuþáttum fyrir QT-lengingu.

Meðferð á bráðum verkjum

Ef veita þarf verkjameðferð við bráðum verkjum samhliða notkun Buvidal, gæti reynst nauðsynlegt að nota ópíóíða með mikla sækni í mu-ópíóíða viðtaka (t.d. fentanyl), verkjastillandi lyf sem ekki tilheyra ópíóíðum og svæðisdeyfinu. Títrun skammvirkra ópíóíða verkjalyfja til inntöku eða til notkunar í bláæð (morfin sem ekki hafa forðaverkun, oxýkódón eða fentanyl) fyrir sjúklinga sem fá Buvidal meðferð gæti krafist hærri skammta til að ná tilætluðum verkjastillandi áhrifum. Vakta þarf sjúklinga á meðferðartímanum.

Börn og unglingar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búprenorfin hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára (sjá kafla 4.2). Þar sem upplýsingar fyrir unglinga (á aldrinum 16 eða 17 ára) eru takmarkaðar, skal hafa náði eftirlit með sjúklingum í þessum aldurshópi á meðan á meðferð stendur.

Svefntengdar öndunartruflanir

Ópíóíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (central sleep apnoea, CSA) og svefntengdum súrefnisskortum. Notkun ópíóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni á skammtaháðan hátt. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum með miðlægan kæfisvefn.

Áhrif lyfjaflokks

Ópíóíðar geta framkallað réttstöðulágþrýsting.

Ópíóíðar geta hækkað þrýsting í heila- og mænuvökva sem getur leitt til floga. Því ætti að nota ópíóíða með varúð hjá sjúklingum með höfuðáverka, áverka innan höfuðkúpu eða við aðrar aðstæður þar sem þrýstingur í heila- og mænuvökva getur verið aukinn og hjá sjúklingum sem hafa fengið flog.

Ópíóíða skal nota með varúð hjá sjúklingum með lágþrýsting, stækkaðan blöðruhálskirtil eða þrengsli í þvagrás.

Ljósopsþrenging af völdum ópíóíða, breytingar á meðvitund eða breytingar á sársaukaskyni sem einkenni sjúkdómsins getur haft áhrif á mat á sjúklingi eða greiningu eða klíniska meðferð á samhliða sjúkdómi.

Ópíóíða skal nota með varúð hjá sjúklingum með slímbjúg (myxoedema), skjaldvakabrest eða skerta nýrnaheftustarfsemi (t.d. Addisons sjúkdóm).

Sýnt hefur verið fram á að ópíóíð auki þrýsting innan gallblöðru (e. intracholedochal pressure) og gæta skal varúðar hjá sjúklingum með skerta gallstarfsemi.

Latex

Ekkert náttúrulegt gúmmí eða latex er notað í nálarhlífina. Engu að síður er ekki hægt að útiloka að óverulegar leifar séu til staðar og því er hugsanleg hætta á ofnæmisviðbrögðum hjá latexnæmum einstaklingum sem ekki er hægt að útiloka.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum við Buvidal.

Búprenorfín skal nota með varúð þegar það er gefið samhliða:

- naltrexón og nalmefene: naltrexón og nalmefene eru ópíóíða-blokkar sem geta komið í veg fyrir lyfjafræðileg áhrif búprenorfíns. Meðan á búprenorfín meðferð stendur hjá sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum getur naltrexón valdið skyndilegum, langvarandi og miklum fráhvarfseinkennum. Fyrir sjúklinga sem þegar fá meðferð með naltrexón getur naltrexón hamlað tilætlaðri verkun búprenorfíns.
- áfengum drykkjum eða lyfjum sem innihalda áfengi, þar sem áfengi eykur slævandi áhrif búprenorfíns (sjá kafla 4.7).
- benzódíazepínur: Þessi samsetning getur valdið dauða vegna miðlægrar öndunarbælingar. Því þarf að hafa náið eftirlit með skömmtnun og forðast þessa samsetningu þar sem hætta er á misnotkun. Vara verður sjúklinga við því að mjög hættulegt er að nota benzódíazepínlyf sem lækni hefur ekki ávísað til viðkomandi sjúklings meðan þetta lyf er tekið og einnig skal brýna fyrir sjúklingum að nota benzódíazepín eingöngu samhliða þessu lyfi samkvæmt leiðbeiningum frá lækni (sjá kafla 4.4).
- gabapentinoid lyf: Samhliða notkun Buvidal og gabapentinoid lyfja (gabapentin og pregabalin) getur valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi, djúpri slævingu, dái eða dauða. Því þarf að hafa náið eftirlit með skömmtnun og forðast þessa samsetningu þar sem hætta er á misnotkun. Vara skal sjúklinga við að eingöngu ætti að nota gabapentinoid lyf samhliða þessu lyfi samkvæmt leiðbeiningum frá lækni (sjá kafla 4.4).
- Serótónínvikum lyfjum svo sem MAO-hemlum, serótónín-endurupptökuhemlum (SSRI), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlum (SNRI) eða þríhringlaga þunglyndislyfjum vegna aukinnar hættu á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.4).
- önnur efni sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið: öðrum ópíóíða-afleiðum (t.d. metadóni, verkjastillandi lyfjum og hóstastillandi lyfjum), ákveðnum þunglyndislyfjum, róandi H₁-viðtaka blokkum, barbitúrötum, kvíðalyfjum öðrum en benzódíazepín-lyfjum, geðrofslyfjum, klónidíni og skyldum efnum. Þessar lyfjasamsetningar auka bælingu miðtaugakerfis. Minnkuð árvekni getur gert akstur og notkun á vélum hættulegan (sjá kafla 4.7).
- ópíóíðverkjalyf: Erfitt getur reynst að ná viðeigandi verkjastillingu þegar ópíóíðörvar með hreina örvun (a full opioid agonist) eru gefnir sjúklingum sem nota búprenorfín/naloxón. Hættan á ofskömmtnun með hreinum örvum er einnig til staðar, sérstaklega þegar reynt er að upphefja hlutaörvandi áhrif búprenorfíns eða þegar plasmabéttni búprenorfíns fer minnkandi (sjá kafla 4.4).
- Búprenorfín er brotið niður í norbúprenorfín aðallega af CYP3A4. Sýnt hefur verið fram á milliverkanir við virkja eða hemla sem gefnir eru samhliða í rannsóknum sem fóru fram með búprenorfín gefið um húð eða slímhúð. Búprenorfín er einnig brotið niður í búprenorfín-3β-glúkuróníð af UGT1A1.

- CYP3A4-hemlar geta hamlað niðurbrot búprenorfíns sem leiðir til aukins C_{max} og AUC búprenorfíns og norbúprenorfíns. Buvidal verður ekki fyrir umbrotum eftir fyrstu umferð um lifur og áætlað er að CYP3A4-hemlar (t.d. próteasahemlar eins og rítónavíri, nelfínavíri, indínavíri eða azól sveppalyf eins og ketokónazól eða ítrakónazól, makrólíðasýklalyf) hafi minni áhrif á umbrot búprenorfíns þegar þeir eru gefnir samhliða Buvidal samanborið samhliða gjöf búprenorfíns undir tungu. Þegar skipt er úr búprenorfíni undir tungu í Buvidal, skal fylgst vandlega með sjúklingum til að tryggja að plasmabéttni búprenorfíns sé nægileg. Sjúklingar sem þegar fá meðferð með Buvidal og hefja meðferð með CYP3A4-hemlum skulu fá vikulega meðferð með Buvidal og vandlega skal fylgst með teiknum og einkennum um ofmeðhöndlun. Hins vegar ef sjúklingi er gefið Buvidal samhliða CYP3A4-hemli og meðferð með CYP3A4-hemli er hætt, þarf að fylgjast með einkennum um fráhrarfseinkenni hjá sjúklingnum (sjá kafla 4.4).
- CYP3A4-örvar geta örvað niðurbrot búprenorfíns sem leiðir til lækkaðra gilda búprenorfíns. Buvidal verður ekki fyrir umbroti með fyrstu umferð um lifur og áætlað er að CYP3A4-örvar (t.d. fenóbarbital, karbamazepín, fenýtóín, rifampicín) hafi minni áhrif á umbrot búprenorfíns við samhliða gjöf með Buvidal samanborið samhliða gjöf búprenorfíns undir tungu. Þegar skipt er úr búprenorfíni undir tungu í Buvidal, skal fylgst vandlega með sjúklingum til að tryggja að plasmagildi búprenorfíns séu nægileg. Sjúklingar sem þegar fá meðferð með Buvidal og hefja meðferð með CYP3A4-örvum skulu fá vikulega meðferð með Buvidal og vandlega skal fylgst með teiknum og einkennum um fráhrörf. Hins vegar ef sjúklingur sem gefið er Buvidal samhliða CYP3A4-örva hættir meðferð með CYP3A4-örva, þarf að fylgjast með einkennum um ofmeðhöndlun hjá sjúklingnum.
- UGT1A1-hemlar geta haft áhrif á altæka útsetningu búprenorfíns.
- Mónóamínóxíðasa hemlar (MAO-hemlar): Getur valdið versnandi ópíóíðaáhrifum, samkvæmt reynslu af morfíni.
- Samhliða gjöf búprenorfíns og andkólinvirkra lyfja eða lyfja með andkólinvirka virkni (þríhringlaga þunglyndislyf, andhistamín, geðrofslyf, vöðvaslakandi lyf, parkinsonslyf) geta valdið auknum andkólinvirkum aukaverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun búprenorfíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Búprenorfín ætti aðeins að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Við lok meðgöngu getur búprenorfín leitt til öndunarbælingar í nýburum, jafnvel eftir stutt meðferðartímabil. Langtímameðferð á síðustu þremur mánuðum meðgöngu getur framkallað fráhrarfseinkenni hjá nýburum (t.d. ofstælingu, nýburaskjálfta, nýburaæsingi, vöðvakippi eða krampa). Heilkennið kemur vanalega ekki fram fyrr en nokkrum klukkutímum til nokkrum dögum eftir fæðingu.

Vegna langs helmingunartíma búprenorfíns ætti að íhuga nýburaeftirlit í nokkra daga eftir fæðingu til að koma í veg fyrir hættu á öndunarbælingu eða fráhrarfsheilkenni hjá nýburum.

Brjóstagjöf

Búprenorfín og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk og gæta skal varúðar þegar Buvidal er notað á meðan brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif búprenorfíns á frjósemi í mönnum.

Búprenorfin hefur ekki sýnt fram á áhrif á frjósemi í dýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Búprenorfin hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þegar það er gefið sjúklingum sem eru háðir óþjóðum. Búprenorfin getur valdið svefndrunga, sundli eða skertri dómgreind, sérstaklega meðan á innleiðingu meðferðar eða breytingu skammtastærðar standur. Ef lyfið er notað samhliða áfengi eða öðrum lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið er líklegt að áhrifin verði meiri (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Vara skal sjúklinginn við að aka eða nota hættulegar vélar á meðan þetta lyf er tekið þar til kemur í ljós hvaða áhrif lyfið hefur á sjúklinginn. Sjúklingurinn ætti að fá ráðleggingar frá þeim heilbrigðisstarfsmanni sem sér um meðferðina.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Þær aukaverkanir tengdar búprenorfin meðferð sem oftast voru nefndar voru höfuðverkur, ógleði, ofsvitnun, svefnleysi, fráhvarfsheilkenni og sársauki.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir fyrir búprenorfin, ásamt Buvidal. Eftirfarandi hugtök og tíðni eru notuð: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir eftir líffærakerfum				
Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra		Sýking Inflúensa Kokbólga Nefslímubólga	Húðbeðsbólga á stungustað	
Blóð og eitlar		Eitlastækkun		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst		
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Kviði Geðshræring Þunglyndi Fjandskapur Taugaveiklun Óeðlilegar hugsanir Vænisýki Lyfjafíkn		Ofsjónir Alsælutilfinning
Taugakerfi	Höfuðverkur	Svefndrungi Sundl Mígreni Náladoði Yfirlið Skjálfti Ofstæling Talröskun		
Augu		Sjúkdómur í tárakirtlum Ljósopsstækkun Ljósopsþrenging		
Eyru og			Svimi	

Tafla 2. Aukaverkanir eftir líffærakerfum				
Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
völundarhús				
Hjarta		Hjartsláttarónot		
Æðar		Æðavíkkun Lágbrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti Andnauð Geispi Astmi Berkjubólga		
Meltingarfæri	Ógleði	Hægðatregða Uppköst Kviðverkir Uppþemba Meltingartruflun Munnþurrkur Niðurgangur Meltingarfærakvilli		
Lifur og gall			Aukinn alanín- amínótransferasi Aukinn aspartat- amínótransferasi Aukning lifrar- ensíma	
Húð og undirhúð		Útbrot Klái Ofsaklái	Dröfnuútbrot	Roðaprot
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir Bakverkir Vöðvaverkir Vöðvakrampar Hálsverkur Beinverkir		
Nýru og þvaggfæri				Þvaggteppa
Æxlunarfæri og brjóst		Tíðaverkir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Ofsvitnun Fráhvarfs- heilkenni Sársauki	Verkur á stungustað Klái á stungustað Roði á stungustað Bólga á stungustað Viðbrögð á stungustað Herslismyndun á stungustað Hnúðar á stungustað Bjúgur í útlimum Þróttleysi Lasleiki Sóthiti Kuldahrollur Fráhvarfsheilkenni hjá nýburum Brjóstverkir	Þroti á stungustað Mar á stungustað Ofsaklái á stungustað	Ígerð á stungustað Sár á stungustað Drep á stungustað
Rannsóknaniðurstöður		Óeðlileg lifrarpróf		
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Sundl vegna aðferðar við lyfjagjöf	

Lýsing á völdum aukaverkunar

Viðbrögð á stungustað

Í tvíblindri 3 stigs rannsókn á verkun komu fram aukaverkanir tengdar stungustað hjá 36 (16,9%) af 213 sjúklingum (5% af gefnum inndælingum) hjá Buvidal meðferðarhópi. Algengustu aukaverkanirnar voru verkur á stungustað (8,9%), kláði á stungustað (6,1%) og roði á stungustað (4,7%). Viðbrögð á stungustað voru öll væg eða miðlungs mikil og flest tilvikin voru skammvinn.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir á stungustað: ígerð, sáramyndun og drep eftir markaðssetningu með Buvidal.

Lyfjaávani

Endurtekin notkun búprenorfins getur leitt til lyfjaávana, jafnvel við meðferðarskammta. Hættan á lyfjaávana getur verið mismunandi eftir einstökum áhættuþáttum sjúklings, skömmtum og lengd ópíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Helsta einkennið sem kallar á inngríp er öndunarbæling sem afleiðing af bælingu miðtaugakerfisins ef um er að ræða ofskömmun búprenorfins, þar sem hún getur leitt til öndunarstöðvunar og dauða. Fyrstu einkennum ofskömmunar geta einnig verið mikill sviti, svefnhöfði, sjóndepurð, ljósosþprenging, lágþrýstingur, ógleði, uppköst og/eða talraskanir.

Meðferð

Hefja skal almennar stuðningsaðgerðir, þ.m.t. fylgjast náið með öndun og hjartslætti sjúklings. Meðhöndla skal öndunarbælingu samkvæmt einkennum og stöðluðum gjörgæsluáðferðum. Tryggja verður opinn öndunarveg og hjálpa til við öndun handvirkt eða með öndunarvél (stýrð öndun). Flytja skal sjúklinginn á stað þar sem fullkominn endurlífgunarbúnaður er tiltækur. Ef sjúklingurinn kastar upp verður að gæta þess að ásvelging eigi sér ekki stað. Mælt er með notkun ópíóíða-blokka (þ.e. naloxóns), þrátt fyrir þau takmörkuðu áhrif sem slíkt getur haft til að létta á öndunareinkennum af völdum búprenorfins samanborið við áhrif þess á ópíóða með hrein örvunaráhrif.

Taka skal tillit til langrar verkunar búprenorfins og forðaverkunar Buvidal þegar lengd meðferðar er ákveðin til að meðhöndla áhrif ofskömmunar (sjá kafla 4.4). Naloxón hreinsast út hraðar en búprenorfin, sem getur leitt til endurkomu á ofskömmunareinkennum búprenorfins, sem áður hafði verið unninn bugur á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, lyf gegn ópíóíðafíkn, ATC-flokkur: N07BC01

Verkunarháttur

Búprenorfin er ópíóð sem er hlutörvi/hemill sem binst μ (mu) og κ (kappa) ópíóða viðtökum í heila. Virkni þess í ópíóðaviðhaldsmeðferð er rakin til hægrar, afturkræfar tengingar við μ -viðtaka, sem getur hugsanlega dregið úr fíkn sjúklingsins í ólöglega ópíóða hjá sjúklingum með ópíóðafíkn, þegar til lengri tíma er litið.

Þak örvandi áhrifa ópíóða kom í ljós meðan á klínískum lyfjafræðirannsóknnum hjá einstaklingum með ópíóðafíkn stóð.

Klínísk verkun

Upplýsingar um verkun og öryggi Buvidal í meðferð á ópíóðafíkn eru fengnar úr 3. stigs lykilrannsókn sem var slembiröðuð, tvíblind, með tveimur lyfleysum (double dummy), virkum samanburði og með breytilegum skammti hjá sjúklingum með meðalmikla eða alvarlega ópíóðafíkn. Í þessari rannsókn var 428 sjúklingum slembiraðað í einn af tveim rannsóknarhópum. Sjúklingar í Buvidal hópi ($n = 213$) fengu vikulegar inndælingar (16 mg til 32 mg) fyrstu 12 vikurnar og því næst mánaðarlegar inndælingar (64 mg til 160 mg) síðustu 12 vikurnar auk þess að fá daglega skammta af lyfleysu undir tungu allt meðferðartímabilið. Sjúklingar í búprenorfin/naloxón hópi ($n = 215$) fengu vikulegar inndælingar af lyfleysu fyrstu 12 vikurnar og mánaðarlegar inndælingar af lyfleysu síðustu 12 vikurnar, auk þess að fá daglegar búprenorfin/naloxón tungurótartöflur út allt meðferðartímabilið (8 mg til 24 mg yfir fyrstu 12 vikur og 8 mg til 32 mg yfir síðustu 12 vikurnar). Fyrstu 12 vikurnar með mánaðarlegum inndælingum fengu sjúklingar í báðum hópum einn 8 mg vikulegan Buvidal skammt á mánuði eftir þörfum. Sjúklingar komu í 12 vikulegar heimsóknir fyrstu 12 vikurnar og 6 heimsóknir á síðustu 12 vikunum (3 áætlaðar mánaðarlegar heimsóknir og 3 handahófskenndar heimsóknir fyrir eiturefnamælingar á þvagi). Í hverri heimsókn var lagt mat á útkomu mælinga á verkun og öryggi.

Af 428 slembiröðuðum sjúklingum, luku 69,0% (147/213) af sjúklingum í Buvidal meðferðarhópi og 72,6% (156/215) sjúklingum í búprenorfin/naloxón tungurótartöfluhópi 24-vikna meðferðartímabili. Rannsóknin uppfyllti aðalendapunktinn sem var að sýna að verkun sé ekki lakari í meðalprósentu þvagsýna sem mældust neikvæð fyrir ólöglega ópíóða á meðferðarvikum 1 til 24 fyrir Buvidal meðferðarhóp samanborið við hóp sem fékk búprenorfin/naloxón gefið undir tungu (tafla 3). Yfirburðir Buvidal samanborið við búprenorfin/naloxón gefið undir tungu voru staðfestir (fyrirfram skilgreind uppröðun prófa) fyrir aukaendapunktinn á dreififalli (cumulative distribution function) fyrir prósentu ópíóð-neikvæðra þvagsýna á meðferðarvikum 4 til 24 (tafla 3).

Tafla 3. Verkunarbreytur í 3. stigs lykilrannsókn sem var slembiröðuð, tvíblind, með tveimur lyfleysum, virkum samanburði og breytilegum skammti hjá sjúklingum með meðalmikla eða alvarlega ópíóðafíkn					
Verkunarbreytur	Tölfræði	Buvidal	SL BPN/NX	Meðferðarmunur (%) ^a (95% CI)	P-gildi
Prósentu þvagsýna sem mældust neikvæð fyrir ólöglega ópíóða	N	213	215		
	LS meðalgildi (%) (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	
Dreififall (CDF) fyrir þvagsýni sem mældust neikvæð fyrir ólöglega ópíóða fyrir vikur 4-24	N	213	215		
	Miðgildi	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = dreififall, CI = öryggisbil, LS = minnstu kvaðröt; SE = staðalvilla, SL BPN/NX = búprenorfin/naloxón gefið undir tungu

^a Mismunur = Buvidal – SL BPN/NX.

^b P-gildi var fyrir yfirburði

Langtíma, opin 3 stigs öryggisrannsókn með breytilegum vikulegum og mánaðarlegum skömmtum af Buvidal í 48 vikur var framkvæmd. Í rannsókninni tóku þátt 227 sjúklingar í heildina með meðalmikla eða alvarlega ópíóíðafíkn, þar af voru 190 sjúklingar færðir á búprenorfin gefið undir tungu (með eða án naloxóns) og 37 sjúklingar höfðu ekki verið í búprenorfin meðferð áður. Yfir 48 vikna meðferðartímann voru sjúklingar færðir á milli vikulegra og mánaðarlegra inndælinga af Buvidal og á milli skammta (8 mg til 32 mg vikulega af Buvidal og 64 mg til 160 mg mánaðarlega af Buvidal) í samræmi við klínískt mat læknisins.

Fyrir sjúklinga þar sem skipt var úr gjöf búprenorfins undir tungu var prósentu sjúklinga með þvagsýni sem mældust neikvæð fyrir ólögleg ópíóíð 78,8 % í upphafi og 84,0% við lok 48 vikna meðferðartíma. Fyrir sjúklinga sem voru nýir í meðferðinni (new-to-treatment) var prósentu sjúklinga með þvagsýni sem mældust neikvæð fyrir ólögleg ópíóíð 0,0% í upphafi og 63,0% við lok 48 vikna meðferðartíma. Í heildina luku 156 sjúklingar (68,7 %) 48 vikna meðferðartímabilinu.

5.2 Lyfjahvörf

Vikulegt Buvidal

Frásög

Eftir inndælingu jókst búprenorfin plasmabéttni með miðgildistíma í hámarksplasmabéttni (t_{max}) yfir u.þ.b. 24 klst. Nýting Buvidal er alger. Útsetning nær jafnvægi við fjórða vikulega skammt.

Útsetning í beinu hlutfalli við skammta kom fram fyrir skammtabilið 8 mg til 32 mg.

Dreifing

Dreifingarrúmmál búprenorfins er u.þ.b. 1900 l. Búprenorfin er u.þ.b. 96 % próteinbundið, aðallega við alfa- og betaglóbúlín.

Umbrot og brotthvarf

Umbrot búprenorfins eru oxun með 14-N-alkýlsviptingu í N-desalkýl-búprenorfin (einnig þekkt sem norbúprenorfin) af völdum sýtókróm P450 CYP3A4 og glúkúrótengingu við óbreytta efnið og alkýlsvipta umbrotsefnið. Norbúprenorfin er μ -ópíóíð örvi með væga innri verkun.

Lyfjagjöf undir húð með Buvidal veldur marktækt lægri plasmabéttni norbúprenorfin umbrotsefnis samanborið við að gefa búprenorfin undir tungu þar sem farið er framhjá umbrotum vegna fyrstu umferðar um lifur.

Brotthvarf búprenorfins úr Buvidal gerist með forðaverkun (release-rate limited) með lokastigshelmingunartíma á bilinu frá 3 til 5 daga.

Búprenorfin skilst aðallega út sem glúkúrótengd umbrotsefni í galli (70%) með hægðum, afgangurinn skilst út með þvagi. Heildarúthreinsun búprenorfins er u.þ.b. 68 l/klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki liggja fyrir upplýsingar um lyfjahvörf hjá öldruðum (> 65 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf gegnum nýru hefur tiltölulega lítið að segja ($\approx 30\%$) í heildarúthreinsun búprenorfins. Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti miðað við nýrnastarfsemi, en ráðlagt er að gæta varúðar við ákvörðun skammtastærða hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Tafla 4 inniheldur samantekt yfir niðurstöður klínískrar rannsóknar þar sem útsetning búprenorfins var ákvörðuð eftir gjöf 2,0/0,5 mg búprenorfín/naloxón tungurótöflu hjá heilbrigðum einstaklingum sem og hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Tafla 4. Áhrif skertrar lifrarstarfsemi (breyting miðað við heilbrigða einstaklinga) á lyfjahvarfabreyttur búprenorfins eftir að heilbrigðum einstaklingum var gefið búprenorfín/naloxón undir tungu (2,0/0,5 mg) og í einstaklingum með mismunandi stig af skertri lifrarstarfsemi			
Lyfjahvarfa- fræðilegar breytur	vægt skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh Flokkur A) (n=9)	meðalskert lifrarstarfsemi (Child-Pugh Flokkur B) (n=8)	verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh Flokkur C) (n=8)
Búprenorfín			
C_{max}	1,2-föld aukning	1,1-föld aukning	1,7-föld aukning
AUC_{last}	Svipað og hjá samanburðarhópi	1,6-föld aukning	2,8-föld aukning

Á heildina litið jókst útsetning fyrir búprenorfíni í plasma um það bil þrefalt hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Börn

Engar upplýsingar um lyfjahvörf (yngri en 18 ára) liggja fyrir. Líkan fyrir útsetningu í unglingum 16 ára að aldri, sýndi lægri C_{max} og AUC samanborið við gildi sem fram komu í fullorðnum fyrir vikulega og mánaðarlega Buvidal gjöf.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðar eiturverkanir búprenorfins voru ákvarðaðar í músum og rottum eftir inntöku og inndælingu (í bláæð, í kviðarhol). Aukaverkanir voru byggðar á þekktri lyfjafræðilegri virkni búprenorfín.

Búprenorfín sýndi vægar lífefnafræðilegar og vefjafræðilegar eiturverkanir við skammta undir húð hjá litlum veiðihundum (beagles) í einn mánuð, rhesus öpum til inntöku í einn mánuð og rottum og baviönnum í vöðva í sex mánuði.

Niðurstöður rannsókna á vansköpun og eiturverkunum á æxlun í rottum og kaninum með lyfjagjöf í vöðva voru að búprenorfín hefði hvorki í för með sér eiturverkun á fósturvísi né vanskapandi áhrif og engin marktæk áhrif á fráfærunargetu (weaning potential). Í rottum voru engar almennar æxlunarfræðilegar aukaverkanir.

Rannsóknir á langvarandi eiturverkunum hjá rottum og hundum fyrir burðarefni Buvidal benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Fosfatídýlkólín úr sojabáunum
Glýseról díóleat
Etanól vatnsfrítt

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli eða frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

1 ml áfyllt sprauta (gler, gerð I) með bullutappa (flúorpólýmer-húðað brómóbútýl gúmmí) með nál (½ tommur, stærð 23, 12 mm) og nálarhlíf (stýren bútadíen gúmmí). Áfyllt sprauta er felld inn í öryggisútbúnað til að fyrirbyggja stunguáverka eftir inndælingu. Nálarhlífin í öryggissprautunni getur innihaldið gúmmílatex.

Pakkningastærðir

Pakkinn inniheldur 1 áfyllta sprautu með tappa, nál, nálarhlíf, öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Mikilvægar upplýsingar

- Lyfið á að gefa í vef undir húð
- Forðast verður gjöf lyfsins í bláæð, í vöðva eða í húð.
- Lyfið má ekki nota ef öryggissprautan er brotin eða umbúðir skemmdar.
- Nálarhlíf sprautunnar getur innihaldið gúmmílatex sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum með latex-ofnæmi.
- Meðhöndlið öryggissprautuna varlega til að fyrirbyggja stunguáverka. Með öryggissprautunni fylgir öryggisútbúnaður til að verja nálina og virkjast hann við lok inndælingar. Ekki taka hlífina af öryggissprautunni fyrr en þú ert reiðubúin(n) að dæla lyfinu inn. Aldrei skal láta hlífina aftur á nálina eftir að hún hefur verið losuð af.
- Fargið notuðum öryggissprautum samstundis eftir notkun. Ekki endurnýta öryggissprautuna.

Ítarlegar leiðbeiningar um notkun má finna í fylgiseðli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Buvidal stungulyf, forðalausn (vikulega)

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

20. nóvember 2018

Dagsetning síðustu endurnýjunar: 26 júlí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Buvidal 64 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 96 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 128 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 160 mg stungulyf, forðalausn

2. INNIHALDSLÝSING

Buvidal 64 mg stungulyf, forðalausn
Hver áfyllt sprauta inniheldur 64 mg búprenorfin

Buvidal 96 mg stungulyf, forðalausn
Hver áfyllt sprauta inniheldur 96 mg búprenorfin

Buvidal 128 mg stungulyf, forðalausn
Hver áfyllt sprauta inniheldur 128 mg búprenorfin

Buvidal 160 mg stungulyf, forðalausn
Hver áfyllt sprauta inniheldur 160 mg búprenorfin

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, forðalausn.
Gulleitur til gulur tær vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við ópíóíðafíkn, innan ramma læknisfræðilegrar, félagslegrar og sálfræðilegrar meðferðar. Meðferðin er ætluð fullorðnum og unglingum eldri en 16 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn mega gefa Buvidal. Meðferð á að hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð ópíóíðafíknar. Gripið skal til viðeigandi ráðstafana við ávísun og dreifingu búprenorfins, eins og að sinna eftirfylgniheimsóknnum með klínísku eftirliti eftir þörfum sjúklings. Sjúklingum er hvorki heimilt að taka lyfið heim né gefa sér það sjálfir.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir upphaf meðferðar (innleiðslu)

Til að forðast framköllun fráhrarfseinkenna skal hefja meðferð með Buvidal eingöngu þegar skýr og hlutlæg teikn um væg eða miðlungi mikil fráhrörf hafa komið fram (sjá kafla 4.4). Hafa skal í huga hvaða tegund af ópíóíði var notað (þ.e. lang- eða skammverkandi ópíóíð), tímann sem er liðinn frá því að ópíóíð var seinast notað og stig ópíóíðafíknarinnar.

- Hjá sjúklingum sem notuðu heróín eða skammverkandi ópíöt, má ekki gefa fyrsta skammtinn af Buvidal fyrr en 6 klst. hafa liðið frá því að sjúklingurinn notaði ópíóíða síðast.
- Hjá sjúklingum sem fá metadón skal minnka skammtinn af metadóni í að hámarki 30 mg/dag áður en meðferð er hafin með Buvidal og ekki má gefa fyrsta skammtinn af Buvidal fyrr en 24

klst. hafa liðið frá því sjúklingurinn fékk síðast skammt af metadóni. Buvidal getur framkallað fráhvarfseinkenni í sjúklingum sem eru háðir metadóni.

Skammtar

Upphaf meðferðar hjá sjúklingum sem ekki eru nú þegar á búprenorfíni

Sjúklingum sem ekki hafa áður fengið búprenorfín skal gefinn 4 mg skammtur undir tungu og skal fylgst með þeim í klukkutíma áður en hafin er vikuleg meðferð með Buvidal til að staðfesta að búprenorfín þolist.

Ráðlagður upphafsskammtur Buvidal er 16 mg, með einn eða tvo 8 mg skammta til viðbótar með að lágmarki einn dag á milli að marksskammtinum 24 mg eða 32 mg fyrir fyrstu viku meðferðar.

Ráðlagður skammtur fyrir aðra viku meðferðar er heildarskammturinn sem gefinn er innleiðingarkvikuna.

Mánaðarlega meðferð með Buvidal má hefja eftir innleiðingu á vikulegum skömmtum af Buvidal í samræmi við umreiknitöflu fyrir skammta í töflu 1, eftir að sjúklingar hafa náð jafnvægi með vikulegri meðferð (eftir fjórar vikur eða meira, þar sem gagnlegt er).

Skipt úr búprenorfín lyfi gefið undir tungu í Buvidal

Hægt er að skipta beint úr meðferð sjúklinga sem fá búprenorfín undir tungu yfir í vikulega eða mánaðarlega meðferð með Buvidal, sem hefst daginn eftir síðasta daglega meðferðarskammt af búprenorfíni undir tungu í samræmi við skammtaráðleggingar í töflu 1. Eftir að skipt er um meðferð er mælt með nánara eftirliti með sjúklingum meðan á skömmtunartímabilinu stendur.

Tafla 1. Meðferðarskammtar af hefðbundnu búprenorfíni undir tungu og ráðlagðir samsvarandi vikulegir og mánaðarlegir skammtar af Buvidal		
Daglegur skammtur af búprenorfíni undir tungu	Vikulegur skammtur af Buvidal	Mánaðarlegur skammtur af 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

Hægt er að skipta beint úr meðferð sjúklinga sem fá búprenorfín 26-32 mg undir tungu yfir í Buvidal 160 mg mánaðarlega, undir nánu eftirliti við skömmtun eftir skiptin.

Skammtastærðin af búprenorfíni í mg getur verið breytileg eftir tungurótarlyfjum og þarf að taka mið af því fyrir hvert lyf fyrir sig. Lyfjahvarfafræðilegum eiginleikum Buvidal er lýst í kafla 5.2.

Aðlögun skammtastærðar og viðhaldsmeðferð

Buvidal má gefa vikulega eða mánaðarlega. Það má auka eða minnka skammtinn og skipta sjúklingi á milli vikulegra og mánaðarlegra skammta í samræmi við einstaklingsbundnar þarfir sjúklingsins og klínískt mat læknisins samkvæmt ráðleggingum í töflu 1. Eftir að skipt er um meðferð getur verið þörf á nánara eftirliti með sjúklingum. Mat á langtíma meðferð er byggt á 48-vikna gögnum.

Viðbótarskömmun

Að hámarki má gefa einn viðbótarskammt af Buvidal 8 mg í ófyrirséðri heimsókn á milli vikulegra og mánaðarlegra skammta byggt á tímabundinni þörf tiltekins sjúklings.

Hámarksskammtur á viku hjá sjúklingum sem fá Buvidal vikulega er 32 mg, með 8 mg viðbótarskammti. Hámarksskammtur á mánuði hjá sjúklingum sem fá Buvidal mánaðarlega er 160 mg.

Gleymdir skammtar

Til að forðast gleymda skammta má gefa vikulegan skammt allt að 2 dögum fyrir og eftir vikulegan áætlaðan tíma og mánaðarlegan skammt má gefa allt að 1 viku fyrir eða eftir mánaðarlegan áætlaðan tíma.

Ef skammtur gleymist skal gefa næsta skammt eins fljótt og auðið er.

Markmið meðferðar og meðferðarlok

Áður en meðferð með Buvidal er hafin skal setja saman meðferðaráætlun með sjúklingi. Ef meðferð með Buvidal er stöðvuð þarf að taka mið af forðaverkun lyfsins og til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni getur verið ráðlegt að minnka skammtinn smám saman (sjá kafla 4.4). Ef skipt er um meðferð yfir í búprenorfin undir tungu skal það gert einni viku eftir síðasta vikulega skammt eða einum mánuði eftir síðasta mánaðarlega skammt af Buvidal í samræmi við ráðleggingar í töflu 1.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búprenorfin í sjúklingum sem eru eldri en 65 ára. Ekki er hægt að mæla með ákveðnum skömmtum.

Almennt er mælt með sömu skömmtum fyrir eldri sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi eins og fyrir yngri fullorðna sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Hins vegar getur skammtaáðlögun reynst nauðsynleg fyrir eldri sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá fyrir neðan).

Skert lifrarstarfsemi

Búprenorfin skal nota með varúð í sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Búprenorfin má ekki að gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að breyta búprenorfin skammti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þegar skammtar eru ákvarðaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínúthreinsun < 30 ml/mín) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búprenorfin hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára (sjá kafla 4.4). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Buvidal er eingöngu ætlað fyrir lyfjagjöf undir húð. Lyfinu skal dælt hægt og að fullu í vef undir húð á mismunandi svæðum (í rasskinn, læri, maga eða upphandlegg) að því gefnu að þar sé nóg af vef undir húð. Hvert svæði getur haft marga inndælingarstaði. Breytt skal um inndælingarstaði fyrir bæði vikulegar og mánaðarlegar inndælingar. Að lágmarki eiga 8 vikur að líða áður en sprautað er aftur í inndælingarstað fyrir vikulega skammta. Engin klínísk gögn liggja fyrir um inndælingu mánaðarlegs skammts á sama stað. Ólíklegt er að það hafi áhrif á verði öryggi. Ákvörðunin um að sprauta aftur á sama stað sem áður hefur verið notaður ætti að vera tekin skv. klínískri dómgreind vakthafandi læknis. Gefa á skammtinn sem staka inndælingu og ekki má skipta skammtinum niður í hluta. Ekki má gefa skammtinn í bláæð, í vöðva eða í húð (sjá kafla 4.4). Sjá kafla 6.6 um leiðbeiningar við lyfjagjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarleg öndunarbílun.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Bráð áfengissýki eða drykkjuóræð (*delirium tremens*)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lyfjagjöf

Gæta skal þess að forðast að inndæla Buvidal í ógáti. Ekki má gefa skammtinn í bláæð, í vöðva eða í húð.

Innan æðar, eins og við inndælingu í bláæð, getur lyfið valdið alvarlegum skaða þar sem Buvidal myndar þéttan massa þegar lyfið kemst í snertingu við líkamsvökva sem gæti valdið æðaáverka, stíflun eða blóðsegareki.

Til að draga úr hættunni á misnotkun, ofnotkun og ólöglegri notkun skulu læknaar grípa til viðeigandi ráðstafana við ávísun og dreifingu á búprenorfini. Heilbrigðisstarfsmenn skulu gefa sjúklingum Buvidal milliliðalaust. Sjúklingum er hvorki heimilt að taka lyfið með sér heim né gefa sér það sjálfir. Vandlega skal vakta tilraunir til að fjarlægja forðalyfið meðan á meðferð stendur.

Forðaverkunareiginleikar

Forðaverkunareiginleika lyfsins ber að hafa í huga meðan á meðferð stendur, þ.m.t. meðan á innleiðslu og meðferðarlokum stendur (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum sem fá lyf samhliða og/eða hafa samfarandi sjúkdóma þarf sérstaklega að hafa eftirlit með teiknum og einkennum um eitruverkanir, ofskömmun eða fráhvörf vegna hækkaðra eða lækkaðra gilda búprenorfsins (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Öndunarbæling

Tilkynnt hefur verið um nokkur dauðsföll vegna öndunarbælingar fyrir sjúklinga sem fengu meðferð með búprenorfini, einkum þegar það var notað samhliða benzódíazepíni (sjá kafla 4.5) eða þegar búprenorfin var ekki notað í samræmi við leiðbeiningar sem voru gefnar við ávísun lyfsins. Einnig hefur verið tilkynnt um dauðsföll sem orðið hafa í tengslum við samhliða lyfjagjöf búprenorfsins og annarra slævandi lyfja, svo sem áfengis, gabapentinoid lyf (svo sem pregabalin og gabapentin) eða annarra ópíóíða.

Búprenorfin skal nota af varúð hjá sjúklingum með öndunarbílun (t.d. langvinna lungnateppu, astma, lungnahjartastækkun (cor pulmonale), minnkaða öndunargetu (decreased respiratory reserve), súrefnisþurrð, koltvísýringshækkun í blóði (hypercapnia), öndunarbælingu eða kryppu og hrygg skekkju (kyphoscoliosis).

Búprenorfin gæti valdið alvarlegri, mögulega bannvænni öndunarbælingu hjá börnum og öðrum einstaklingum sem ekki eru háðir ópíóíðum og gætu notað lyfið af ásettu eða fyrir slysi.

Bæling miðtaugakerfis

Búprenorfin getur valdið syfju, sérstaklega þegar það er tekið samhliða áfengi eða öðrum lyfjum sem sljóvga miðtaugakerfið (eins og benzódíazepínslævilyfjum, svefnlyfjum, gabapentinoid-lyfjum eða róandi lyfjum) (sjá kafla 4.5 og 4.7).

Þol og ópíóíðafíkn (misnotkun og fíkn)

Búprenorfin er hlutörvi fyrir mu-ópíóíða viðtakann og langtíma lyfjagjöf getur valdið því að viðkomandi verður háður ópíóíðum.

Þol, líkamleg og/eða sálræn ávanabinding og ópíóíðafíkn getur myndast við endurtekna notkun ópíóíða eins og búprenorfsins. Misnotkun eða vísitandi röng notkun búprenorfsins getur valdið ofskömmun og/eða dauða. Hættan á því að þróa með sér ópíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talið

áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak eða sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða eða persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð er hafin með búprenorfini og meðan á meðferð stendur ættu læknir og sjúklingur að meta reglulega saman þörf á áframhaldandi meðferð, íhuga meðferðarlok og aðlaga skammta ef þörf krefur.

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til teikna um sækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun ópíóíða og geðlyfja (eins og bensódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni ópíóíðafíknar. Serótínínheilkenni

Samhliða gjöf Buvidal og annarra serótónínvikra lyfja svo sem MAO-hemla, serótónínendurupptökuhemla (SSRI), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemla (SNRI) eða þríhringlaga þunglyndislyfja getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.5). Ef samhliða meðferð með öðrum serótónínvirkum lyfjum er klínískt réttmæt er ráðlegt að fylgjast náið með sjúklingi, sérstaklega í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu. Einkenni serótónínheilkennis getur falið í sér breytingar á andlegu ástandi, truflanir á starfsemi ósjálfráða taugakerfisins, óeðlileg tauga- og vöðvaviðbrögð, og/eða einkenni frá meltingarfærum. Íhuga skal skammtaminnkun eða að stöðva meðferð ef grunur er um serótónínheilkenni, allt eftir alvarleika einkennanna.

Lifrabólga og lifrarskemmdir

Mælt er með að gera grunngildislifrarpróf og kanna hvort veirulifrabólga sé til staðar áður en meðferð er hafin. Sjúklingar sem mælast jákvæðir fyrir veirulifrabólgu, sem fá tilteknar samhliða lyfjameðferðir (sjá kafla 4.5) og/eða hafa skerta lifrarstarfsemi, eru í aukinni hættu á lifraskaða. Ráðlagt er að fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi.

Greint hefur verið frá tilvikum um bráðan lifrarskaða hjá ópííðháðum sjúklingum, bæði í klínískum rannsóknum og með aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu á lyfjum sem innihalda búprenorfin. Birtingarmynd þessara áhrifa eru frá tímabundnum, einkennalausum hækkunum á lifrartransamínösum allt til frumueyðandi lifrabólgu (cytolytic hepatitis), lifrabilunar, lifrardreps, lifrar- og nýrnaheilkenna, lifrarheilakvilla (hepatic encephalopathy) og dauða. Í mörgum tilvikum hefur verið til staðar óeðlileg ensímgildi í lifur, arfgengur sjúkdómur, lifrabólga B eða lifrabólga C, áfengismisnotkun, lystarstol, samtímis notkun annarra lyfja sem geta haft eitúráhrif á lifur og áframhaldandi notkun eitúryfs í bláæð sem geta haft áhrif eða stuðlað að þessum áhrifum. Taka þarf tillit til þessara undirliggjandi þátta áður en búprenorfini er ávísað meðan á meðferð stendur. Ef grunur leikur á lifrarskaða skal gera frekara mat á líffræðilegum þáttum sem og rannsóknir á uppruna. Það fer eftir niðurstöðunum hvort nauðsynlegt reynist að hætta notkun Buvidal. Vera má að þörf sé á tíðara eftirliti en við vikulega eða mánaðarlega meðferð. Ef meðferð er haldið áfram skal fylgjast náið með lifrarstarfsemi.

Fráhvarfseinkennum ópíóíða komið af stað

Þegar verið er að hefja meðferð með búprenorfini verður læknirinn að vera meðvitaður um að búprenorfin er hlutaörvi. Búprenorfinlyf geta valdið fráhvarfseinkennum í sjúklingum með ópíóíðafíkn, einkum ef lyfið er gefið áður en dregið hefur úr örvandi áhrifum frá nýlegri ópíóíðanotkun eða misnotkun. Til að forðast að setja af stað fráhvarf skal innleiðsla með búprenorfini hefjast þegar hlutlæg teikn og einkenni um væg eða meðalmikil fráhvörf eru þegar komin fram (sjá kafla 4.2). Stöðvun meðferðar getur valdið fráhvarfseinkennum sem geta verið síðkomin.

Skert lifrarstarfsemi

Búprenorfins umbrottnar að verulegu leyti í lifrinni. Fylgjast skal með sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi með tilliti til teiknamerkja og einkenna um framkölluð fráhvarfseinkenni ópíóíða, eiturvekana eða ofskömmtunar af völdum hækkaðra gilda búprenorfins. Búprenorfin skal nota með

varúð í sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi á meðferðartímanum. Ekki má nota búprenorfin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Umbrotsefni búprenorfins safnast upp í sjúklingum með nýrnabilun. Gæta skal varúðar þegar skammtar eru ákvarðaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínúthreinsun < 30 ml/min) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

QT-lenging

Aðgát skal höfð þegar Buvidal er gefið ásamt öðrum lyfjum sem lengja QT-bilið og í sjúklingum með sögu um heilkenni langs QT-bils (long QT syndrome) eða öðrum áhættuþáttum fyrir QT-lengingu.

Meðferð á bráðum verkjum

Fyrir bráðaverkjameðferð samhliða notkun Buvidal, getur reynst nauðsynlegt að nota ópíóíða með mikla sækni í mu-ópíóíða viðtaka (t.d. fentanyl), verkjastillandi lyfjum sem ekki tilheyra ópíóíðum og svæðisdeyfinu. Títrun skammvirkra ópíóíða verkjalyfja til inntöku eða til notkunar í bláæð (morfin sem ekki hafa forðaverkun, oxýkódón eða fentanyl) fyrir sjúklinga sem fá Buvidal meðferð gæti krafist hærri skammta til að ná tilætluðum verkjastillandi áhrifum. Hafa þarf eftirlit með sjúklingum á meðferðartímanum.

Börn og unglingar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búprenorfins hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára (sjá kafla 4.2). Þar sem upplýsingar fyrir unglinga (á aldrinum 16 eða 17 ára) eru takmarkaðar, skal hafa náði eftirlit með sjúklingum í þessum aldurshópi á meðan á meðferð stendur.

Svefntengdar öndunartruflanir

Ópíóíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (central sleep apnoea, CSA) og svefntengdum súrefnisskortum. Notkun ópíóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni á skammtaháðan hátt. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum með miðlægan kæfisvefn.

Áhrif lyfjaflokks

Ópíóíðar geta framkallað réttstöðulágþrýsting.

Ópíóíðar geta hækkað þrýsting í heila- og mænuvökva sem getur leitt til floga. Því ætti að nota ópíóíða með varúð hjá sjúklingum með höfuðáverka, áverka innan höfuðkúpu eða við aðrar aðstæður þar sem þrýstingur í heila- og mænuvökva getur verið aukinn eða hjá sjúklingum sem hafa fengið flog.

Ópíóíða skal nota með varúð hjá sjúklingum með lágþrýsting, stækkaðan blöðruhálskirtil eða þrengsli í þvagrás.

Ljósopsþrenging af völdum ópíóíða, breytingar á meðvitund eða breytingar á sársaukaskyni sem einkenni sjúkdómsins getur haft áhrif á mat á sjúklingi eða greiningu eða klíniska meðferð á samhliða sjúkdómi.

Ópíóíða skal nota með varúð í sjúklingum með slímbjúg (myxoedema), skjaldvakabrest eða skerta nýrnahettustarfsemi (t.d. Addisons sjúkdóm).

Sýnt hefur verið fram á að ópíóíð auki þrýsting innan gallblöðru (e. intracholedochal pressure) og gæta skal varúðar í sjúklingum með skerta gallstarfsemi.

Latex

Ekkert náttúrulegt gúmmí eða latex er notað í nálarhlífina. Engu að síður er ekki hægt að útiloka að óverulegar leifar séu til staðar og því er hugsanleg hættu á ofnæmisviðbrögðum hjá latexnæmum einstaklingum sem ekki er hægt að útiloka.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum við Buvidal.

Búprenorfín skal nota með varúð þegar það er gefið samhliða:

- naltrexón og nalmefene: naltrexón og nalmefene eru ópíóíða-blokkar sem geta komið í veg fyrir lyfjafræðileg áhrif búprenorfíns. Meðan á búprenorfín meðferð stendur hjá sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum getur naltrexón valdið skyndilegum, langvarandi og miklum fráhvarfseinkennum. Fyrir sjúklinga sem þegar hljóta meðferð með naltrexóni getur naltrexón hamlað ætluðum lækningu áhrifa búprenorfíns.
- áfengum drykkjum eða lyfjum sem innihalda áfengi, þar sem áfengi eykur slævandi áhrif búprenorfíns (sjá kafla 4.7).
- benzódíazepínur: Þessi samsetning getur valdið dauða vegna miðlægar öndunarbælingar. Því þarf að hafa náið eftirlit með skömmtun og forðast þessa samsetningu þar sem hættu er á misnotkun. Vara verður sjúklinga við því að mjög hættulegt er að nota benzódíazepínlyf sem lækni hefur ekki ávísað til viðkomandi sjúklings meðan þetta lyf er tekið og einnig skal brýna fyrir sjúklingum að nota benzódíazepín eingöngu samhliða þessu lyfi samkvæmt leiðbeiningum frá lækni (sjá kafla 4.4).
- gabapentinoid lyf: Samhliða notkun Buvidal og gabapentinoid lyfja (gabapentin og pregabalin) getur valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi, djúpri slævingu, dái eða dauða. Því þarf að hafa náið eftirlit með skömmtun og forðast þessa samsetningu þar sem hættu er á misnotkun. Vara skal sjúklinga við að eingöngu ætti að nota gabapentinoid lyf samhliða þessu lyfi samkvæmt leiðbeiningum frá lækni (sjá kafla 4.4).
- Serótónínvikum lyfjum svo sem MAO-hemlum, serótónín-endurupptökuhemlum (SSRI), serótónín-noradrenalin-endurupptökuhemlum (SNRI) eða þríhringlaga þunglyndislyfjum vegna aukinnar hættu á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.4).
- önnur efni sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið: öðrum ópíóíða-afleiðum (t.d. metadóni, verkjastillandi lyfjum og hóstastillandi lyfjum), ákveðnum þunglyndislyfjum, róandi H₁-viðtaka blokkum, barbitúrötum, kvíðalyfjum öðrum en benzódíazepín-lyfjum, geðrofslyfjum, klónídíni og skyldum efnum. Þessar efnasamsetningar auka bælingu miðtaugakerfis. Minnkuð árvekni getur gert akstur og notkun á vélum hættulegan (sjá kafla 4.7).
- ópíóíðverkjalyf: Erfitt getur reynst að ná viðeigandi verkjastillingu þegar ópíóíðörvar með hreina örvun (a full opioid agonist) eru gefnir sjúklingum sem nota búprenorfín/naloxón. Hættan á ofskömmtun með hreinum örvum er einnig til staðar, sérstaklega þegar reynt er að upphæfa hlutaörvandi áhrif búprenorfíns eða þegar plasmabéttni búprenorfíns fer minnkandi (sjá kafla 4.4).
- Búprenorfín er brotið niður í norbúprenorfín aðallega af CYP3A4. Sýnt hefur verið fram á milliverkanir við virkja eða hemla sem gefnir eru samhliða í rannsóknum sem fóru fram með búprenorfíni gefnu í húð eða slímhúð. Búprenorfín er einnig brotið niður í búprenorfín-3β-glúkuroníð af UGT1A1.
 - CYP3A4-hemlar geta hemlað niðurbrot búprenorfíns sem leiðir til aukins C_{max} og AUC búprenorfíns og norbúprenorfíns. Buvidal verður ekki fyrir umbrotum eftir fyrstu umferð um lifur og áætlað er að CYP3A4-hemlar (t.d. próteasahemlar eins og rítónavíri, nelfinavíri, indínavíri eða azól sveppalyf eins og ketokónazól eða ítrakónazól, makrólíðasýklalyf) hafi minni áhrif á umbrot búprenorfíns þegar þeir eru gefnir samhliða Buvidal samanborið samhliða gjöf búprenorfíns undir tungu. Þegar skipt er úr

búprenorfini undir tungu í Buvidal, skal fylgst vandlega með sjúklingum til að tryggja að plasmabéttni búprenorfsins sé nægileg.

Sjúklingar sem þegar fá meðferð með Buvidal og hefja meðferð með CYP3A4-hemlum skulu hljóta vikulega meðferð með Buvidal og vandlega fylgst með teiknum og einkennum um ofmeðhöndlun. Hins vegar ef sjúklingi er gefið Buvidal samhliða og CYP3A4-hemli og meðferð með CYP3A4-hemli er hætt, þarf að fylgjast með einkennum um fráhrarfseinkenni hjá sjúklingnum (sjá kafla 4.4).

- CYP3A4-örvar geta örvað niðurbrot búprenorfsins sem leiðir til lækkaðra gilda búprenorfsins. Buvidal verður ekki fyrir umbroti með fyrstu umferð um lifur og áætlað er að CYP3A4-örvar (t.d. fenóbarbital, karbamazepín, fenýtóín, rifampicín) hafi minni áhrif á umbrot búprenorfsins við samhliða gjöf með Buvidal samanborið við samhliða gjöf búprenorfsins undir tungu. Þegar skipt er úr búprenorfini undir tungu í Buvidal, skal fylgst vandlega með sjúklingum til að tryggja að plasmabéttni búprenorfsins sé nægileg. Sjúklingar sem þegar fá meðferð með Buvidal og hefja meðferð með CYP3A4-örvum skulu hljóta vikulega meðferð með Buvidal og vandlega fylgst með teiknum og einkennum um fráhrörf. Hins vegar ef sjúklingur sem gefið er Buvidal samhliða og CYP3A4-örva hættir meðferð með CYP3A4-örva, þarf að fylgjast með einkennum um ofmeðhöndlun hjá sjúklingnum.
- UGT1A1-hemlar geta haft áhrif á altæka útsetningu búprenorfsins.
- Mónóamínóxiðasa hemlar (MAO-hemlar): Getur valdið versnandi ópíóíðaáhrifum, samkvæmt reynslu af morfíni.
- Samhliða gjöf búprenorfsins og andkólinvirkra lyfja eða lyfja með andkólinvirka virkni (þríhringlaga þunglyndislyf, andhistamín, geðrofslyf, vöðvaslakandi lyf, parkinsonslyf) geta valdið auknum andkólinvirkum aukaverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin fyrirbyggjandi gögn um notkun búprenorfsins á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Búprenorfin ætti aðeins að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Við lok meðgöngu getur búprenorfin leitt til öndunarbælingar í nýburum, jafnvel eftir stutt meðferðartímabil. Langtímameðferð á síðustu þremur mánuðum meðgöngu getur framkallað fráhrarfseinkenni hjá nýburum (t.d. ofstælingu, nýburaskjálfta, nýburaæsingi, vöðvakippi eða krampa). Heilkennið kemur venjulega ekki fram fyrr en nokkrum klukkutímum til nokkrum dögum eftir fæðingu.

Vegna langs helmingunartíma búprenorfsins ætti að íhuga nýburaeftirlit í nokkra daga eftir fæðingu til að koma í veg fyrir hættu á öndunarbælingu eða fráhrarfsheilkenni hjá nýburum.

Brjóstagjöf

Búprenorfin og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki og gæta skal varúðar þegar Buvidal er notað meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif búprenorfsins á frjósemi í mönnum.

Búprenorfin hefur ekki sýnt fram á áhrif á frjósemi í dýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Búprenorfin hefur dálítill eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þegar það er gefið sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum. Búprenorfin getur valdið svefndruna, sundli eða skertri

dómgreind, sérstaklega á meðan á innleiðingu meðferðar eða breytingu skammtastærðar standur. Ef lyfið er notað samhliða áfengi eða öðrum lyfjum sem hafa bælendi áhrif á miðtaugakerfið, er líklegt að áhrifin verði meiri (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Vara skal sjúklinginn við að aka eða nota hættulegar vélar á meðan þetta lyf er tekið þar til kemur í ljós hvaða áhrif lyfið hefur á sjúklinginn. Sjúklingurinn ætti að fá ráðleggingar frá þeim heilbrigðisstarfsmanni sem sér um meðferðina.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Þær aukaverkanir tengdar búprenorfin meðferð sem oftast voru nefndar voru höfuðverkur, ógleði, ofsvitnun, svefnleysi, fráhvarfsheilkenni og sársauki.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir fyrir búprenorfin, ásamt Buvidal. Eftirfarandi hugtök og tíðni eru notuð: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir eftir líffærakerfum				
Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra		Sýking Inflúensa Kokbólga Nefslímubólga	Húðbeðsbólga á stungustað	
Blóð og eitlar		Eitlastækkun		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst		
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Kvíði Geðshræring Þunglyndi Fjandskapur Taugaveiklun Óeðlilegar hugsanir Vænisýki Lyfjafíkn		Ofsjónir Sælutilfinning
Taugakerfi	Höfuðverkur	Svefndrungi Sundl Mígreni Náladofi Yfirlið Skjálfti Ofstæling Talröskun		
Augu		Sjúkdómur í tárakirtlum Ljósopsstækkun Ljósopsþrenging		
Eyru og völundarhús			Svimi	
Hjarta		Hjartsláttarónot		
Æðar		Æðavíkkun Lágþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti Andnauð Geispi		

Tafla 2. Aukaverkanir eftir líffærakerfum				
Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
		Astmi Berkjubólga		
Meltingarfæri	Ógleði	Hægðatregða Uppköst Kviðverkir Uppþemba Meltingartruflun Munnþurrkur Niðurgangur Meltingarfærakvilli		
Lifur og gall			Aukinn alanín- amínótransferasi Aukinn aspartat- amínótransferasi Aukning lifrar- ensíma	
Húð og undirhúð		Útbrot Klái Ofsaklái	Dröfnútbrot	Roðaprot
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir Bakverkir Vöðvaverkir Vöðvakrampar Hálsverkur Beinverkir		
Nýru og þvagfæri				Þvagteppa
Æxlunarfæri og brjóst		Tíðaverkir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Ofsvitnun Fráhvarfsheilke nni Sársauki	Verkur á stungustað Klái á stungustað Roði á stungustað Bólga á stungustað Viðbrögð á stungustað Herslismyndun á stungustað Hnúðar á stungustað Bjúgur í útlimum Þróttleysi Lasleiki Sóthiti Kuldahrollur Fráhvarfsheilkenni há nýburum Brjóstverkir	Þroti á stungustað Mar á stungustað Ofsaklái á stungustað	Ígerð á stungustað Sár á stungustað Drep á stungustað
Rannsóknaniðurstöður		Óeðlileg lifrarpróf		
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Sundl vegna aðferðar við lyfjagjöf	

Lýsing á völdum aukaverkunar

Viðbrögð á stungustað

Í tvíblindri 3 fasa rannsókn á verkun komu fram aukaverkanir á stungustað hjá 36 (16,9 %) af 213 sjúklingum (5 % af gefnum inndælingum) hjá Buvidal meðferðarhópi. Algengustu aukaverkanirnar voru verkur á stungustað (8,9 %), kláði á stungustað (6,1 %) og roði á stungustað (4,7 %). Viðbrögð á stungustað voru öll væg eða miðlungs mikil og flest tilvikin voru skammvinn.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir á stungustað: ígerð, sáramyndun og drep eftir markaðssetningu með Buvidal.

Lyfjaávani

Endurtekin notkun búprenorfins getur leitt til lyfjaávana, jafnvel við meðferðarskammta. Hættan á lyfjaávana getur verið mismunandi eftir einstökum áhættuþáttum sjúklings, skömmtum og lengd ópíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#).

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Helsta einkennið sem kallar á inngrip er öndunarbæling sem afleiðing af bælingu miðtaugakerfisins ef um er að ræða ofskömmtun búprenorfins, þar sem hún getur haft í för með stöðvun á öndun og dauða. Fyrstu einkennum ofskömmunar geta einnig verið mikill sviti, svefnhöfgi, sjóndepurð, ljósopsþrenging, lágþrýstingur, ógleði, uppköst og/eða talraskanir.

Meðferð

Hefja skal almennar stuðningsaðgerðir, þ.m.t. fylgjast náið með öndun og hjartslætti sjúklings. Meðhöndla skal öndunarbælingu samkvæmt einkennum og staðlaðar gjörgæsluráðstafanir skulu framkvæmdar. Tryggja verður að öndunarvegur sjúklings sé opinn og aðstoð við öndun eða eftirlit í öndunarvél. Flytja skal sjúklinginn á stað þar sem fullkominn endurlífgunarbúnaður er tiltækur. Ef sjúklingurinn kastar upp verður að gæta þess að ásvelging eigi sér ekki stað. Mælt er með notkun ópíóíða-blokka (þ.e. naloxóns), þrátt fyrir þau takmörkuðu áhrif sem slíkt getur haft til að létta á öndunareinkennum af völdum búprenorfins samanborið við áhrif þess á ópíóða með hrein örvunaráhrif.

Taka skal tillit til langrar verkunar búprenorfins og forðaverkunar Buvidal þegar lengd meðferðar er ákveðin til að meðhöndla áhrif ofskömmunar, (sjá kafla 4.4). Naloxón hreinsast út hraðar en búprenorfín, sem getur leitt til endurkomu á ofskömmunareinkennum búprenorfins, sem áður hafði verið unninn bugur á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, lyf gegn ópíóíðafikn, ATC-flokkur: N07BC01

Verkunarháttur

Búprenorfin er ópíóð sem er hlutörvi/hemill sem binst μ (mu) og κ (kappa) ópíóíða viðtökum í heila. Virkni þess í ópíóíðaviðhaldsmeðferð er rakin til hægrar, afturkræfar tengingar við μ -viðtaka, sem getur hugsanlega dregið úr fíkn sjúklingsins í ólöglega ópíóíða hjá sjúklingum með ópíóíðafíkn, þegar til lengri tíma er litið.

Þak örvandi áhrifa ópíóíða komu í ljós meðan á klínískum lyfjafræðirannsóknum hjá sjúklingum með ópíóíðafíkn stóð.

Klínísk verkun

Upplýsingar um verkun og öryggi Buvidalí meðferð á ópíóíðafíkn eru fengnar úr 3. stigs lykilrannsókn sem var slembiröðuð, tvíblind, með tveimur lyfleysum (double dummy), virkum samanburði og með breytilegum skammti hjá sjúklingum með meðalmikla eða alvarlega ópíóíðafíkn. Í þessari rannsókn var 428 sjúklingum slembiraðað í einn af tveim rannsóknarhópum. Sjúklingar í Buvidal hópi ($n = 213$) fengu vikulegar inndælingar (16 mg til 32 mg) fyrstu 12 vikurnar og því næst mánaðarlegar inndælingar (64 mg til 160 mg) síðustu 12 vikurnar auk þess að fá daglega skammta af lyfleysu undir tungu allt meðferðartímabilið. Sjúklingar í búprenorfin/naloxón hópi ($n = 215$) fengu vikulegar inndælingar af lyfleysu fyrstu 12 vikurnar og mánaðarlegar inndælingar af lyfleysu síðustu 12 vikurnar, auk þess að fá daglegar búprenorfin/naloxón tungurótartöflur út allt meðferðartímabilið (8 mg til 24 mg yfir fyrstu 12 vikur og 8 mg til 32 mg yfir síðustu 12 vikurnar). Fyrstu 12 vikurnar með mánaðarlegum inndælingum fengu sjúklingar í báðum hópum einn 8 mg vikulegan Buvidal skammt á mánuði eftir þörfum. Sjúklingar komu í 12 vikulegar heimsóknir fyrstu 12 vikurnar og 6 heimsóknir á síðustu 12 vikunum (3 áætlaðar mánaðarlegar heimsóknir og 3 handahófskenndar heimsóknir fyrir eiturefnamælingar á þvagi). Í hverri heimsókn var lagt mat á útkomu mælnaga á verkun og öryggi.

Af 428 slembiröðuðum sjúklingum, luku 69,0 % (147/213) af sjúklingum í Buvidal meðferðarhópi og 72,6 % (156/215) sjúklingum í búprenorfin/naloxón tungurótartöfluhópi 24-vikna meðferðartímabili. Rannsóknin uppfyllti aðalendapunktinn sem var að sýna að verkun sé ekki lakari í meðalprósentu þvagsýna sem mældust neikvæð fyrir ólöglega ópíóíða á meðferðarvikum 1 til 24 fyrir Buvidal meðferðarhóp samanborið við hóp sem fékk búprenorfin/naloxón gefið undir tungu (tafla 3).

Yfirburðir Buvidal samanborið við búprenorfin/naloxón gefið undir tungu voru staðfestir (fyrirfram skilgreind uppröðun prófa) fyrir aukaendapunktinn á dreifalli (cumulative distribution function) fyrir prósentu ópíóíð-neikvæðra þvagsýna á meðferðarvikum 4 til 24 (tafla 3).

Tafla 3. Verkunarbreytur í 3. stigs lykilrannsókn sem var slembiröðuð, tvíblind með tveimur lyfleysum, virkum samanburði og breytilegum skammti hjá sjúklingum með meðalmikla eða alvarlega ópíóíðafíkn					
Verkunarbreytur	Tölfræði	Buvidal	SL BPN/NX	Meðferðarmunur (%)^a (95 % CI)	P-gildi
Prósenta þvagsýna sem mældust neikvæð fyrir ólöglega ópíóíða	N	213	215		
	LS meðalgildi (%) (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	
Dreififall (CDF) fyrir þvagsýni sem mældust neikvæð fyrir ólöglega ópíóíða fyrir vikur 4-24	N	213	215		
	Miðgildi	26,7	6,7	-	0,008 ^b

CDF = dreififall, CI = öryggisbil, LS = minnstu kvaðröt; SE = staðalvilla, SL BPN/NX = búprenorfin/naloxón gefið undir tungu

^a Mismunur = Buvidal – SL BPN/NX.

^b P-gildi var fyrir yfirburði

Langtíma, opin, 3. stigs öryggisrannsókn með breytilegum vikulegum og mánaðarlegum skömmtum af Buvidal í 48 vikur var framkvæmd. Í rannsókninni tóku þátt 227 sjúklingar í heildina með meðalmikla eða alvarlega ópíóíðafíkn, þar af voru 190 sjúklingar færðir á búprenorfin gefið undir tungu (með eða án naloxón) og 37 sjúklingar höfðu ekki verið í búprenorfin meðferð áður. Yfir 48 vikna meðferðartímann voru sjúklingar færðir á milli vikulegra og mánaðarlegra inndælinga af Buvidal og á milli skammta (8 mg til 32 mg vikulega af Buvidal og 64 mg til 160 mg mánaðarlega af Buvidal) í samræmi við klínískt mat læknisins.

Fyrir sjúklinga þar sem skipt var úr gjöf búprenorfins undir tungu, var prósentu sjúklinga með þvagsýni sem mældust neikvæð fyrir ólögleg ópíóíð 78,8 % í upphafi og 84,0% við lok 48 vikna meðferðatíma. Fyrir sjúklinga sem voru nýir í meðferðinni (new-to-treatment) var prósentu sjúklinga með þvagsýni sem mældust neikvæð fyrir ólögleg ópíóíð 0,0% í upphafi og 63,0% við lok 48 vikna meðferðatíma. Í heildina luku 156 sjúklingar (68,7 %) 48 vikna meðferðartímabilinu.

5.2 Lyfjahlvörf

Mánaðlegt Buvidal

Frásög

Eftir inndælingu jókst búprenorfin plasmabéttu með miðgildistíma í hámarksplasmabéttu (t_{max}) yfir u.þ.b. 6-10 klst. Nýting Buvidal er alger. Útsetning nær jafnvægi við fjórða vikulega skammt.

Aukning heildarútsetningar í beinu hlutfalli við skammta kom fram fyrir skammtabilið 64 mg til 160 mg.

Dreifing

Dreifingarrúmmál búprenorfins er u.þ.b. 1900 l. Búprenorfin er u.þ.b. 96 % próteinbundið, aðallega við alfa- og betaglóbúlín.

Umbrot og brotthvarf

Umbrot búprenorfins eru oxum með 14-N-afalkýlsviptingu í N-desalkýl-búprenorfin (einnig þekkt sem norbúprenorfin) af völdum sýtókróm P450 CYP3A4 og með glúkúrótengingu við óbreytta efnið og afalkýlsvipta umbrotsefnið. Norbúprenorfin er μ -ópíóíð örvi með væga innri verkun.

Lyfjagjöf undir húð með Buvidal veldur marktækt lægri plasmabéttu norbúprenorfin umbrotsefnis samanborið við að gefa búprenorfin undir tungu þar sem farið er framhjá umbrotum vegna fyrstu umferðar um lifur.

Brotthvarf búprenorfins úr Buvidal gerist með forðaverkun (release-rate limited) með lokastigshelmingunartíma á bilinu frá 19 til 25 dagar.

Búprenorfin skilst aðallega út sem glúkúrótengd umbrotsefni í galli (70%) með hægðum, afgangurinn skilst út með þvagi. Heildarúthreinsun búprenorfins er u.þ.b. 68 L/klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki liggja fyrir upplýsingar um lyfjahlvörf hjá öldruðum (> 65 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Brothvarf gegnum nýru hefur tiltölulega lítið að segja ($\approx 30\%$) í heildarúthreinsun búprenorfins. Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti miðað við nýrnastarfsemi, en ráðlagt er að gæta varúðar við ákvörðun skammtastærða hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Tafla 4 inniheldur samantekt yfir niðurstöður klínískrar rannsóknar þar sem útsetning búprenorfins var ákvörðuð eftir gjöf á 2,0/0,5 mg búprenorfíninaloxón tungurótartöflu hjá heilbrigðum einstaklingum sem og hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Tafla 4. Áhrif skertrar lifrarstarfsemi (breyting miðað við heilbrigða einstaklinga) á lyfjahvarfabreyttur búprenorfins eftir að heilbrigðum einstaklingum var gefið búprenorfín/naloxón undir tungu (2,0/0,5 mg) og í einstaklingum með mismunandi stig af skertri lifrarstarfsemi			
Lyfjahvarfa-fræðilegar breytur	vægt skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh Flokkur A) (n=9)	meðalskert lifrarstarfsemi (Child-Pugh Flokkur B) (n=8)	verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh Flokkur C) (n=8)
Búprenorfín			
C_{max}	1,2-föld aukning	1,1-föld aukning	1,7-föld aukning
AUC_{last}	Svipað og hjá samanburðarhópi	1,6-föld aukning	2,8-föld aukning

Á heildina lítið jókst útsetning fyrir búprenorfíni í plasma um það bil þrefalt hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Börn

Engar upplýsingar um lyfjahlvörf (yngri en 18 ára) liggja fyrir. Líkan fyrir útsetningu í unglingum 16 ára að aldri, sýndi lægri C_{max} og AUC samanborið við gildi sem fram komu í fullorðnum fyrir vikulega og mánaðarlega Buvidal gjöf.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðar eiturverkanir búprenorfins voru ákvarðaðar í músum og rottum eftir inntöku og inndælingu (í bláæð, í kviðarhol). Aukaverkanir voru byggðar á þekktri lyfjafræðilegri virkni búprenorfins.

Búprenorfín sýndi vægar lífefnafræðilegar og vefjafræðilegar eiturverkanir við skammta undir húð hjá litlum veiðihundum (beagles) í einn mánuð, rhesus öpum til inntöku í einn mánuð og rottum og baviönnum í vöðva í sex mánuði.

Niðurstöður rannsókna á vansköpun og eiturverkunum á æxlun í rottum og kaninum með lyfjagjöf í vöðva voru að búprenorfín hefði hvorki í för með sér eiturverkun á fósturvísi né vanskapandi áhrif og hefur engin marktæk áhrif á fráfærunargetu (weaning potential). Í rottum voru engar almennar æxlunarfræðilegar aukaverkanir.

Rannsóknir á langvarandi eiturverkunum hjá rottum og hundum fyrir burðarefni Buvidal benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Fosfatídýlkólín úr sojabáunum
Glýseról díóleat
N-Metýlpýrrólídon

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli eða frjósa.

6.5 Gerð fláts og innihald

1 ml áfyllt sprauta (gler, Gerð I) með bullutappa (flúorpólýmer-húðað brómóbútýl gúmmí) með nál (½ tommur, stærð 23, 12 mm) og nálarhlíf (stýren bútadíen gúmmí). Áfyllt sprauta er felld inn í öryggisútbúnað til að fyrirbyggja stunguáverka eftir inndælingu. Nálarhlífin í öryggissprautunni getur innihaldið gúmmílatex.

Pakkningastærðir:

Pakkinn inniheldur 1 áfyllta sprautu með tappa, nál, nálarhlíf, öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Mikilvægar upplýsingar

- Lyfið á að gefa í vef undir húð
- Forðast verður gjöf lyfsins í bláæð, í vöðva eða í húð.
- Lyfið má ekki nota ef öryggissprautan er brotin eða umbúðir skemmdar.
- Nálarhlíf sprautunnar getur innihaldið gúmmílatex sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum með latex-ofnæmi.
- Meðhöndlið öryggissprautuna varlega til að fyrirbyggja stunguáverka. Með öryggissprautunni fylgir öryggisútbúnaður til að verja nálina og virkjast hann við lok inndælingar. Ekki taka hlífina af öryggissprautunni fyrr en þú ert reiðubúin(n) að dæla lyfinu inn. Aldrei skal láta hlífina aftur á nálina eftir að hún hefur verið losuð af.
- Fargið notuðum öryggissprautum samstundis eftir notkun. Ekki endurnýta öryggissprautuna.

Ítarlegar leiðbeiningar um notkun má finna í fylgiseðli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Buvidal stungulyf, forðalausn (mánaðarlega)
EU/1/18/1336/005 [64 mg búprenorfín/0,18 ml]
EU/1/18/1336/006 [96 mg búprenorfín/0,27 ml]
EU/1/18/1336/007 [128 mg búprenorfín/0,36 ml]
EU/1/18/1336/009 [160 mg búprenorfín/0,45 ml]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:
20. nóvember 2018
Dagsetning síðustu endurnýjunar: 26 júlí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
Limhamn
21613
Svíþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA
Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Buvidal 8 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 8 mg búprenorfin

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Lesitín úr sojabáunum, glýseról díóleat, etanól vatnsfrítt

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðalausn

1 áfyllt sprauta með öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

EINGÖNGU til notkunar undir húð

Einu sinni í viku

Aðeins einnota

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli eða frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1336/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Buvidal 8 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

8 mg / 0,16 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Buvidal 16 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 16 mg búprenorfin

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Lesitín úr sojabáunum, glýseról díóleat, etanól vatnsfrítt

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðalausn

1 áfyllt sprauta með öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

EINGÖNGU til notkunar undir húð

Aðeins einnota

Einu sinni í viku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli eða frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1336/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Buvidal 16 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

16 mg / 0,32 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Buvidal 24 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 24 mg búprenorfin

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Lesitín úr sojabáunum, glýseról díóleat, etanól vatnsfrítt

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðalausn

1 áfyllt sprauta með öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

EINGÖNGU til notkunar undir húð

Aðeins einnota

Einu sinni í viku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli eða frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1336/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Buvidal 24 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

24 mg / 0,48 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Buvidal 32 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 32 mg búprenorfin

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Lesitín úr sojabáunum, glýseról díóleat, etanól vatnsfrítt

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðalausn

1 áfyllt sprauta með öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

EINGÖNGU til notkunar undir húð

Aðeins einnota

Einu sinni í viku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli eða frjósa

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1336/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Buvidal 32 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

32 mg / 0,64 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Buvidal 64 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 64 mg búprenorfin

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Lesitín úr sojabáunum, glýseról díóleat, N-metýlpýrrólídón

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðalausn

1 áfyllt sprauta með öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

EINGÖNGU til notkunar undir húð

Aðeins einnota

Einu sinni í mánuði

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli eða frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1336/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Buvidal 64 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

64 mg / 0,18 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Buvidal 96 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 96 mg búprenorfin

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Lesitín úr sojabáunum, glýseról díóleat, N-metýlpýrrólídón

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðalausn

1 áfyllt sprauta með öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

EINGÖNGU til notkunar undir húð

Aðeins einnota

Einu sinni í mánuði

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli eða frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1336/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Buvidal 96 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

96 mg / 0,27 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Buvidal 128 mg stungulyf, forðalaussn
búprenorfin

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 128 mg búprenorfin

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Lesitín úr sojabáunum, glýseról díóleat, N-metýlpýrrólídón

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðalaussn

1 áfyllt sprauta með öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

EINGÖNGU til notkunar undir húð

Aðeins einnota

Einu sinni í mánuði

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli eða frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1336/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Buvidal 128 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin
SC

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

128 mg / 0,36 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Buvidal 160 mg stungulyf, forðalausr
búprenorfin

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 160 mg búprenorfin

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Lesitín úr sojabáunum, glýseról díóleat, N-metýlpýrrólídon

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðalausr

1 áfyllt sprauta með öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

EINGÖNGU til notkunar undir húð

Aðeins einnota

Einu sinni í mánuði

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli eða frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1336/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Buvidal 160 mg stungulyf, forðalausn
búprenorfin
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

160 mg / 0,45 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Buvidal 8 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 16 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 24 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 32 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 64 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 96 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 128 mg stungulyf, forðalausn
Buvidal 160 mg stungulyf, forðalausn

búprenorfin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Buvidal og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Buvidal
3. Hvernig Buvidal er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Buvidal
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Buvidal og við hverju það er notað

Buvidal inniheldur virka efnið búprenorfin sem er tegund af ópíóíðalyfi. Það er notað til að meðhöndla ópíóíðafíkn hjá sjúklingum sem einnig hljóta lækisfræðilegan, félagslegan og sálfræðilegan stuðning. Buvidal er ætluð fullorðnum og unglingum eldri en 16 ára.

2. Áður en þú færð Buvidal

Ekki má nota Buvidal

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir búprenorfini eða einhverjum öðrum innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlega öndunarbílun
- ef þú ert með alvarlega lifrarsjúkdóma
- ef þú ert undir áhrifum áfengis eða ert með skjálfta, svitaköst, kvíða, ringlun eða ofskynjanir af völdum áfengisneyslu

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Buvidal er notað ef þú:

- ert með astma eða aðra öndunarsjúkdóma
- ert með lifrarsjúkdóma eins og lifrabólgu.
- ert með mikið skerta nýrnastarfsemi
- ert með ákveðnar hjartsláttartruflanir (heilkenni langs QT-bils eða framlengt QT-bil)
- ert með lágan blóðþrýsting
- hefur nýlega fengið höfuðáverka eða ert með heilasjúkdóm

- ert með þvagfærasjúkdóm (sérstaklega tengt stækkuðum blöðruhálskirtli hjá körlum)
 - ert með skjaldkirtilsvandamál
 - ert með sjúkdóm í nýrnahettuberki (t.d. Addison-sjúkdómur)
 - ert með gallblöðruvandamál
 - þunglyndi eða annan sjúkdóm sem er meðhöndlaður með þunglyndislyfjum.
- Notkun þessara lyfja ásamt Buvidal getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Buvidal“).
- ef þú hefur einhvern tímann fengið ofnæmisviðbrögð vegna latex

Mikilvæg atriði sem verður að hafa í huga

- **Öndunarerfiðleikar:** Sumir hafa látist úr mjög hægum eða grunnum andadrætti vegna þess að þeir tóku búprenorfin samhliða öðrum efnum sem bæla miðtaugakerfið (efni sem hægja á ákveðinni heilastarfsemi), eins og benzódíazepínnum (róandi lyfjum), áfengi eða öðrum ópíóíðum.
- **Svefndrungi:** Þetta lyf getur valdið svefndrunga, sérstaklega þegar það er notað með áfengi eða öðrum efnum sem bæla miðtaugakerfið (efni sem hægja á ákveðinni heilastarfsemi) eins og benzódíazepínnum (róandi lyfjum) eða öðrum lyfjum sem draga úr kvíða eða valda syfju, pregabalíni eða gabapentíni.
- **Ávanabinding:** Lyfið getur valdið ávanabindingu.
- **Lifrarskemmdir:** Búprenorfin getur valdið lifrarskemmdum, einkum þegar lyfið er misnotað. Slíkt getur líka verið afleiðing vírussýkingar (langvinnrar lifrabólgu C), misnotkun áfengis, lystarstoli eða notkun annarra lyfja sem skaðað gætu lifrina. Læknirinn lætur hugsanlega taka blóðprufur til að fylgjast náið með lifrarstarfseminni. Segðu læknum ef þú hefur einhver lifrарvandamál, áður en meðferð með Buvidal hefst.
- **Fráhvarfseinkenni:** Þetta lyf getur valdið fráhvarfseinkennum ef það er tekið innan sex klst. eftir notkun skammverkandi ópíóíða (t.d. morfín, heróín) eða innan við 24 klst. eftir notkun langverkandi ópíóíða eins og metadón.
- **Blóðþrýstingur:** Þetta lyf getur valdið því að blóðþrýstingur fellur skyndilega, sem veldur því að þig svimar ef þú stendur of hratt upp eftir setu eða legu.
- **Greining ótengdra sjúkdóma:** Lyfið getur bælt niður sársauka sem getur verið einkenni og hjálpað til við greiningu á sumum sjúkdómum. Ekki gleyma að láta lækinn vita ef þú tekur þetta lyf.
- **Svefntengdar öndunartruflanir:** Buvidal getur valdið svefntengdum öndunartruflunum eins og kæfisvefni (öndunarhlé í svefni) og svefntengdum súrefnisskortum (lágt súrefnissgildi í blóðinu). Einkennin geta m.a. verið öndunarhlé í svefni, vaknað upp um nætur vegna mæði, erfiðleikar við að ná óslitnum svefni eða óhófleg syfja að degi til. Ef þú eða einhver annar tekur eftir þessum einkennum skaltu hafa samband við lækinn. Læknirinn gæti íhugað skammtaminnkun.

Þol, ávanabinding og fíkn

Lyfið inniheldur búprenorfin sem er ópíóíðalyf. Endurtekin notkun ópíóíða getur leitt til þess að lyfið hefur minni áhrif (þú venst því, þekkt sem þol). Endurtekin notkun búprenorfins getur einnig leitt til ávana, misnotkunar og fíknar, sem getur leitt til lífshættulegrar ofskömmtn.

Ávanabinding eða fíkn getur valdið því að þér finnst þú ekki lengur hafa stjórn á því hversu stóran lyfjaskammt þú þarft að taka eða hversu oft þú þarft að taka það.

Hættan á ávanabindingu eða fíkn er einstaklingsbundin. Þú gætir verið í meiri hættu á því að verða háð/háður búprenorfini ef:

- þú eða einhver í fjölskyldu þinni hefur einhvern tímann misnotað eða verið háð(ur) áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða eiturlyfjum („fíkn“).
- þú reykir.

- þú hefur einhvern tímann fundið fyrir geðrænum vandamálum (þunglyndi, kvíða eða persónuleikaröskun) eða verið í meðferð hjá geðlækni vegna annarra geðsjúkdóma.

Ef þú tekur eftir eftirfarandi einkennum á meðan þú tekur búprenorfin getur það verið merki um ávandabindingu eða fíkn:

- þú tekur lyfið lengur en lækinn ávísar
- þú þarft að nota meira en ráðlagðan skammt
- þú notar lyfið við annarri ástæðu en ávísar var, eins og til að róa þig eða hjálpa þér að sofa
- þú hefur endurtekið reynt að hætta eða hafa stjórn á notkun lyfsins
- þér líður illa þegar þú hættir að nota lyfið og líður betur þegar þú tekur lyfið aftur (fráhvarfseinkenni)

Ef þú tekur eftir þessum einkennum skaltu ræða við lækinn til að ræða bestu meðferðarleiðina fyrir þig, þar á meðal hvenær rétt er að hætta og hvernig á að hætta á öruggan hátt (sjá kafla 3, Ef hætt er að taka Buvidal).

Börn og unglingar

Buvidal er ekki ætlað börnum undir 16 ára aldri. Læknirinn mun fylgjast vandlega með notkun þinni ef þú ert unglingur (16-17 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða Buvidal

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta magnað upp aukaverkanir Buvidal og hugsanlega valdið mjög alvarlegum aukaverkunum.

Það er sérstaklega mikilvægt að ráðfæra þig við lækinn ef þú ert að taka:

- **Benzódíazepín** (sem eru notuð við kvíða eða svefnröskunum). Ef of stór skammtur er tekinn af benzódíazepínnum samhliða Buvidal getur slíkt leitt til dauða þar sem bæði lyfin geta valdið mjög hægri eða grunnri öndun (öndunarbælingu). Læknirinn mun ávísar réttum skammti ef þú þarft á benzódíazepínnum að halda.
- **gabapentinoid lyf (gabapentín eða pregabalín)** (notað sem meðferð við flogaveiki eða taugaverkjum). Ef of stór skammtur er tekinn af gabapentinoid lyfi samhliða Buvidal getur slíkt dregið til dauða þar sem bæði lyfin geta valdið mjög hægri eða grunnri öndun (öndunarbælingu). Þú verður að nota skammtinn sem lækinn hefur ávísar þér.
- **áfengi eða lyf sem innihalda áfengi:** Áfengi getur aukið slævandi áhrif lyfsins.
- **Önnur lyf sem hugsanlega valda syfju** sem eru notuð til þess að meðhöndla sjúkdóma eins og kvíða, svefnleysi, krampa/flog og verki. Þegar þessi lyf eru tekin ásamt Buvidal geta þau hægt á ákveðinni starfsemi í heila og dregið úr árvekni og hæfni þinni til aksturs og notkunar véla. Dæmi um lyf sem geta valdið syfju eða dregið úr árvekni:
 - önnur ópíóíðalyf, t.d. metadón, ákveðin verkjalyf og hóstastillandi lyf. Þessi lyf geta einnig aukið hættuna á ofskömmtun ópíóíða
 - þunglyndislyf (notuð til að meðhöndla þunglyndi)
 - slævandi andhistamín (notað til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð)
 - barbitúröt (notuð sem svefnlyf eða sem róandi lyf)
 - ákveðin kvíðalyf (notuð til að meðhöndla kvíðaröskun)
 - geðrofslyf (notuð til að meðhöndla geðsjúkdóma svo sem geðklofa)
 - clonidin (notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting)
- **ópíóíðverkjalyf.** Mögulegt er að þessi lyf virki ekki sem skyldi þegar þau eru tekin með Buvidal og þau geta aukið líkurnar á ofskömmtun.
- **naltrexón og nalmefen** (lyf notuð til að meðhöndla fíkn) geta hindrað eðlilega verkun Buvidal. Ekki má taka þau á sama tíma og þetta lyf.
- **ákveðin veirulyf** (notuð til að meðhöndla HIV sýkingu), t.d. ritonavír, nelfinavír, indinavír geta aukið áhrif þessa lyfs.

- **sum sveppalyf** (notuð til meðhöndlunar á sveppasýkingum), t.d. ketoconazól og itraconazól þar sem þau geta aukið áhrif þessa lyfs.
- **makrólíða sýklalyf** (notuð í meðferð við bakteríusýkingum) svo sem klaritromycín og erythromycín þar sem þau geta aukið áhrif þessa lyfs.
- **ákveðin flogaveikilyf** (notuð til að meðhöndla flogaveiki) svo sem fenóbarbítal, karbamazepín og fenytoín þar sem þau geta aukið áhrif Buvidal.
- **rifampicin** (notað til að meðhöndla berkla). Rifampicin getur dregið úr áhrifum Buvidal.
- **MAO-hemlar** (notuð til að meðhöndla þunglyndi), t.d. fenelzín, ísócarboxazíð, íponiazíð og tranlylcypromín þar sem þau geta aukið áhrif lyfsins.
- **þunglyndislyf** svo sem móklóbemíð, tranlylcypromín, cítalópram, escítalópram, flúoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín, duloxetín, venlafaxín, amitriptylín, doxepín, eða trímípramín. Þessi lyf geta milliverkað við Buvidal og þú gætir fundið fyrir einkennum eins og ósjálfráðum og taktbundnum vöðvasamdrætti þar með talið í vöðvunum sem stjórna hreyfingum augans, órósemi, ofskynjunum, dái, óhóflegri svitamyndun, skjálfta, ýktum vöðvaviðbrögðum, aukinni vöðvaspennu, líkamshita yfir 38°C. Hafðu samband við lækinn ef þú færð slík einkenni.
- **lyf notuð við ofnæmi, ferðaveiki eða ógleði** (andhistamín eða ógleðilyf)
- **vöðvaslakandi**
- **lyf við Parkinsonssjúkdómi**

Notkun Buvidal með áfengi

Ekki nota áfengi á meðan þú notar Buvidal (sjá kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur). Áfengi getur aukið á svefnhöfða og hættuna á öndunarbílun ef það er tekið samhliða lyfinu.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Áhættan af notkun Buvidal hjá þunguðum konum er ekki þekkt. Læknirinn ákveður hvort halda skal áfram meðferðinni á meðgöngu.

Þegar þetta lyf er tekið á síðari hluta meðgöngu, getur það valdið fráhvarfseinkennum, þ.m.t. öndunarerfiðleikum hjá nýburanum. Þetta getur komið fram nokkrum klukkutímum eða dögum eftir fæðingu.

Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti þar sem þetta lyf berst með brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Buvidal getur valdið syfju og svima. Þetta er líkleggra við upphaf meðferðar og þegar verið er að breyta lyfjaskammtinum. Þessi áhrif geta versnað ef þú drekkur áfengi eða tekur önnur róandi lyf. Ekki aka, nota önnur tæki eða vélar og ekki taka þátt í áhættusömum athöfnum fyrr en þú veist hvernig þetta lyf verkar á þig.

Buvidal inniheldur alkóhól

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg og 32 mg innihalda 95,7 mg af alkóhóli (etanól) í hverjum ml (10% w/w). Magnið í einum skammti lyfsins jafngildir minna en 2 ml bjórs eða 1 ml léttvíns. Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

3. Hvernig Buvidal er gefið

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn mega gefa Buvidal.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg og 32 mg eru gefin vikulega. Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg og 160 mg eru gefin mánaðarlega.

Læknirinn mun ákveða besta skammtinn fyrir þig. Meðan á meðferð stendur getur læknirinn aðlagð lyfjaskammtinn eftir svörum við meðferðinni.

Upphaf meðferðar

Greinileg merki um fráhvarf þurfa að vera til staðar áður en þú færð fyrsta skammtinn af Buvidal.

Ef þú ert háð/ur stuttvirkum ópíóíðum (t.d. morfíni eða heróíni) verður fyrsti skammturinn af Buvidal gefinn að lágmarki 6 klst. eftir að þú notaðir síðast ópíóíð.

Ef þú ert háð/ur langverkandi ópíóíði (t.d. metadóni), verður skammtur metadóns minnkaður í minna en 30 mg á dag áður en meðferð hefst með Buvidal. Fyrsti skammtur lyfsins verður gefinn að lágmarki 24 klst. eftir að þú notaðir síðast metadón.

Ef þú færð ekki nú þegar búprenorfín (sama virka efnið og í Buvidal) undir tungu, er ráðlagður upphafsskammtur 16 mg með einn eða tvo 8 mg viðbótarskammta af Buvidal sem gefnir eru með að lágmarki eins dags millibili fyrstu viku meðferðar. Það þýðir að viðmiðunarskammtur er 24 mg eða 32 mg fyrstu viku meðferðar.

Ef þú hefur ekki notað búprenorfín áður muntu fá 4 mg skammt af búprenorfíni undir tungu og vera undir eftirliti í klukkutíma áður en fyrsti skammturinn af Buvidal er gefinn.

Hægt er að hafa mánaðarlega meðferð með Buvidal ef það hentar þér eftir að stöðuleika hefur verið náð með vikulegum skömmtum Buvidal (fjögurra vikna meðferð eða lengur, eftir hentugleika).

Ef þú ert nú þegar að taka búprenorfín undir tungu getur þú byrjað að fá Buvidal daginn eftir síðustu meðferð. Læknirinn mun ávísar þér réttum upphafsskammti með Buvidal byggt á þeim skammti af búprenorfíni undir tungu sem þú ert þegar að taka.

Skammtabreytingar og viðhaldsmeðferð

Við áframhaldandi lyfjameðferð með Buvidal getur læknirinn ákveðið að auka eða minnka skammtinn þinn eftir þörfum þínum. Það má vera að skipt verði úr vikulegri í mánaðarlega meðferð eða úr mánaðarlegri í vikulega meðferð. Læknirinn þinn mun ávísar þér réttum skammti.

Við áframhaldandi meðferð getur verið að þér verði gefinn 8 mg viðbótarskammtur af Buvidal á milli vikulegu og mánaðarlegu meðferðanna ef læknirinn telur það eiga við.

Hámarksskammtur á viku ef þú ert á vikulegri Buvidal meðferð er 32 mg, með 8 mg viðbótarskammti. Hámarksskammtur á mánuði ef þú er á mánaðarlegri Buvidal meðferð er 160 mg.

Lyfjagjöf

Buvidal er gefið sem ein inndæling undir húð á leyfilegum stungusvæðum, í rasskinn, læri, maga eða upphandlegg. Það getur verið að þú fáið margar inndælingar í sama stungusvæði en sömu stungustaðir eru ekki notaðir við hverja vikulega eða mánaðarlega inndælingu í að lágmarki 8 vikur.

Ef tekinn er stærri skammtur af búprenorfíni en mælt er fyrir um

Ef þú færð of mikið af búprenorfíni, skaltu umsvifalaust hafa samband við lækinn þar sem þetta getur valdið mjög hægri eða grunnri öndun sem getur leitt til dauða.

Ef þú færð of mikið af búprenorfíni skaltu umsvifalaust leita þér læknishjálpar þar sem ofskömmtun getur valdið alvarlegum og lífshættulegum öndunarerfiðleikum. Einkenni um ofskömmtun geta verið hæg og veikburða öndun, aukin syfja, ógleði, uppköst og/eða þvoglumælgir eða erfiðleikar með tal. Þú gætir líka verið með minnkuð augnsjáaldur. Ef þú finnur fyrir svima getur það verið merki um lágan blóðþrýsting.

Ef gleymist að taka Buvidal

Það er mjög mikilvægt að mæta í allar læknisheimsóknir til að fá Buvidal. Ef þú gleymir heimsókn skaltu spyrja lækinn hvenær hægt sé að fá næsta skammt.

Ef hætt er að nota Buvidal

Ekki hætta meðferð án samþykkis þess læknis sem er að meðhöndla þig. Stöðvun meðferðar getur valdið fráhvarfseinkennum.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum þínum strax frá eða leitaðu lækni aðstoðar ef þú finnur fyrir aukaverkunum á borð við:

- skyndilegum önghljóðum, erfiðleikum við öndun, bólgu í augnlokum, andliti, tungu, vörum, höndum eða hálsi; útbrot eða kláði, sérstaklega um allan líkamann. Þetta geta verið merki um lífshættuleg ofnæmisviðbrögð.
- Ef þú finnur fyrir öndun sem er hægari eða meira veikburða en vanalega (öndunarbæling).
- Ef þú finnur fyrir svima getur það verið merki um lágan blóðþrýsting.

Segðu læknum líka strax frá ef þú finnur fyrir aukaverkunum á borð við:

- mikla þreytu, lystarleysi eða gulnun húðar og augna. Þetta geta verið einkenni um lifrarskemmd.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnleysi (andvökur)
- Höfuðverkur
- Ógleði
- Sviti, fráhvarfsheilkenni, verkir

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sýking, flensa, særindi í hálsi og sársauki við kyngingu, nefrennsli
- Bólgnir eitlar
- Ofnæmi
- Minnkuð matarlyst
- Kvíði, órói, þunglyndi, óvild, taugaveiklun, óeðlilegar hugsanir, vænisýki
- Syfja, svimi, migreni, brunatilfinning eða náladofi í höndum og fótum, yfirlið, skjálfti, aukin vöðvaspenna, talraskanir
- Aukin tármyndun, óeðlileg stækkun og minnkun augnsjáaldra (dökki hluti augans)
- Hjartsláttarónot
- Lágur blóðþrýstingur
- Hósti, andnauð, geispi, astma, berkjubólga
- Hægðatregða, uppköst, magaverkir, vindgangur, meltingartruflanir, munnþurrkur, niðurgangur
- Útbrot, kláði, ofsakláði
- Liðverkir, bakverkur, vöðvaverkir, vöðvakrampi, hálsverkur, beinverkir
- Sársaukafullar tíðir
- Viðbrögð á stungustað svo sem verkur, kláði, rauð húð, bólga og harðari húð, bólga í ökkum, fótum eða fingrum, slappleiki, vanlíðan, hiti, kuldahrollur, fráhvarfseinkenni hjá nýburum, brjóstverkir
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófunum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Húðsýking á stungustað
- Svimatilfinning

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Ofskynjanir, ofsagleði og vellíðunartilfinning
- Óeðlilegur roði í húð

- Sársaukafull eða erfið þvaglát
- Viðbrögð á stungustað t.d. opin sár, þrútin svæði með uppsöfnuðum greftri og dauðar frumur eða vefur á stungustað.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Buvidal

Eingöngu heilbrigðisstarfsfólk má gefa Buvidal. Sjúklingum er hvorki heimilt að taka lyfið með sér heim né gefa sér það sjálfir.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða merkimiða sprautunnar á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Má ekki geyma í kæli eða frjósa.

Ekki nota lyfið ef þú tekur eftir sýnilegum ögnum eða ef það er gruggugt.

Buvidal er einnota lyf. Nauðsynlegt er að farga öllum notuðum sprautum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Buvidal inniheldur:

- Virka innihaldsefnið er búprenorfín
- Önnur innihaldsefni eru fosfatídýlkólín úr sojabáunum, glýseról díóleat, etanól vatnsfrítt (sjá kafla 2 Buvidal inniheldur alkóhól) (eingöngu í vikulegum skömmtum) og N-Metýlpýrrólídon (eingöngu í mánaðarlegum skömmtum).

Eftirfarandi sprautur eru fáanlegar:

Vikuleg inndæling:

8 mg: Áfyllt sprauta sem inniheldur 8 mg búprenorfín í 0,16 ml lausn

16 mg: Áfyllt sprauta sem inniheldur 16 mg búprenorfín í 0,32 ml lausn

24 mg: Áfyllt sprauta sem inniheldur 24 mg búprenorfín í 0,48 ml lausn

32 mg: Áfyllt sprauta sem inniheldur 32 mg búprenorfín í 0,64 ml lausn

Mánaðarleg inndæling:

64 mg: Áfyllt sprauta sem inniheldur 64 mg búprenorfín í 0,18 ml lausn

96 mg: Áfyllt sprauta sem inniheldur 96 mg búprenorfín í 0,27 ml lausn

128 mg: Áfyllt sprauta sem inniheldur 128 mg búprenorfín í 0,36 ml lausn

160 mg: Áfyllt sprauta sem inniheldur 160 mg búprenorfín í 0,45 ml lausn

Lýsing á útliti Buvidal og pakkningastærðir

Buvidal er stungulyf, forðalausn. Hver áfyllt sprauta inniheldur gulleitan eða gulan tæran vökva.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru í boði:

Áfylltar sprautur með 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg og 160 mg stungulyf, lausn.

Hver pakki inniheldur 1 áfyllta sprautu með tappa, nál, nálarvörn, öryggisútbúnaði og 1 bullupinna.

Markaðsleyfishafi

Camurus AB

Rydbergs torg 4

SE-224 84 Lund

Svíþjóð

medicalinfo@camurus.com**Framleiðandi**

Rechon Life Science AB

Soldatorpsvägen 5

216 13 Limhamn

Svíþjóð

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

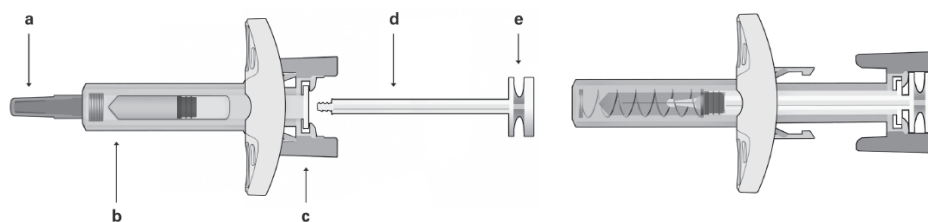
Notkunarleiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn**Innihald:**

- 1. Mikilvægar upplýsingar**
- 2. Hlutar öryggissprautunnar**
- 3. Lyfjagjöf**
- 4. Förgun sprautunnar**

1. Mikilvægar upplýsingar

- Lyfið á **EINGÖNGU** að gefa í vef undir húð.
- Lyfið má ekki nota ef öryggissprautan er brotin eða umbúðir skemmdar.
- Nálarhlíf sprautunnar getur innihaldið gúmmílatex sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum með latex-ofnæmi.
- Meðhöndlið öryggissprautuna varlega til að fyrirbyggja stunguáverka. Með öryggisnálinni fylgir öryggisútbúnaður til að verja nálina og virkjast hann við lok inndælingar. Nálarhlífin hjálpar við að fyrirbyggja stunguáverka.
- Ekki taka hlífina af öryggissprautunni fyrr en þú ert reiðubúin(n) að dæla lyfinu inn. Aldrei skal láta hlífina aftur á nálina eftir að hún hefur verið losuð af.
- Fargið notuðum öryggissprautum samstundis eftir notkun. Ekki endurnýta öryggissprautuna.

2. Hlutar öryggissprautunnar



Mynd 1: Öryggissprauta: Fyrir notkun

- a) Nálarhlíf
- b) Sprautuhlíf
- c) Vængir á sprautuhlíf
- d) Bulla,
- e) Bulluhaus

Öryggissprauta: Eftir notkun

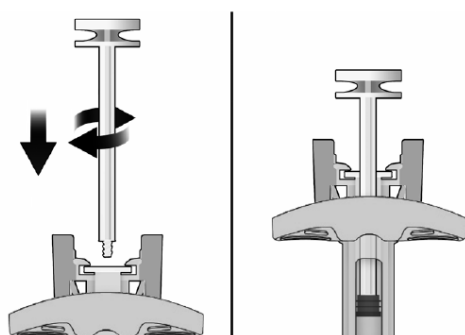
(nálarvarnarbúnaður virkjaður)

Vinsamlegast athugið að minnsta inndælingarúmmálið sést varla í gegnum litla gluggann þar sem gormurinn á öryggisbúnaðinum „hylur“ hluta af glersívalningum upp við nálina.

- Ekki snerta vængi á sprautuhlíf fyrr en þú ert reiðubúin(n) að dæla lyfinu inn. Nálarvarnarbúnaður getur virkjast of snemma ef hann er snertur.
- Lyfið má ekki nota ef það hefur dottið á hart yfirborð eða er skemmt. Notið nýtt lyf til inndælingar.

3. Lyfjagjöf

- Takið sprautuna úr pappakassanum: grípið um bol sprautuhlífarinnar.
- Á meðan haldið er þétt um skoðunarglugga sprautunnar, ýtið bullupinnanum inn í bullutappann með því að snúa bullupinnanum varlega réttisælis þar til hann er festur (sjá mynd 2)

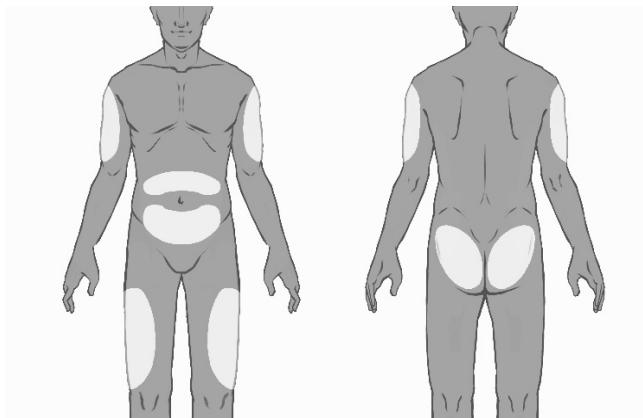


Mynd 2 Fyrir

Eftir

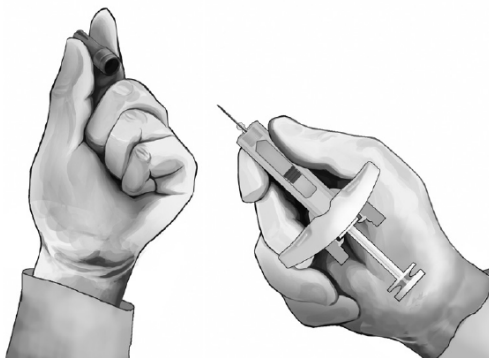
- Skoðið öryggissprautuna vandlega:
 - Ekki nota öryggissprautuna eftir fyrningardagsetninguna sem sést á pappaöskjunni eða á merkimiða sprautunnar.
 - Lítil loftbóla kann að sjást og það er eðlilegt.
 - Lausnin á að vera tær. Ekki nota öryggissprautuna ef lausnin inniheldur sýnilegar agnir eða er gruggug.

- Veldu stungustað. Velja á mismunandi inndælingarstaði, í rasskinn, læri, maga eða upphandlegg (sjá mynd 3), að lágmarki 8 vikur þurfa að líða áður en sami stungustaður er notaður aftur. Forðastu inndælingu í mittið og innan 5 cm frá nafla.



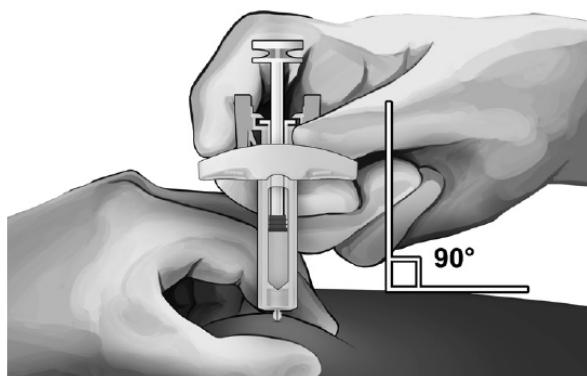
Mynd 3

- Farðu í hanska og hreinsaðu stungustaðinn með alkóhólþurrku með hringlaga hreyfingu (alkóhólþurrka fylgir ekki með pakkanum). Snertið hreinsað svæðið ekki aftur fyrir inndælingu.
- Á meðan haldið er um bol öryggissprautunnar eins og sýnt er (sjá mynd 4), togið nálarhlífina beint af. Fargið samstundis nálarhlífinni (aldrei reyna að setja hana aftur á nálina). Dropi af vökva kann að sjást á enda nálarinnar. Þetta er eðlilegt.



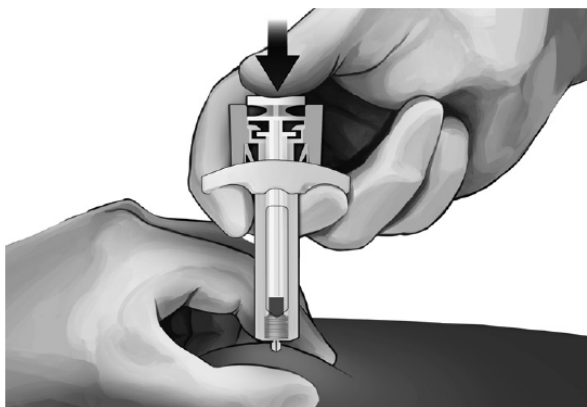
Mynd 4

- Klípið í húðina við stungustað milli þumals og fingurs eins og sýnt er (sjá mynd 5).
- Haldið um öryggissprautuna eins og sýnt er og stingið nálinni inn við u.þ.b. 90° (sjá mynd 5). Ýtið nálinni alla leið inn.



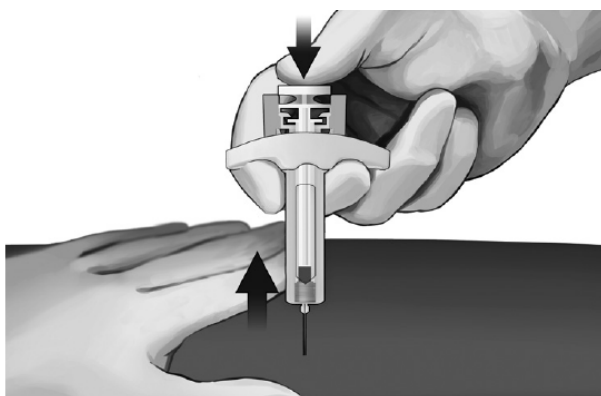
Mynd 5

- Á meðan haldið er á sprautunni eins og sýnt er (sjá mynd 6), skal ýta bullunni varlega niður þar til bulluhausinn læsist á milli vængja sprautuhlífarinnar og búið er að inndæla allri lausninni.



Mynd 6

- Togið nálina varlega úr húðinni. Mælt er með að bullunni sé haldið alveg niðri á meðan nálinni er lyft varlega beint úr stungustað (sjá mynd 7).



Mynd 7

Um leið og búið er að fjarlægja nálina að fullu úr húðinni, skaltu lyfta þumlinum af bullunni og leyfa sprautuhlífinni að sjálfkrafa hylja nálina (sjá mynd 8). Það kann að vera örlítið af blóði á stungustaðnum sem má þerra með bómullarhnoðra eða grisju ef þörf er á.



Mynd 8

4. Förgun sprautunnar

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.