VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buvidal 8 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 16 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 24 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 32 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Buvidal 8 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 8 mg buprenorfin

Buvidal 16 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 16 mg buprenorfin

Buvidal 24 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 24 mg buprenorfin

Buvidal 32 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 32 mg buprenorfin

Hjelpestoff med kjent effekt
Styrkene på 8 mg, 16 mg, 24 mg og 32 mg inneholder 95,7 mg alkohol (etanol) per ml (10 % w/w).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning.
Gulaktig til gul gjennomsiktig væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom på 16 år og over.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrering av Buvidal er begrenset til helsepersonell. Behandling skal initieres av og foregå under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av opioidavhengighet. Passende forsiktighetsregler, for eksempel utføre oppfølgingsbesøk med klinisk overvåking i henhold til pasientens behov, bør tas ved forskrivning og dispensering av buprenorfin. Legemidlet skal ikke utleveres til pasientene for hjemmebruk eller selvadministrering.

Forholdsregler som må tas før oppstart av behandling

For å unngå å fremkalle abstinenssymptomer, bør behandling med Buvidal innledes når objektive og klare tegn på mild til moderat abstinens kan påvises (se pkt. 4.4). Det må tas hensyn til type opioid

brukt (dvs. lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lenge det er siden forrige gang opioider ble brukt og graden av opioidavhengighet.

- For pasienter som bruker heroin eller korttidsvirkende opioider, må den første dosen av Buvidal ikke administreres før minst 6 timer etter at pasienten sist brukte opioider.
- For pasienter som får metadon, bør metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/dag før behandling med Buvidal påbegynnes. Buvidal skal ikke administreres før minst 24 timer etter at pasienten sist tok en metadondose. Buvidal kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter med metadonavhengighet.

Dosering

Oppstartsbehandling av pasienter som ikke allerede får buprenorfin
Pasienter som ikke tidligere har fått buprenorfin, bør få en sublingval dose buprenorfin på 4 mg og observeres i en time før den første administreringen av ukentlig Buvidal for å bekrefte toleransen overfor buprenorfin.

Den anbefalte startdosen av Buvidal er 16 mg, med ytterligere en eller to doser på 8 mg minst ett døgn fra hverandre, til en måldose på 24 mg eller 32 mg i den første behandlingsuken. Den anbefalte dosen for den andre behandlingsuken er totaldosen som ble administrert i løpet av startuken.

Behandling med månedlig Buvidal kan begynne etter behandlingsstarten med ukentlig Buvidal, i henhold til doseomregningen i tabell 1 og når pasienten er stabilisert på ukentlig behandling (fire uker eller mer, der det er praktisk).

Bytte fra sublingvale buprenorfinprodukter til Buvidal
Pasienter som blir behandlet med sublingval buprenorfin kan bytte direkte til ukentlig eller månedlig Buvidal med start dagen etter den siste daglige behandlingsdosen med sublingval buprenorfin, i henhold til doseringsanbefalingene i tabell 1. Nærmere overvåking av pasienter anbefales under doseringsperioden etter byttet.

Tabell 1. Konvensjonelle daglige behandlingsdoser med sublingval buprenorfin og anbefalte tilsvarende doser med ukentlig og månedlig Buvidal

Dose med daglig sublingval buprenorfin	Dose med ukentlig Buvidal	Dose med månedlig 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

Pasienter kan bytte direkte fra sublingval buprenorfin 26-32 mg til månedlig behandling med Buvidal 160 mg med nøye overvåking i doseringsperioden etter at bytte er foretatt.

Dosen av buprenorfin i mg kan variere mellom sublingvale produkter, og dette må tas i betraktning fra produkt til produkt. De farmakokinetiske egenskapene til Buvidal er beskrevet i pkt. 5.2.

Vedlikeholdsbehandling og dosejustering
Buvidal kan administreres enten ukentlig eller månedlig. Dosene kan økes eller reduseres, og pasientene kan byttes mellom ukentlige og månedlige produkter ifølge den enkelte pasientens behov og behandlende leges kliniske vurdering i henhold til anbefalingene i tabell 1. Etter bytte, vil pasientene trenge nærmere overvåking. Vurdering av langvarig behandling er basert på 48 ukers data.

Supplerende dosering
Maksimalt kan en ekstra Buvidal-dose på 8 mg administreres ved et ikke planlagt besøk mellom vanlige ukentlige og månedlige doser, basert på den individuelle pasientens midlertidige behov.

Maksimum dose per uke for pasienter som går på ukentlig Buvidal-behandling er 32 mg med en ekstra 8 mg dose. Maksimum dose per måned for pasienter som går på månedlig Buvidal-behandling er 160 mg.

Tapte doser
For å unngå tapte doser kan den ukentlige dosen administreres opptil 2 dager før eller etter det ukentlige tidspunktet, og den månedlige dosen kan administreres opptil 1 uke før eller etter det månedlige tidspunktet.

Hvis en dose uteblir skal neste dose administreres så snart som praktisk mulig.

Behandlingsmål og seponering
Før oppstart av behandling med Buvidal bør behandlingsmål avtales med pasienten. Dersom behandlingen med Buvidal seponeres, må det tas hensyn til legemidlets depotegenskaper, og det kan være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer (se pkt. 4.4). Hvis pasienten blir byttet til behandling med sublingval buprenorfin, bør dette gjøres en uke etter den siste ukentlige dosen eller en måned etter den siste månedlige dosen av Buvidal i henhold til anbefalingene i tabell 1.

Spesielle populasjoner

Eldre
Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos eldre pasienter over 65 år er ikke fastslått. Ingen doseanbefalinger kan gis.

Generelt er den anbefalte dosen for eldre pasienter med normal nyrefunksjon den samme som for yngre voksne pasienter med normal nyrefunksjon. Men fordi eldre pasienter kan ha nedsatt nyre- eller leverfunksjon, kan dosejustering være nødvendig (se nedenfor).

Nedsatt leverfunksjon
Buprenorfin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruk av buprenorfin kontraindisert (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Endring av buprenorfin-dosen er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon
Sikkerheten og effekten av buprenorfin hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Buvidal er kun beregnet til subkutan administrering.
Det skal injiseres sakte og helt inn i det subkutane vevet på ulike områder (sete, lår, mage eller overarm), forutsatt at det er nok subkutant vev. Hvert område kan ha flere injeksjonssteder. Injeksjonsstedene skal roteres for både ukentlige og månedlige injeksjoner.
Det skal ha gått minimum 8 uker før ny injeksjon på et tidligere brukt injeksjonssted med ukentlig dose. Det er ingen kliniske data som støtter ny injeksjon av månedlig dose på samme sted. Det er ikke sannsynlig at dette er et sikkerhetsproblem. Bestemmelsen om å injisere på nytt på samme sted skal også bestemmes av behandlende lege etter skjønn.

Administrert dose bør gis som én enkelt injeksjon og ikke delt.
Dosen må ikke administreres intravaskulært (intravenøst), intramuskulært eller intradermalt (inn i huden) (se pkt. 4.4). Se pkt. 6.6 for instruksjoner om injeksjoner.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
Alvorlig respirasjonssvikt
Alvorlig nedsatt leverfunksjon
Akutt alkoholisme eller *delirium tremens*

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Administrasjon

Det må utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet injeksjon av Buvidal. Dosen må ikke administreres intravaskulært (intravenøst), intramuskulært eller intradermalt.

Intravaskulært eller intravenøs injeksjon vil presentere en alvorlig skaderisiko, da Buvidal danner en fast masse ved kontakt med kroppsvæsker, noe som potensielt kan forårsake skade på blodkar, okklusjon eller gi tromboemboliske hendelser.

For å minimere risikoen for feilbruk, misbruk og feildistribusjon, bør det tas passende forholdsregler ved forskrivning og dispensering av buprenorfin. Helsepersonell skal administrere Buvidal direkte til pasienten. Det er ikke tillatt for pasientene å ta produktet med seg hjem eller selvadministrere. Eventuelle forsøk på å fjerne depotet skal overvåkes gjennom hele behandlingen.

Depot-egenskaper

Det må tas hensyn til legemidlets depotegenskaper under behandling, inkludert oppstart og seponering (se pkt. 4.2). Spesielt bør pasienter med samtidige legemidler og/eller morbiditeter overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet, overdose eller abstinens forårsaket av økte eller reduserte nivåer av buprenorfin (se pkt. 4.5 og 5.2).

Respirasjonsdepresjon

Det har blitt meldt om en rekke dødsfall som følge av respirasjonsdepresjon, spesielt i tilfeller der buprenorfin ble brukt i kombinasjon med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorfin ikke ble brukt i henhold til legens anvisninger. Det har også vært melding om dødsfall i forbindelse med samtidig bruk av buprenorfin og andre beroligende midler som alkohol, gabapentinoider (som pregabalin og gabapentin) (se pkt. 4.5) eller andre opioider.
Buprenorfin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lungefunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, astma, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskoliose).

Buprenorfin kan forårsake alvorlig, mulig dødelig, respirasjonsdepresjon hos barn og ikke-opioidavhengige pasienter ved utilsiktet eller tilsiktet inntak.

CNS-depresjon

Buprenorfin kan forårsake døsighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, som benzodiazepiner, beroligende midler, sedativa, gabapentinoider eller hypnotika (se pkt. 4.5 og 4.7).

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Buprenorfin er en partiell agonist på my-opioidreseptoren, og kronisk tilførsel kan føre til opioidavhengighet.

Toleranse, fysisk og psykisk avhengighet og problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider som buprenorfin. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av buprenorfin kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er økt hos pasienter som tidligere har opplevd eller har en familiehistorikk (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos pasienter som bruker tobakk eller hos pasienter som har hatt andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av og under behandling med buprenorfin bør behandlingsmål og en seponeringsplan avtales med pasienten (se pkt. 4.2).

Pasientene skal overvåkes for tegn på legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om for tidlig reseptfornyelse). Dette omfatter gjennomgang av opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner) som brukes samtidig. Hos pasienter med tegn og symptomer på problematisk opioidbruk bør det vurderes å konsultere en spesialist innen avhengighet.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buvidal og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5). Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.
Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Hepatitt og leverreaksjon

Leverfunksjonstester og virushepatitt-status ved baseline anbefales før behandlingen påbegynnes. Pasienter som er positive for virushepatitt, som tar visse andre legemidler (se pkt. 4.5) og/eller har eksisterende leverdysfunksjon er mer utsatt for leverskade. Regelmessig overvåking av leverfunksjon anbefales.
Tilfeller av akutt leverskade er rapportert hos opioidavhengige pasienter både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter etter markedsføring av legemidler som inneholder buprenorfin. Spekteret av abnormiteter varierer fra forbigående asymptomatiske økninger i levertransaminaser til saksrapporter om cytolytisk hepatitt, leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfeller kan allerede eksisterende leverenzymavvik, genetisk sykdom, infeksjon med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt hepatotoksiske legemidler og pågående sprøytebruk spille en forårsakende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorene må tas i betraktning før forskrivning av buprenorfin, og under behandling. Når det foreligger mistanke om en leverreaksjon, er ytterligere biologisk og etiologisk evaluering nødvendig. Avhengig av funnene, kan Buvidal bli seponert. Overvåkning utover den ukentlige og månedlige behandlingsperioden kan være nødvendig. Dersom behandlingen fortsettes, bør leverfunksjonen overvåkes nøye.

Fremkalling av opioidabstinenssyndrom

Det er viktig ved start av behandling med buprenorfin å være oppmerksom på den partielle agonistprofilen til buprenorfin. Buprenorfinprodukter har forårsaket plutselige abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter ved administrering før agonistvirkningen som følge av nylig opioidbruk eller misbruk, har avtatt. For å unngå å fremkalle abstinens, må oppstart først gjøres når det vises tydelige objektive tegn og symptomer på mild til moderat abstinens (se pkt. 4.2).
Seponering kan resultere i forsinket abstinenssyndrom.

Nedsatt leverfunksjon

Buprenorfin metaboliseres i stor grad i leveren. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør overvåkes for tegn og symptomer på fremkalt opioidabstinens, toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av buprenorfin.
Buprenorfin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Leverfunksjonen skal overvåkes regelmessig under behandling.
Bruken av buprenorfin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Metabolitter av buprenorfin akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

QT-forlengelse

Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av Buvidal sammen med andre medisinske produkter som forlenger QT-intervallet, og hos pasienter med tidligere forlenget QT-syndrom eller andre risikofaktorer for QT-forlengelse.

Akutt smertebehandling

For behandling av akutte smerter ved fortsatt bruk av Buvidal, kan en kombinasjon av opioider med høy my-opioidreseptoraffinitet (f.eks. fentanyl), ikke-opioidanalgetika og lokalbedøvelse være nødvendig. Titrering av oral eller intravenøs kortvirkende smertelindrende opioider (morfin med umiddelbar frisetting, oksykodon eller fentanyl) til ønsket smertestillende effekt hos pasienter behandlet med Buvidal, kan kreve høyere doser. Pasienter bør overvåkes under behandlingen.

Bruk hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos barn under 16 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2). På grunn av manglende data for ungdom (16 eller 17 år), bør pasienter i denne aldersgruppen overvåkes spesielt nøye under behandlingen.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal reduksjon av opioiddosen vurderes.

Klasseeffekter

Opioider kan forårsake ortostatisk hypotensjon.

Opioider kan forhøye cerebrospinalvæsketrykket, noe som kan forårsake krampeanfall. Opioider bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle skader, ved andre omstendigheter der cerebrospinaltrykket kan øke eller hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller uretrastriktur.

Opioidindusert miose, endringer i bevissthetsnivå eller endringer i pasientens oppfatning av smerte som et symptom på sykdom kan påvirke pasientevaluering eller skjule diagnosen eller det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider er vist å øke trykket i gallegangene, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i galleveiene.

Lateks

Det er ikke brukt naturgummi (lateks) i materialet for kanylehetten. Spor av lateks kan likevel ikke utelukkes og det er derfor en potensiell risiko for allergiske reaksjoner hos personer som er følsomme overfor lateks.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med Buvidal har blitt utført.

Buprenorfin bør brukes med forsiktighet samtidig med:

- naltrekson og nalmefen: Dette er opioidantagonister som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. For opioidavhengige pasienter som mottar behandling med buprenorfin, kan naltrekson fremkalle en plutselig innsettelse av langvarige og intense opioidabstinenssymptomer. For pasienter som mottar naltreksonbehandling, kan de tilsiktede terapeutiske effektene av buprenorfinadministrering bli blokkert av naltrekson.
- alkoholholdig drikke eller legemidler som inneholder alkohol, da alkohol øker den sederende effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).
- benzodiazepiner: Denne kombinasjonen kan være dødelig grunnet respirasjonsdepresjon via sentralnervesystemet. Doseringen må derfor overvåkes nøye, og denne kombinasjonen må unngås i tilfeller der det er risiko for misbruk. Pasienter bør advares om at det er ekstremt farlig å selvmedisinere ikke-foreskrevne benzodiazepiner samtidig med dette legemidlet, og bør også advares om kun å bruke benzodiazepiner samtidig med dette legemidlet som angitt av legen (se pkt. 4.4).
- gabapentinoider: Samtidig bruk av Buvidal og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan føre til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall. Doseringen må derfor overvåkes nøye, og denne kombinasjonen må unngås i tilfeller der det er risiko for misbruk. Pasienter bør advares om å bruke gabapentinoider samtidig med dette legemidlet bare som angitt av legen (se pkt. 4.4).
- serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).
- andre CNS-depressiva: Andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sederende H_1-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, antipsykotika, klonidin og beslektede substanser. Disse kombinasjonene gir økt CNS-depresjon. Det reduserte nivået av årvåkenhet kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner farlig (se pkt. 4.7).
- opioidanalgetika: Tilstrekkelig smertestillende effekt kan være vanskelig å oppnå ved administrering av en fullstendig opioidagonist til pasienter som får buprenorfin. Derfor er det mulighet for overdosering med en fullstendig agonist, spesielt ved forsøk på å overvinne den partielle agonisteffekten av buprenorfin, eller når plasmanivået av buprenorfin reduseres (se pkt. 4.4)
- Buprenorfin metaboliseres til norbuprenorfin primært av CYP3A4. Interaksjon med samtidig administrerte induktorer eller inhibitorer er etablert i studier med transmukosal og transdermal buprenorfin. Buprenorfin blir også metabolisert til buprenorfin-3β-glukuronid av UGT1A1.

- CYP3A4-hemmere kan hemme metabolismen av buprenorfin, som resulterer i økt C_{max} og AUC av buprenorfin og norbuprenorfin. Buvidal unngår først-pass-effekter og CYP3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller azol-antifungaler som ketokonazol eller itrakonazol eller makrolidantibiotika) forventes å ha mindre effekt på buprenorfinmetabolismen når de administreres sammen med Buvidal sammenlignet med samtidig administrering av sublingval buprenorfin. Ved bytte fra sublingval buprenorfin til Buvidal, må pasientene overvåkes for å sikre at buprenorfinnivået i plasma er tilstrekkelig.
  Pasienter som allerede er på Buvidal og som starter behandling med CYP3A4-hemmere, bør behandles med ukentlig Buvidal og overvåkes for tegn og symptomer på overbehandling. På den annen side, dersom en pasient som samtidig behandles med Buvidal og en CYP3A4-hemmer stopper behandlingen med CYP3A4-hemmeren, bør pasienten overvåkes for abstinenssymptomer (se pkt. 4.4).
- CYP3A4-induktorer kan indusere metabolismen av buprenorfin, som resulterer i reduserte buprenorfin-nivåer. Buvidal unngår første-pass-effekter og CYP3A4-induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin) forventes å ha mindre effekt på buprenorfinmetabolismen når de administreres sammen med Buvidal sammenlignet med samtidig administrering med sublingval buprenorfin. Ved bytte fra sublingval buprenorfin til Buvidal, skal pasientene overvåkes for å sikre at buprenorfinnivået i plasma er tilstrekkelig. Pasienter som allerede er på Buvidal og som starter behandling med CYP3A4-induktorer, bør behandles med ukentlig Buvidal og overvåkes for tegn og symptomer på abstinens. På den annen side, dersom en pasient som samtidig behandles med Buvidal og en CYP3A4-induktor stopper behandlingen med CYP3A4-induktoren, bør pasienten overvåkes for overbehandling.
- UGT1A1-hemmere kan påvirke den systemiske eksponeringen av buprenorfin.

- monoaminoksidase (MAOI)-hemmere: Mulig forsterket opioideffekt, basert på erfaring med morfin.
- samtidig administrering av buprenorfin og antikolinergika eller legemidler med antikolinerg effekt (f.eks. trisykliske antidepressiver, antihistaminer, antipsykotika, muskelrelakserende midler, legemidler til bruk ved Parkinsons sykdom) kan føre til økning i antikolinerge bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om bruk av buprenorfin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ikke reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3). Buprenorfin bør kun brukes under svangerskapet hvis den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Mot slutten av svangerskapet kan buprenorfin indusere respirasjonsdepresjon hos nyfødte spedbarn selv etter kort tids bruk. Langvarig bruk i løpet av de siste tre månedene av svangerskapet kan forårsake abstinenssyndrom hos nyfødte (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal uro, myoklonus eller kramper). Syndromet er vanligvis forsinket i flere timer til flere dager etter fødselen.

På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin bør neonatal overvåking i flere dager vurderes etter fødsel for å redusere risikoen for respirasjonsdepresjon eller abstinenssyndrom hos nyfødte.

Amming

Buprenorfin med metabolitter utskilles i morsmelk og Buvidal bør brukes med forsiktighet under amming.

Fertilitet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effekter av buprenorfin på fruktbarhet hos mennesker.

Det har ikke blitt påvist noen effekt av buprenorfin på fruktbarhet hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det administreres til opioidavhengige pasienter. Buprenorfin kan forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsatt tenkeevne, spesielt under behandlingsstart og ved dosejustering. Dersom det blir brukt sammen med alkohol eller CNS-dempende legemidler, vil effekten trolig være mer uttalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienten bør advares mot å kjøre eller bruke farlige maskiner mens han/hun tar dette legemidlet inntil man vet hvordan pasienten påvirkes av legemidlet. En individuell anbefaling bør gis av behandlende helsepersonell.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene for buprenorfin er hodepine, kvalme, hyperhidrose, søvnløshet, abstinens og smerter.

Bivirkningstabell

Tabell 2 presenterer bivirkninger rapportert for buprenorfin, deriblant Buvidal. Følgende termer og frekvenser blir brukt: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) og frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger oppført i henhold til kroppssystem

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Infeksjon Influensa Faryngitt Rhinitt	Cellulitt på injeksjonsstedet	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Lymfadenopati		
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Angst Agitasjon Depresjon Fiendtlighet Nervøsitet Unormale tanker Paranoia Avhengighet		Hallusinasjoner Euforisk sinnsstemning
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Somnolens Svimmelhet Migrene Parestesi Synkope Skjelving Hypertoni Taleforstyrrelser		
Øyesykdommer		Tåreforstyrrelser Mydriasis		

Tabell 2. Bivirkninger oppført i henhold til kroppssystem				
Organklassesystem	**Svært vanlige**	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Ikke kjent**
		Miose		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Hjertesykdommer		Palpitasjoner		
Karsykdommer		Vasodilatasjon Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Hoste Dyspné Gjesping Astma Bronkitt		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Forstoppelse Oppkast Magesmerter Flatulens Dyspepsi Munntørrhet Diaré Gastrointestinale sykdommer		
Sykdommer i lever og galleveier			Økt alaninamino-transferase Økt aspartatamino-transferase Leverenzymer økt	
Hud- og underhudssykdomm er		Utslett Pruritus Urtikaria	Makulært utslett	Erytem
Sykdommer i lever og galleveier			Økt alaninamino-transferase Økt aspartatamino-transferase Leverenzymer økt	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi Ryggsmerter Myalgi Muskelkramper Nakkesmerter Bensmerter		
Sykdommer i nyre og urinveier				Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Dysmenoré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssted -et	Hyperhidrose Legemiddel-abstinens-syndrom Smerter	Smerter på injeksjonsstedet Kløe på injeksjonsstedet Erytem på injeksjonsstedet Hevelse på injeksjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet Indurasjon på injeksjonsstedet	Betennelse på injeksjonsstedet Blåmerker på injeksjonsstedet Urtikaria på injeksjonsstedet	Abscess på injeksjonsstedet Sår på injeksjonsstedet Nekrose på injeksjonsstedet

Tabell 2. Bivirkninger oppført i henhold til kroppssystem				
Organklassesystem	**Svært vanlige**	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Ikke kjent**
		Masse på injeksjonsstedet Perifert ødem Asteni Uvelhet Feber Frysninger Neonatalt abstinenssyndrom Brystsmerter		
Undersøkelser		Unormale leverfunksjonstester		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Svimmelhet under prosedyren	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet
I den dobbeltblinde, fase 3-effektstudien, ble injeksjonsstedsrelaterte bivirkninger observert hos 36 (16,9 %) av 213 pasienter (5 % av de administrerte injeksjonene) i Buvidal-behandlingsgruppen. De vanligste bivirkningene var smerter på injeksjonsstedet (8,9 %), pruritus på injeksjonsstedet (6,1 %) og erytem på injeksjonsstedet (4,7 %). Reaksjonene på injeksjonsstedet var alle milde eller moderate i alvorlighetsgrad, og de fleste hendelsene var forbigående.

Bivirkninger relatert til reaksjoner på injeksjonsstedet som abscess, sår og nekrose på injeksjonsstedet er sett etter markedsføring ved bruk av Buvidal.

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av buprenorfin kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere ut fra pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirasjonsdepresjon som et resultat av CNS-hemming er det viktigste symptomet som krever intervensjon i tilfelle av buprenorfinoverdose, da dette kan føre til respirasjonsstans og død. Preliminære tegn på overdose kan også inkludere overdreven svette, søvnighet, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generelle støttende tiltak bør iverksettes, inkludert nøye overvåking av pasientens respirasjons- og hjertestatus. Symptomatisk behandling av respirasjonsdepresjon og tiltak for standard intensivbehandling bør iverksettes. Åpne luftveier og assistert eller kontrollert ventilasjon må sikres. Pasienten bør overføres til et område der fullstendige gjenopplivingsfasiliteter er tilgjengelige. Hvis pasienten kaster opp, må man sørge for å forhindre aspirasjon. Bruk av en opioidantagonist (dvs. nalokson) anbefales, til tross for den beskjedne effekten det kan ha på reversering av luftveissymptomene av buprenorfin sammenlignet med dets effekt på opioider som er fulle agonister.

Den lange virkningstiden til buprenorfin og den forlengete frigivelsen fra Buvidal bør tas i betraktning når nødvendig behandlingstid vurderes for å reversere effekten av en overdose (se pkt. 4.4). Nalokson kan elimineres raskere enn buprenorfin, noe som muliggjør at tidligere kontrollerte symptomer på buprenorfinoverdose kommer tilbake.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, midler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07B C01

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell opioidagonist/antagonist som binder seg til μ (my) og κ (kappa) opioidreseptorer i hjernen. Preparatets effekt i opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives sakte reversibel binding til μ-opioidreseptorer som over en lengre periode kan redusere opioidavhengige pasienters behov for ulovlige opioider.

Takeffekt av opioidagonister ble observert i kliniske farmakologistudier med opioidavhengige pasienter.

Klinisk effekt

Effekten og sikkerheten til Buvidal ved behandling av opioidavhengighet ble etablert i en pivotal fase 3, randomisert, dobbeltblind, dobbeltdummy, aktivkontrollert, fleksibel dosestudie hos pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet. I denne studien ble 428 pasienter randomisert til en av to behandlingsgrupper. Pasienter i Buvidal-gruppen (n = 213) fikk ukentlige injeksjoner (16 mg til 32 mg) i løpet av de første 12 ukene, etterfulgt av månedlige injeksjoner (64 mg til 160 mg) i løpet av de siste 12 ukene, pluss daglige doser sublingvale placebo-tabletter under hele behandlingsperioden. Pasienter i den sublingvale buprenorfin/nalokson-gruppen (n = 215) fikk ukentlige placebo-injeksjoner i løpet av de første 12 ukene og månedlige placebo-injeksjoner i løpet av de siste 12 ukene, pluss daglig sublingval buprenorfin/nalokson-tabletter i hele behandlingsperioden (8 mg til 24 mg i løpet av de første 12 ukene og 8 mg til 32 mg de siste 12 ukene). I løpet av de 12 ukene med månedlige injeksjoner kunne pasienter i begge gruppene få ytterligere 8 mg ukentlige Buvidal-dose per måned, om nødvendig. Pasientene deltok i 12 ukentlige besøk i løpet av de første 12 ukene og 6 besøk i løpet av de siste 12 ukene (3 planlagte månedlige besøk og 3 tilfeldige urintoksikologi-besøk). Ved hvert besøk ble målene for effekt- og sikkerhetsutfall vurdert.
Av de 428 randomiserte pasientene fullførte 69,0 % (147/213) av pasientene i Buvidal-behandlingsgruppen og 72,6 % (156/215) av pasientene i den sublingvale buprenorfin/naloksonbehandlingsgruppen hele 24 ukers behandlingsperioden.
Studien møtte det primære endepunktet for ikke-inferioritet for gjennomsnittlig prosentandel av urinprøver negative for ulovlige opioider i behandlingsuke 1 til 24 for Buvidal-gruppen, sammenlignet med sublingval buprenorfin/nalokson-gruppen (tabell 3).

Overlegenheten til Buvidal versus sublingval buprenorfin/nalokson ble møtt (forhåndsdefinert testrekkefølge) for det sekundære endepunkt kumulative fordelingsfunksjonen (CDF) for prosentandel av opioid-negative urinprøver i behandlingsuke 4 til 24 (tabell 3).

Tabell 3. Effektvariabler i en pivotal fase 3, randomisert, dobbeltblind, dobbeltdummy, aktivkontrollert, fleksibel-dosestudie hos pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet

Effektvariabel	Statistikk	Buvidal	SL BPN/NX	Behandlingsdifferanse (%)[a] (95 % KI)	P-verdi
Prosent urinprøver negative for ulovlige opioider	N	213	215		
	LS gjennomsnitt (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	95 % KI	30,3 – 40,0	23,5 – 33,3	-0,1 – 13,6	
CDF av prosentvise negative urinprøver for ulovlige opioider over uke 4 – 24	N	213	215		
	Median	26,7	6,7	-	0,008[b]

CDF = kumulativ distribusjonsfunksjon, KI = konfidensintervall, LS = minste kvadrater; SE = standard feil, SL BPN/NX = sublingval buprenorfin/nalokson
[a] Differanse = Buvidal - SL BPN/NX.
[b] P-verdien for overlegenhet (superiority)

En langvarig, åpen, fase 3 sikkerhetsstudie med fleksibel dosering av ukentlig og månedlig Buvidal i 48 uker ble utført. Studien inkluderte i alt 227 pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet, hvorav 190 pasienter byttet fra sublingval buprenorfin (med eller uten nalokson), og 37 pasienter var nye på buprenorfinbehandling. I løpet av den 48 uker lange behandlingsperioden kunne pasientene overføres mellom ukentlige og månedlige injeksjoner med Buvidal og mellom doser (8 mg til 32 mg ukentlig Buvidal og 64 mg til 160 mg månedlig Buvidal) i henhold til legens kliniske vurdering.
For pasienter som byttet fra sublingval buprenorfin, var andelen pasienter med ulovlige opioid-negative urinprøver 78,8 % ved baseline og 84,0 % ved slutten av den 48 ukers behandlingsperioden. For pasienter som var nye til behandling, var andelen pasienter med ulovlige opioid-negative urinprøver 0,0 % ved baseline og 63,0 % ved slutten av den 48 ukers behandlingsperioden. Totalt gjennomførte 156 pasienter (68,7 %) den 48 ukers behandlingsperioden.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ukentlig Buvidal

Absorpsjon

Etter injeksjon øker plasmakonsentrasjonen av buprenorfin med median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) på ca. 24 timer. Buvidal har fullstendig absolutt biotilgjengelighet. Stabil (steady-state) eksponering oppnås ved den fjerde ukentlige dosen.

Doseproporsjonal økning i eksponering observeres i doseintervallet 8 mg til 32 mg.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for buprenorfin er ca. 1900 l. Buprenorfin er ca. 96 % proteinbundet, primært til alfa- og beta-globulin.

Biotransformasjon og eliminasjon

Buprenorfin metaboliseres oksidativt ved 14-N-dealkylering til N-desalkyl-buprenorfin (også kjent som norbuprenorfin) via cytokrom P450 CYP3A4 og ved glukurokonjungering av modermolekylet og den dealkylerte metabolitten. Norbuprenorfin er en μ-opioidagonist med svak egenaktivitet.

Subkutan administrering av Buvidal resulterer i signifikant lavere plasmakonsentrasjoner av norbuprenorfin-metabolitt sammenlignet med administrering av sublingval buprenorfin, grunnet unngått førstepassasje-metabolisme.

Eliminering av buprenorfin fra Buvidal begrenses av frisettingshastigheten med en terminal halveringstid fra 3 til 5 dager.

Buprenorfin elimineres i feces ved galleutskillelse av de glukurokonjugerte metabolittene (70 %). Resten elimineres i urinen. Total clearance av buprenorfin er ca. 68 l/time.

Spesielle populasjoner

Eldre
Ingen farmakokinetiske data fra eldre pasienter (> 65 år) er tilgjengelige.

Nedsatt nyrefunksjon
Renal eliminasjon spiller en relativ liten rolle (≈ 30 %) i total clearance av buprenorfin. Ingen dosemodifikasjon basert på nyrefunksjonen er nødvendig, men forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Tabell 4 oppsummerer resultatene fra en klinisk studie der eksponering av buprenorfin ble fastslått etter administrering av en enkeltdose med buprenorfin/nalokson på 2,0/0,5 mg sublingval tablett hos friske pasienter og hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Tabell 4. Effekt av nedsatt leverfunksjon (endring i forhold til friske personer) på farmakokinetiske parametere for buprenorfin etter sublingval buprenorfin/nalokson administrering (2,0/0,5 mg) hos friske personer og hos personer med ulik grad av nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetisk parameter	**lett nedsatt leverfunksjon** **(Child-Pugh klasse A) (n = 9)**	**moderat nedsatt leverfunksjon** **(Child-Pugh klasse B) (n = 8)**	**alvorlig nedsatt leverfunksjon** **(Child-Pugh klasse C) (n = 8)**
Buprenorfin			
C_{max}	1,2 ganger økning	1,1 ganger økning	1,7 ganger økning
AUC_{last}	Tilsvarende kontrollgruppe	1,6 ganger økning	2,8 ganger økning

Samlet sett økte plasmaeksponeringen av buprenorfin ca. 3 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon
Ingen farmakokinetiske data i pediatriske studier (under 18 år) er tilgjengelige. Simulerte buprenorfin-eksponeringsdata hos ungdom i alderen 16 år viser lavere C_{max} og AUC, sammenlignet med observerte verdier hos voksne for ukentlig og månedlig Buvidal.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet av buprenorfin ble fastsatt hos mus og rotte etter peroral og parenteral (intravenøs, intraperitoneal) administrering. Bivirkninger ble basert på den kjente farmakologiske aktiviteten av buprenorfin.

Buprenorfin viste lave vev- og biokjemiske toksisiteter når beagle-hunder ble dosert subkutant i en måned, rhesusaper peroralt i en måned og rotter og bavianer intramuskulært i seks måneder.

Teratologi og reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotter og kaniner ved intramuskulær administrering konkluderte at buprenorfin ikke er embryotoksisk eller teratogent og har ingen markant effekt på avvenningspotensialet. Hos rotter var det ingen bivirkninger på fruktbarheten av generell reproduktiv funksjon.
Kroniske toksisitetsstudier med rotte og hund i vehiklet brukt for Buvidal, viste ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Soyafosfatidylkolin
Glyseroldioleat
Etanol, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En 1 ml ferdigfylt sprøyte (glass, type I) med stempelstopper (fluoropolymerbelagt brombutylgummi) med kanyle (23 gauge, 12 mm) og kanylehette (styrenbutadiengummi). Den ferdigfylte sprøyten er montert i en sikkerhetsenhet for forebygging av nålestikk etter injeksjon. Kanylehetten for sikkerhetssprøyten kan inneholde lateksgummi.

<u>Pakningsstørrelser</u>

Pakningen inneholder 1 ferdigfylt sprøyte med stopper, kanyle, kanylehette, sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

<u>Viktig informasjon</u>

- Administrering skal foretas i subkutant vev
- Intravaskulær, intramuskulær og intradermal administrering må unngås.
- Må ikke brukes dersom sikkerhetssprøyten er ødelagt eller emballasjen er skadet.

- Kanylehetten på sprøyten kan inneholde lateksgummi som kan forårsake allergiske reaksjoner hos personer som er følsomme overfor lateks.
- Håndter sikkerhetssprøyten forsiktig for å unngå å bli stukket. Sikkerhetssprøyten inneholder en sikkerhetsinnretning som vil aktiveres ved slutten av injeksjonen. Ikke fjern hetten på sikkerhetssprøyten før du er klar til å injisere. Forsøk aldri å sette hetten tilbake på kanylen etter at det har blitt tatt av.
- Kast den brukte sikkerhetssprøyten umiddelbart etter bruk. Sikkerhetssprøyten må ikke brukes igjen.

For fullstendig bruksanvisning, se pakningsvedlegget.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Sverige
medicalinfo@camurus.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Buvidal depotinjeksjonsvæske, oppløsning (ukentlig)
EU/1/18/1336/001 [8 mg buprenorfin/0,16 ml]
EU/1/18/1336/002 [16 mg buprenorfin/0,32 ml]
EU/1/18/1336/003 [24 mg buprenorfin 0,48 ml]
EU/1/18/1336/004 [32 mg buprenorfin/0,64 ml]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. november 2018
Dato for siste fornyelse: 26. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buvidal 64 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 96 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 128 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 160 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Buvidal 64 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 64 mg buprenorfin

Buvidal 96 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 96 mg buprenorfin

Buvidal 128 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 128 mg buprenorfin

Buvidal 160 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 160 mg buprenorfin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning.
Gulaktig til gul gjennomsiktig væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom på 16 år og over.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrering av Buvidal er begrenset til helsepersonell. Behandling skal initieres av og foregå under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av opioidavhengighet. Passende forsiktighetsregler, for eksempel utføre oppfølgingsbesøk med klinisk overvåking i henhold til pasientens behov, bør tas ved forskrivning og dispensering av buprenorfin. Legemidlet skal ikke utleveres til pasientene for hjemmebruk eller selvadministrering.

Forholdsregler som må tas før oppstart av behandling

For å unngå å fremkalle abstinenssymptomer, bør behandling med Buvidal innledes når objektive og klare tegn på mildt til moderat abstinens kan påvises (se pkt. 4.4). Det må tas hensyn til type opioid brukt (dvs. lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lenge det er siden forrige gang opioider ble brukt og graden av opioidavhengighet.

- For pasienter som bruker heroin eller korttidsvirkende opioider, må den første dosen av Buvidal ikke administreres før minst 6 timer etter at pasienten sist brukte opioider.
- For pasienter som får metadon, bør metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/dag før behandling med Buvidal påbegynnes. Buvidal skal ikke administreres før minst 24 timer etter at pasienten sist tok en metadondose. Buvidal kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter med metadonavhengighet.

Dosering

Oppstartsbehandling av pasienter som ikke allerede får buprenorfin
Pasienter som ikke tidligere har fått buprenorfin, bør få en sublingval dose buprenorfin på 4 mg og observeres i en time før den første administreringen av ukentlig Buvidal for å bekrefte toleransen overfor buprenorfin.

Den anbefalte startdosen av Buvidal er 16 mg, med ytterligere en eller to doser på 8 mg minst ett døgn fra hverandre, til en måldose på 24 mg eller 32 mg i den første behandlingsuken. Den anbefalte dosen for den andre behandlingsuken er totaldosen som ble administrert i løpet av startuken.

Behandling med månedlig Buvidal kan begynne etter behandlingsstarten med ukentlig Buvidal, i henhold til doseomregningen i tabell 1 og når pasienten er stabilisert på ukentlig behandling (fire uker eller mer, der det er praktisk).

Bytte fra sublingvale buprenorfinprodukter til Buvidal
Pasienter som blir behandlet med sublingval buprenorfin kan bytte direkte til ukentlig eller månedlig Buvidal med start dagen etter den siste daglige behandlingsdosen med sublingval buprenorfin, i henhold til doseringsanbefalingene i tabell 1. Nærmere overvåking av pasienter anbefales under doseringsperioden etter byttet.

Tabell 1. Konvensjonelle daglige behandlingsdoser med sublingval buprenorfin og anbefalte tilsvarende doser med ukentlig og månedlig Buvidal

Dose med daglig sublingval buprenorfin	Dose med ukentlig Buvidal	Dose med månedlig 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

Pasienter kan bytte direkte fra sublingval buprenorfin 26-32 mg til månedlig behandling med Buvidal 160 mg med nøye overvåking i doseringsperioden etter at bytte er foretatt.

Dosen av buprenorfin i mg kan variere mellom sublingvale produkter, og dette må tas i betraktning fra produkt til produkt. De farmakokinetiske egenskapene til Buvidal er beskrevet i pkt. 5.2.

Vedlikeholdsbehandling og dosejustering
Buvidal kan administreres enten ukentlig eller månedlig. Dosene kan økes eller reduseres, og pasientene kan byttes mellom ukentlige og månedlige produkter ifølge den enkelte pasientens behov og behandlende leges kliniske vurdering i henhold til anbefalingene i tabell 1. Etter bytte, vil pasientene trenge nærmere overvåking. Vurdering av langvarig behandling er basert på 48 ukers data.

Supplerende dosering
Maksimalt kan en ekstra Buvidal dose på 8 mg administreres ved et ikke planlagt besøk mellom vanlige ukentlige og månedlige doser, basert på den individuelle pasientens midlertidige behov. Maksimum dose per uke for pasienter som går på ukentlig Buvidal-behandling er 32 mg med en ekstra 8 mg dose. Maksimum dose per måned for pasienter som går på månedlig Buvidal-behandling er 160 mg.

Tapte doser
For å unngå tapte doser kan den ukentlige dosen administreres opptil 2 dager før eller etter det ukentlige tidspunktet, og den månedlige dosen kan administreres opptil 1 uke før eller etter det månedlige tidspunktet.

Hvis en dose uteblir skal neste dose administreres så snart som praktisk mulig.

Behandlingsmål og seponering
Før oppstart av behandling med Buvidal bør behandlingsmål avtales med pasienten. Dersom behandlingen med Buvidal seponeres, må det tas hensyn til legemidlets depotegenskaper, og det kan være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer (se pkt. 4.4). Hvis pasienten blir byttet til behandling med sublingval buprenorfin, bør dette gjøres en uke etter den siste ukentlige dosen eller en måned etter den siste månedlige dosen av Buvidal i henhold til anbefalingene i tabell 1.

Spesielle populasjoner

Eldre
Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos eldre pasienter over 65 år er ikke fastslått. Ingen doseanbefalinger kan gis.

Generelt er den anbefalte dosen for eldre pasienter med normal nyrefunksjon den samme som for yngre voksne pasienter med normal nyrefunksjon. Men fordi eldre pasienter kan ha nedsatt nyre- eller leverfunksjon, kan dosejustering være nødvendig (se nedenfor).

Nedsatt leverfunksjon
Buprenorfin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruk av buprenorfin kontraindisert (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Endring av buprenorfin-dosen er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon
Sikkerheten og effekten av buprenorfin hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Buvidal er kun beregnet til subkutan administrering.
Det skal injiseres sakte og helt inn i det subkutane vevet på ulike områder (sete, lår, mage eller overarm), forutsatt at det er nok subkutant vev. Hvert område kan ha flere injeksjonssteder. Injeksjonsstedene skal roteres for både ukentlige og månedlige injeksjoner.
Det skal ha gått minimum 8 uker før ny injeksjon på et tidligere brukt injeksjonssted med ukentlig dose. Det er ingen kliniske data som støtter ny injeksjon av månedlig dose på samme sted. Det er ikke sannsynlig at dette er et sikkerhetsproblem. Bestemmelsen om å injisere på nytt på samme sted skal også bestemmes av behandlende lege etter skjønn.

Administrert dose bør gis som én enkelt injeksjon og ikke delt.
Dosen må ikke administreres intravaskulært (intravenøst), intramuskulært eller intradermalt (inn i huden) (se pkt. 4.4). Se pkt. 6.6 for instruksjoner om injeksjoner.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
Alvorlig respirasjonssvikt
Alvorlig nedsatt leverfunksjon
Akutt alkoholisme eller *delirium tremens*

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Administrasjon

Det må utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet injeksjon av Buvidal. Dosen må ikke administreres intravaskulært (intravenøst), intramuskulært eller intradermalt.

Intravaskulært eller intravenøs injeksjon vil presentere en alvorlig skaderisiko, da Buvidal danner en fast masse ved kontakt med kroppsvæsker, noe som potensielt kan forårsake skade på blodkar, okklusjon eller gi tromboemboliske hendelser.

For å minimere risikoen for feilbruk, misbruk og feildistribusjon, bør det tas passende forholdsregler ved forskrivning og dispensering av buprenorfin. Helsepersonell skal administrere Buvidal direkte til pasienten. Det er ikke tillatt for pasientene å ta produktet med seg hjem eller selvadministrere. Eventuelle forsøk på å fjerne depotet skal overvåkes gjennom hele behandlingen.

Depot-egenskaper

Det må tas hensyn til legemidlets depotegenskaper under behandling, inkludert oppstart og seponering (se pkt. 4.2). Spesielt bør pasienter med samtidige legemidler og/eller morbiditeter overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet, overdose eller abstinens forårsaket av økte eller reduserte nivåer av buprenorfin (se pkt. 4.5 og 5.2).

Respirasjonsdepresjon

Det har blitt meldt om en rekke dødsfall som følge av respirasjonsdepresjon, spesielt i tilfeller der buprenorfin ble brukt i kombinasjon med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorfin ikke ble brukt i henhold til legens anvisninger. Det har også vært melding om dødsfall i forbindelse med samtidig bruk av buprenorfin og andre beroligende midler som alkohol, gabapentinoider (som pregabalin og gabapentin) (se pkt. 4.5) eller andre opioider.
Buprenorfin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lungefunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, astma, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskoliose).

Buprenorfin kan forårsake alvorlig, mulig dødelig, respirasjonsdepresjon hos barn og ikke-opioidavhengige pasienter ved utilsiktet eller tilsiktet inntak.

CNS-depresjon

Buprenorfin kan forårsake døsighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet som benzodiazepiner, beroligende midler, sedativa, gabapentinoider eller hypnotika (se pkt. 4.5 og 4.7).

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Buprenorfin er en partiell agonist på my-opioidreseptoren, og kronisk tilførsel kan føre til opioidavhengighet.

Toleranse, fysisk og psykisk avhengighet og problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider som buprenorfin. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av buprenorfin kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er økt hos pasienter som tidligere har opplevd eller har en familiehistorikk (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos pasienter som bruker tobakk eller hos pasienter som har hatt andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av og under behandling med buprenorfin bør behandlingsmål og en seponeringsplan avtales med pasienten (se pkt. 4.2).

Pasientene skal overvåkes for tegn på legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om for tidlig reseptfornyelse). Dette omfatter gjennomgang av opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner) som brukes samtidig. Hos pasienter med tegn og symptomer på problematisk opioidbruk bør det vurderes å konsultere en spesialist innen avhengighet.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buvidal og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5). Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.
Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Hepatitt og leverreaksjon

Leverfunksjonstester og virushepatitt-status ved baseline anbefales før behandlingen påbegynnes. Pasienter som er positive for virushepatitt, som tar visse andre legemidler (se pkt. 4.5) og/eller har eksisterende leverdysfunksjon er mer utsatt for leverskade. Regelmessig overvåking av leverfunksjon anbefales.
Tilfeller av akutt leverskade er rapportert hos opioidavhengige pasienter både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter etter markedsføring av legemidler som inneholder buprenorfin. Spekteret av abnormiteter varierer fra forbigående asymptomatiske økninger i levertransaminaser til saksrapporter om cytolytisk hepatitt, leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfeller kan allerede eksisterende leverenzymavvik, genetisk sykdom, infeksjon med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt hepatotoksiske legemidler og pågående sprøytebruk spille en forårsakende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorene må tas i betraktning før forskrivning av buprenorfin, og under behandling. Når det foreligger mistanke om en leverreaksjon, er ytterligere biologisk og etiologisk evaluering nødvendig. Avhengig av funnene, kan Buvidal bli seponert. Overvåkning utover den ukentlige og månedlige behandlingsperioden kan være nødvendig. Dersom behandlingen fortsettes, bør leverfunksjonen overvåkes nøye.

Fremkalling av opioidabstinenssyndrom

Det er viktig ved start av behandling med buprenorfin å være oppmerksom på den partielle agonistprofilen til buprenorfin. Buprenorfinprodukter har forårsaket plutselige abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter ved administrering før agonistvirkningen som følge av nylig opioidbruk eller misbruk, har avtatt. For å unngå å fremkalle abstinens, må oppstart først gjøres når det vises tydelige objektive tegn og symptomer på mild til moderat abstinens (se pkt. 4.2).
Seponering kan resultere i forsinket abstinenssyndrom.

Nedsatt leverfunksjon

Buprenorfin metaboliseres i stor grad i leveren. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør overvåkes for tegn og symptomer på fremkalt opioidabstinens, toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av buprenorfin.
Buprenorfin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Leverfunksjonen skal overvåkes regelmessig under behandling.
Bruken av buprenorfin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Metabolitter av buprenorfin akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

QT-forlengelse

Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av Buvidal sammen med andre medisinske produkter som forlenger QT-intervallet, og hos pasienter med tidligere forlenget QT-syndrom eller andre risikofaktorer for QT-forlengelse.

Akutt smertebehandling

For behandling av akutte smerter ved fortsatt bruk av Buvidal, kan en kombinasjon av opioider med høy my-opioidreseptoraffinitet (f.eks. fentanyl), ikke-opioidanalgetika og lokalbedøvelse være nødvendig. Titrering av oral eller intravenøs kortvirkende smertelindrende opioider (morfin med umiddelbar frisetting, oksykodon eller fentanyl) til ønsket smertestillende effekt hos pasienter behandlet med Buvidal, kan kreve høyere doser. Pasienter bør overvåkes under behandlingen.

Bruk hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos barn under 16 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2). På grunn av manglende data for ungdom (16 eller 17 år), bør pasienter i denne aldersgruppen overvåkes spesielt nøye under behandlingen.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal reduksjon av opioiddosen vurderes.

Klasseeffekter

Opioider kan forårsake ortostatisk hypotensjon.

Opioider kan forhøye cerebrospinalvæsketrykket, noe som kan forårsake krampeanfall. Opioider bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle skader, ved andre omstendigheter der cerebrospinaltrykket kan øke eller hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller uretrastriktur.

Opioidindusert miose, endringer i bevissthetsnivå eller endringer i pasientens oppfatning av smerte som et symptom på sykdom kan påvirke pasientevaluering eller skjule diagnosen eller det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider er vist å øke trykket i gallegangene, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i galleveiene.

Lateks

Det er ikke brukt naturgummi (lateks) i materialet for kanylehetten. Spor av lateks kan likevel ikke utelukkes og det er derfor en potensiell risiko for allergiske reaksjoner hos personer som er følsomme overfor lateks.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med Buvidal har blitt utført.

Buprenorfin bør brukes med forsiktighet samtidig med:

- naltrekson og nalmefen: Dette er opioidantagonister som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. For opioidavhengige pasienter som mottar behandling med buprenorfin, kan naltrekson fremkalle en plutselig innsettelse av langvarige og intense opioidabstinenssymptomer. For pasienter som mottar naltreksonbehandling, kan de tilsiktede terapeutiske effektene av buprenorfinadministrering bli blokkert av naltrekson.
- alkoholholdige drikke eller legemidler som inneholder alkohol, da alkohol øker den sederende effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).
- benzodiazepiner: Denne kombinasjonen kan være dødelig grunnet respirasjonsdepresjon via sentralnervesystemet. Doseringen må derfor overvåkes nøye, og denne kombinasjonen må unngås i tilfeller der det er risiko for misbruk. Pasienter bør advares om at det er ekstremt farlig å selvmedisinere ikke-foreskrevne benzodiazepiner samtidig med dette legemidlet, og bør også advares om kun å bruke benzodiazepiner samtidig med dette legemidlet som angitt av legen (se pkt. 4.4).
- gabapentinoider: Samtidig bruk av Buvidal og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan føre til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall.Doseringen må derfor overvåkes nøye, og denne kombinasjonen må unngås i tilfeller der det er risiko for misbruk. Pasienter bør advares om å bruke gabapentinoider samtidig med dette legemidlet bare som angitt av legen (se pkt. 4.4).
- serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).
- andre CNS-depressiva: Andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sederende H_1-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, antipsykotika, klonidin og beslektede substanser. Disse kombinasjonene gir økt CNS-depresjon. Det reduserte nivået av årvåkenhet kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner farlig (se pkt. 4.7).
- opioidanalgetika: Tilstrekkelig smertestillende effekt kan være vanskelig å oppnå ved administrering av en fullstendig opioidagonist til pasienter som får buprenorfin. Derfor er det mulighet for overdosering med en fullstendig agonist, spesielt ved forsøk på å overvinne den partielle agonisteffekten av buprenorfin, eller når plasmanivået av buprenorfin reduseres (se pkt. 4.4)
- Buprenorfin metaboliseres til norbuprenorfin primært av CYP3A4. Interaksjon med samtidig administrerte induktorer eller inhibitorer er etablert i studier med transmukosal og transdermal buprenorfin. Buprenorfin blir også metabolisert til buprenorfin-3β-glukuronid av UGT1A1.
    - CYP3A4-hemmere kan hemme metabolismen av buprenorfin, som resulterer i økt C_{max} og AUC av buprenorfin og norbuprenorfin. Buvidal unngår først-pass-effekter og CYP3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller azol-antifungaler som ketokonazol eller itrakonazol eller makrolidantibiotika) forventes å

ha mindre effekt på buprenorfinmetabolismen når de administreres sammen med Buvidal sammenlignet med samtidig administrering av sublingval buprenorfin. Ved bytte fra sublingval buprenorfin til Buvidal, må pasientene overvåkes for å sikre at buprenorfinnivået i plasma er tilstrekkelig.
Pasienter som allerede er på Buvidal og som starter behandling med CYP3A4-hemmere, bør behandles med ukentlig Buvidal og overvåkes for tegn og symptomer på overbehandling. På den annen side, dersom en pasient som samtidig behandles med Buvidal og en CYP3A4-hemmer stopper behandlingen med CYP3A4-hemmeren, bør pasienten overvåkes for abstinenssymptomer (se pkt. 4.4).

- CYP3A4-induktorer kan indusere metabolismen av buprenorfin, som resulterer i reduserte buprenorfin-nivåer. Buvidal unngår første-pass-effekter og CYP3A4-induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin) forventes å ha mindre effekt på buprenorfinmetabolismen når de administreres sammen med Buvidal sammenlignet med samtidig administrering med sublingval buprenorfin. Ved bytte fra sublingval buprenorfin til Buvidal, skal pasientene overvåkes for å sikre at buprenorfinnivået i plasma er tilstrekkelig. Pasienter som allerede er på Buvidal og som starter behandling med CYP3A4-induktorer, bør behandles med ukentlig Buvidal og overvåkes for tegn og symptomer på abstinens. På den annen side, dersom en pasient som samtidig behandles med Buvidal og en CYP3A4-induktor stopper behandlingen med CYP3A4-induktoren, bør pasienten overvåkes for overbehandling.
- UGT1A1-hemmere kan påvirke den systemiske eksponeringen av buprenorfin.

- monoaminoksidase (MAOI) hemmere: Mulig forsterket opioideffekt, basert på erfaring med morfin.
- samtidig administrering av buprenorfin og antikolinergika eller legemidler med antikolinerg effekt (f.eks. trisykliske antidepressiver, antihistaminer, antipsykotika, muskelrelakserende midler, legemidler til bruk ved Parkinsons sykdom) kan føre til økning i antikolinerge bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om bruk av buprenorfin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ikke reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3). Buprenorfin bør kun brukes under svangerskapet hvis den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Mot slutten av svangerskapet kan buprenorfin indusere respirasjonsdepresjon hos nyfødte spedbarn selv etter kort tids bruk. Langvarig bruk i løpet av de siste tre månedene av svangerskapet kan forårsake abstinenssyndrom hos nyfødte (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal uro, myoklonus eller kramper). Syndromet er vanligvis forsinket i flere timer til flere dager etter fødselen.

På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin bør neonatal overvåking i flere dager vurderes etter fødsel for å redusere risikoen for respirasjonsdepresjon eller abstinenssyndrom hos nyfødte.

Amming

Buprenorfin med metabolitter utskilles i morsmelk og Buvidal bør brukes med forsiktighet under amming.

Fertilitet

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effekter av buprenorfin på fruktbarhet hos mennesker. Det har ikke blitt påvist noen effekt av buprenorfin på fruktbarhet hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det administreres til opioidavhengige pasienter. Buprenorfin kan forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsatt tenkeevne, spesielt under behandlingsstart og ved dosejustering. Dersom det blir brukt sammen med alkohol eller CNS-dempende legemidler, vil effekten trolig være mer uttalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienten bør advares mot å kjøre eller bruke farlige maskiner mens han/hun tar dette legemidlet inntil man vet hvordan pasienten påvirkes av legemidlet. En individuell anbefaling bør gis av behandlende helsepersonell.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene for buprenorfin er hodepine, kvalme, hyperhidrose, søvnløshet, abstinens og smerter.

Bivirkningstabell

Tabell 2 presenterer bivirkninger rapportert for buprenorfin, deriblant Buvidal. Følgende termer og frekvenser blir brukt: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) og frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger oppført i henhold til kroppssystem

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Infeksjon Influensa Faryngitt Rhinitt	Cellulitt på injeksjonsstedet	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Lymfadenopati		
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Angst Agitasjon Depresjon Fiendtlighet Nervøsitet Unormale tanker Paranoia Avhengighet		Hallusinasjoner Euforisk sinnsstemning
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Somnolens Svimmelhet Migrene Parestesi Synkope Skjelving Hypertoni Taleforstyrrelser		
Øyesykdommer		Tåreforstyrrelser Mydriasis Miose		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	

Tabell 2. Bivirkninger oppført i henhold til kroppssystem				
Organklassesystem	**Svært vanlige**	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Ikke kjent**
Hjertesykdommer		Palpitasjoner		
Karsykdommer		Vasodilatasjon Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Hoste Dyspné Gjesping Astma Bronkitt		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Forstoppelse Oppkast Magesmerter Flatulens Dyspepsi Munntørrhet Diaré Gastrointestinale sykdommer		
Sykdommer i lever og galleveier			Økt alaninamino-transferase Økt aspartatamino-transferase Leverenzymer økt	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Pruritus Urtikaria	Makulært utslett	Erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi Ryggsmerter Myalgi Muskelkramper Nakkesmerter Bensmerter		
Sykdommer i nyre og urinveier				Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Dysmenoré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hyperhidrose Legemiddel-abstinens-syndrom Smerter	Smerter på injeksjonsstedet Kløe på injeksjonsstedet Erytem på injeksjonsstedet Hevelse på injeksjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet Indurasjon på injeksjonsstedet Masse på injeksjonsstedet Perifert ødem Asteni Uvelhet Feber Frysninger Neonatalt abstinenssyndrom Brystsmerter	Betennelse på injeksjonsstedet Blåmerker på injeksjonsstedet Urtikaria på injeksjonsstedet	Abscess på injeksjonsstedet Sår på injeksjonsstedet Nekrose på injeksjonsstedet

Tabell 2. Bivirkninger oppført i henhold til kroppssystem				
Organklassesystem	**Svært vanlige**	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Ikke kjent**
Undersøkelser		Unormale leverfunksjonstester		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Svimmelhet under prosedyren	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet
I den dobbeltblinde, fase 3-effektstudien, ble injeksjonsstedsrelaterte bivirkninger observert hos 36 (16,9 %) av 213 pasienter (5 % av de administrerte injeksjonene) i Buvidal-behandlingsgruppen. De vanligste bivirkningene var smerter på injeksjonsstedet (8,9 %), pruritus på injeksjonsstedet (6,1 %) og erytem på injeksjonsstedet (4,7 %). Reaksjonene på injeksjonsstedet var alle milde eller moderate i alvorlighetsgrad, og de fleste hendelsene var forbigående.

Bivirkninger relatert til reaksjoner på injeksjonsstedet som abscess, sår og nekrose på injeksjonsstedet er sett etter markedsføring ved bruk av Buvidal.

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av buprenorfin kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere ut fra pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirasjonsdepresjon som et resultat av CNS-hemming er det viktigste symptomet som krever intervensjon i tilfelle av buprenorfinoverdose, da dette kan føre til respirasjonsstans og død. Preliminære tegn på overdose kan også inkludere overdreven svette, søvnighet, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generelle støttende tiltak bør iverksettes, inkludert nøye overvåking av pasientens respirasjons- og hjertestatus. Symptomatisk behandling av respirasjonsdepresjon og tiltak for standard intensivbehandling bør iverksettes. Åpne luftveier og assistert eller kontrollert ventilasjon må sikres. Pasienten bør overføres til et område der fullstendige gjenopplivingsfasiliteter er tilgjengelige. Hvis pasienten kaster opp, må man sørge for å forhindre aspirasjon. Bruk av en opioidantagonist (dvs. nalokson) anbefales, til tross for den beskjedne effekten det kan ha på reversering av luftveissymptomene av buprenorfin sammenlignet med dets effekt på opioider som er fulle agonister.

Den lange virkningstiden til buprenorfin og den forlengete frigivelsen fra Buvidal bør tas i betraktning når nødvendig behandlingstid vurderes for å reversere effekten av en overdose (se pkt. 4.4). Nalokson

kan elimineres raskere enn buprenorfin, noe som muliggjør at tidligere kontrollerte symptomer på buprenorfinoverdose kommer tilbake.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, midler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07B C01

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell opioidagonist/antagonist som binder seg til μ (my) og κ (kappa) opioidreseptorer i hjernen. Preparatets effekt i opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives sakte reversibel binding til μ-opioidreseptorer som over en lengre periode kan redusere opioidavhengige pasienters behov for ulovlige opioider.

Takeffekt av opioidagonister ble observert i kliniske farmakologistudier med opioidavhengige pasienter.

Klinisk effekt

Effekten og sikkerheten til Buvidal ved behandling av opioidavhengighet ble etablert i en pivotal fase 3, randomisert, dobbeltblind, dobbeltdummy, aktivkontrollert, fleksibel dosestudie hos pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet. I denne studien ble 428 pasienter randomisert til en av to behandlingsgrupper. Pasienter i Buvidal-gruppen (n = 213) fikk ukentlige injeksjoner (16 mg til 32 mg) i løpet av de første 12 ukene, etterfulgt av månedlige injeksjoner (64 mg til 160 mg) i løpet av de siste 12 ukene, pluss daglige doser sublingvale placebo-tabletter under hele behandlingsperioden. Pasienter i den sublingvale buprenorfin/nalokson-gruppen (n = 215) fikk ukentlige placebo-injeksjoner i løpet av de første 12 ukene og månedlige placebo-injeksjoner i løpet av de siste 12 ukene, pluss daglig sublingval buprenorfin/nalokson-tabletter i hele behandlingsperioden (8 mg til 24 mg i løpet av de første 12 ukene og 8 mg til 32 mg de siste 12 ukene). I løpet av de 12 ukene med månedlige injeksjoner kunne pasienter i begge gruppene få ytterligere 8 mg ukentlige Buvidal-dose per måned, om nødvendig. Pasientene deltok i 12 ukentlige besøk i løpet av de første 12 ukene og 6 besøk i løpet av de siste 12 ukene (3 planlagte månedlige besøk og 3 tilfeldige urintoksikologi-besøk). Ved hvert besøk ble målene for effekt- og sikkerhetsutfall vurdert.
Av de 428 randomiserte pasientene fullførte 69,0 % (147/213) av pasientene i Buvidal-behandlingsgruppen og 72,6 % (156/215) av pasientene i den sublingvale buprenorfin/naloksonbehandlingsgruppen hele 24 ukers behandlingsperioden.
Studien møtte det primære endepunktet for ikke-inferioritet for gjennomsnittlig prosentandel av urinprøver negative for ulovlige opioider i behandlingsuke 1 til 24 for Buvidal-gruppen, sammenlignet med sublingval buprenorfin/nalokson-gruppen (tabell 3).
Overlegenheten til Buvidal versus sublingval buprenorfin/nalokson ble møtt (forhåndsdefinert testrekkefølge) for det sekundære endepunkt kumulative fordelingsfunksjonen (CDF) for prosentandel av opioid-negative urinprøver i behandlingsuke 4 til 24 (tabell 3).

Tabell 3.	**Effektvariabler i en pivotal fase 3, randomisert, dobbeltblind, dobbeltdummy, aktivkontrollert, fleksibel-dosestudie hos pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet**				
Effektvariabel	**Statistikk**	**Buvidal**	**SL BPN/NX**	**Behandlingsdifferanse (%)[a] (95 % KI)**	**P-verdi**
Prosent urinprøver negative for ulovlige opioider	N	213	215		
	LS gjennomsnitt (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	< 0,001
	95 % KI	30,3 – 40,0	23,5 – 33,3	-0,1 – 13,6	
CDF av prosentvise negative urinprøver for ulovlige opioider over uke 4–24	N	213	215		
	Median	26,7	6,7	-	0,008[b]

CDF = kumulativ distribusjonsfunksjon, KI = konfidensintervall, LS = minste kvadrater; SE = standard feil, SL BPN/NX = sublingval buprenorfin/nalokson
[a] Differanse = Buvidal - SL BPN/NX.
[b] P-verdien for overlegenhet (superiority)

En langvarig, åpen, fase 3 sikkerhetsstudie med fleksibel dosering av ukentlig og månedlig Buvidal i 48 uker ble utført. Studien inkluderte i alt 227 pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet, hvorav 190 pasienter byttet fra sublingval buprenorfin (med eller uten nalokson), og 37 pasienter var nye på buprenorfinbehandling. I løpet av den 48 uker lange behandlingsperioden kunne pasientene overføres mellom ukentlige og månedlige injeksjoner med Buvidal og mellom doser (8 mg til 32 mg ukentlig Buvidal og 64 mg til 160 mg månedlig Buvidal) i henhold til legens kliniske vurdering.
For pasienter som byttet fra sublingval buprenorfin, var andelen pasienter med ulovlige opioid-negative urinprøver 78,8 % ved baseline og 84,0 % ved slutten av den 48 ukers behandlingsperioden. For pasienter som var nye til behandling, var andelen pasienter med ulovlige opioid-negative urinprøver 0,0 % ved baseline og 63,0 % ved slutten av den 48 ukers behandlingsperioden. Totalt gjennomførte 156 pasienter (68,7 %) den 48 ukers behandlingsperioden.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Månedlig Buvidal

Absorpsjon

Etter injeksjon øker plasmakonsentrasjonen av buprenorfin med median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) på ca. 6 -10 timer. Buvidal har fullstendig absolutt biotilgjengelighet. Stabil (steady-state) eksponering oppnås ved den fjerde månedlige dosen.

Doseproporsjonal økning i total eksponering observeres i doseintervallet 64 mg til 160 mg.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for buprenorfin er ca. 1900 l. Buprenorfin er ca. 96 % proteinbundet, primært til alfa- og beta-globulin.

Biotransformasjon og eliminasjon

Buprenorfin metaboliseres oksidativt ved 14-N-dealkylering til N-desalkyl-buprenorfin (også kjent som norbuprenorfin) via cytokrom P450 CYP3A4 og ved glukurokonjungering av modermolekylet og den dealkylerte metabolitten. Norbuprenorfin er en μ-opioidagonist med svak egenaktivitet.

Subkutan administrering av Buvidal resulterer i signifikant lavere plasmakonsentrasjoner av norbuprenorfin-metabolitt sammenlignet med administrering av sublingval buprenorfin, grunnet unngått førstepassasje-metabolisme.

Eliminering av buprenorfin fra Buvidal begrenses av frisettingshastigheten med en terminal halveringstid fra 19 til 25 dager.

Buprenorfin elimineres i feces ved galleutskillelse av de glukurokonjugerte metabolittene (70 %). Resten elimineres i urinen. Total clearance av buprenorfin er ca. 68 l/time.

Spesielle populasjoner

Eldre
Ingen farmakokinetiske data fra eldre pasienter (> 65 år) er tilgjengelige.

Nedsatt nyrefunksjon
Renal eliminasjon spiller en relativ liten rolle (≈ 30 %) i total clearance av buprenorfin. Ingen dosemodifikasjon basert på nyrefunksjonen er nødvendig, men forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Tabell 4 oppsummerer resultatene fra en klinisk studie der eksponering av buprenorfin ble fastslått etter administrering av en enkeltdose med buprenorfin/nalokson på 2,0/0,5 mg sublingval tablett hos friske pasienter og hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Tabell 4. Effekt av nedsatt leverfunksjon (endring i forhold til friske personer) på farmakokinetiske parametere for buprenorfin etter sublingval buprenorfin/nalokson administrering (2,0/0,5 mg) hos friske personer og hos personer med ulik grad av nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetisk parameter	**lett nedsatt leverfunksjon** **(Child-Pugh klasse A) (n = 9)**	**moderat nedsatt leverfunksjon** **(Child-Pugh klasse B) (n = 8)**	**alvorlig nedsatt leverfunksjon** **(Child-Pugh klasse C) (n = 8)**
Buprenorfin			
C_{max}	1,2 ganger økning	1,1 ganger økning	1,7 ganger økning
AUC_{last}	Tilsvarende kontrollgruppe	1,6 ganger økning	2,8 ganger økning

Samlet sett økte plasmaeksponeringen av buprenorfin ca. 3 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon
Ingen farmakokinetiske data i pediatriske studier (under 18 år) er tilgjengelige. Simulerte buprenorfin-eksponeringsdata hos ungdom i alderen 16 år viser lavere C_{max} og AUC, sammenlignet med observerte verdier hos voksne for ukentlig og månedlig Buvidal.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet av buprenorfin ble fastsatt hos mus og rotte etter peroral og parenteral (intravenøs, intraperitoneal) administrering. Bivirkninger ble basert på den kjente farmakologiske aktiviteten av buprenorfin.

Buprenorfin viste lave vev- og biokjemiske toksisiteter når beagle-hunder ble dosert subkutant i en måned, rhesusaper peroralt i en måned og rotter og bavianer intramuskulært i seks måneder.

Teratologi og reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotter og kaniner ved intramuskulær administrering konkluderte at buprenorfin ikke er embryotoksisk eller teratogent og har ingen markant effekt på avvenningspotensialet. Hos rotter var det ingen bivirkninger på fruktbarheten av generell reproduktiv funksjon.
Kroniske toksisitetsstudier med rotte og hund i vehiklet brukt for Buvidal, viste ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Soyafosfatidylkolin
Glyseroldioleat
N-metylipyrrolidon

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En 1 ml ferdigfylt sprøyte (glass, type I) med stempelstopper (fluoropolymerbelagt brombutylgummi) med kanyle (23 gauge, 12 mm) og kanylehette (styrenbutadiengummi). Den ferdigfylte sprøyten er montert i en sikkerhetsenhet for forebygging av nålestikk etter injeksjon. Kanylehetten for sikkerhetssprøyten kan inneholde lateksgummi

Pakningsstørrelser

Pakningen inneholder 1 ferdigfylt sprøyte med stopper, kanyle, kanylehette, sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Viktig informasjon

- Administrering skal foretas i subkutant vev
- Intravaskulær, intramuskulær og intradermal administrering må unngås.
- Må ikke brukes dersom sikkerhetssprøyten er ødelagt eller emballasjen er skadet.
- Kanylehetten på sprøyten kan inneholde lateksgummi som kan forårsake allergiske reaksjoner hos personer som er følsomme overfor lateks.
- Håndter sikkerhetssprøyten forsiktig for å unngå å bli stukket. Sikkerhetssprøyten inneholder en sikkerhetsinnretning som vil aktiveres ved slutten av injeksjonen. Ikke fjern hetten på sikkerhetssprøyten før du er klar til å injisere. Forsøk aldri å sette hetten tilbake på kanylen etter at det har blitt tatt av.
- Kast den brukte sikkerhetssprøyten umiddelbart etter bruk. Sikkerhetssprøyten må ikke brukes igjen.

For fullstendig bruksanvisning, se pakningsvedlegget.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Sverige
medicalinfo@camurus.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Buvidal depotinjeksjonsvæske, oppløsning (månedlig)
EU/1/18/1336/005 [64 mg buprenorfin/0,18 ml]
EU/1/18/1336/006 [96 mg buprenorfin/0,27 ml]
EU/1/18/1336/007 [128 mg buprenorfin/0,36 ml]
EU/1/18/1336/009 [160 mg buprenorfin/0,45 ml]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:
20. november 2018
Dato for siste fornyelse: 26. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release
Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
Limhamn
216 13
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG
Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buvidal 8 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 8 mg buprenorfin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Soyafosfatidylkolin, glyseroldioleat, vannfri etanol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
KUN subkutan bruk
Én gang per uke
Kun til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1336/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Buvidal 8 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

8 mg / 0,16 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG
Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buvidal 16 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 16 mg buprenorfin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Soyafosfatidylkolin, glyseroldioleat, vannfri etanol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
KUN subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Én gang per uke

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1336/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Buvidal 16 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

16 mg / 0,32 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG
Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buvidal 24 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 24 mg buprenorfin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Soyafosfatidylkolin, glyseroldioleat, vannfri etanol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
KUN subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Én gang per uke

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1336/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Buvidal 24 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

24 mg / 0,48 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG
Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buvidal 32 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 32 mg buprenorfin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Soyafosfatidylkolin, glyseroldioleat, vannfri etanol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
KUN subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Én gang per uke

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/18/1336/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Buvidal 32 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

32 mg / 0,64 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG
Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buvidal 64 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 64 mg buprenorfin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Soyafosfatidylkolin, glyseroldioleat, N-metylpyrrolidon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
KUN subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Én gang per måned

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1336/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Buvidal 64 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

64 mg / 0,18 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG
Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buvidal 96 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 96 mg buprenorfin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Soyafosfatidylkolin, glyseroldioleat, N-metylpyrrolidon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
KUN subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Én gang per måned

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/18/1336/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Buvidal 96 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

96 mg / 0,27 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG
Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buvidal 128 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 128 mg buprenorfin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Soyafosfatidylkolin, glyseroldioleat, N-metylpyrrolidon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
KUN subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Én gang per måned

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1336/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Buvidal 128 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

128 mg / 0,36 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG
Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buvidal 160 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 160 mg buprenorfin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Soyafosfatidylkolin, glyseroldioleat, N-metylpyrrolidon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
KUN subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Én gang per måned

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1336/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Buvidal 160 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
buprenorfin
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

160 mg / 0,45 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Buvidal 8 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 16 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 24 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 32 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 64 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 96 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 128 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning
Buvidal 160 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

buprenorfin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Buvidal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Buvidal
3. Hvordan Buvidal gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Buvidal oppbevares
.6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Buvidal er og hva det brukes mot

Buvidal inneholder virkestoffet buprenorfin, som er en type opioid legemiddel. Det brukes til å behandle opioidavhengighet hos pasienter som også får medisinsk, sosial og psykologisk støtte. Buvidal er beregnet til bruk hos voksne og ungdom i alderen 16 år eller eldre.

2. Hva du må vite før du får Buvidal

Bruk ikke Buvidal

- dersom du er allergisk overfor buprenorfin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har alvorlige pustevansker
- dersom du har alvorlige leverproblemer
- dersom du er påvirket av alkohol eller opplever skjelving, svetting, angst, forvirring eller hallusinasjoner som er forårsaket av alkohol.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Buvidal hvis du har:
- astma eller andre pustevansker
- eventuell leversykdom som hepatitt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- visse hjerterytmeforstyrrelser (langt QT-syndrom eller forlenget QT-intervall)
- lavt blodtrykk

- nylig har hatt en hodeskade eller hjernesykdom
- en urinveissykdom (spesielt knyttet til forstørret prostata hos menn)
- skjoldbruskproblemer
- lidelse i binyrebarken (f.eks. Addisons sykdom)
- galleblæreproblemer
- depresjon eller andre tilstander som behandles med antidepressiva.
  Bruken av disse legemidlene sammen med Buvidal kan føre til serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se "Andre legemidler og Buvidal")
- eller har hatt en allergisk reaksjon mot lateks.

Viktige ting å være klar over

- **Pustevansker:** Enkelte mennesker har dødd på grunn av svært langsom eller overfladisk pust fordi de har tatt buprenorfin med andre CNS-depressiva (stoffer som senker hjerneaktiviteten noe) som benzodiazepiner, alkohol eller andre opioider.
- **Søvnighet:** Dette legemidlet kan forårsake søvnighet, spesielt når det brukes sammen med alkohol eller andre CNS-depressiva (stoffer som senker hjerneaktiviteten noe) som benzodiazepiner, andre legemidler som reduserer angst eller forårsaker søvnighet, pregabalin eller gabapentin.
- **Avhengighet:** Dette legemidlet kan skape avhengighet.
- **Leverskade:** Leverskade kan oppstå med buprenorfin, spesielt hvis misbrukt. Dette kan også skyldes virusinfeksjoner (kronisk hepatitt C), alkoholmisbruk, anoreksi (spiseforstyrrelse) eller bruk av andre legemidler som kan skade leveren. Legen kan be deg om å ta blodprøver regelmessig for å få leveren sjekket. Snakk med lege før du starter behandling med Buvidal dersom du har leverproblemer.
- **Abstinenssymptomer:** Dette legemidlet kan forårsake abstinenssymptomer hvis du tar det mindre enn 6 timer etter at du har brukt et korttidsvirkende opioid (f.eks. morfin, heroin) eller mindre enn 24 timer etter bruk av et langtidsvirkende opioid, som metadon.
- **Blodtrykk:** Dette legemidlet kan få blodtrykket ditt til å falle brått, slik at du føler deg svimmel hvis du reiser deg for hurtig fra sittende eller liggende stilling.
- **Diagnostisering av urelaterte medisinske tilstander:** Dette legemidlet kan maskere smerter og gjøre det vanskelig å diagnostisere enkelte sykdommer. Ikke glem å informere legen om at du blir behandlet med dette legemidlet.
- **Søvnrelaterte pusteforstyrrelser:** Buvidal kan gi søvnrelaterte pusteforstyrrelser, slik som søvnapné (pustestopp under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygennivå i blodet). Symptomene kan omfatte pustestopp under søvn, oppvåkning om natten på grunn av kortpustethet, problemer med sammenhengende søvn eller uttalt søvnighet på dagtid. Kontakt lege hvis du eller en annen person legger merke til slike symptomer. Legen kan vurdere å redusere dosen din.

Toleranse, avhengighet og misbruk

Dette legemidlet inneholder buprenorfin, som er et opioidlegemiddel. Gjentatt bruk av opioider kan føre til at legemidlet blir mindre effektivt (du blir vant til det, dette kalles toleranse). Gjentatt bruk av buprenorfin kan også føre til avhengighet og misbruk, som kan føre til livstruende overdosering.

Avhengighet kan gjøre at du føler at du ikke lenger har kontroll over hvor mye legemiddel du må bruke og hvor ofte du må bruke det.

Risikoen for å bli avhengig varierer fra person til person. Du kan ha en større risiko for å bli avhengig av buprenorfin dersom:

- du eller noen i familien noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller ulovlige rusmidler ("avhengighet").
- du røyker
- du noen gang har hatt problemer knyttet til sinnsstemningen din (depresjon, angst eller en personlighetsforstyrrelse) eller har blitt behandlet av psykiater for andre psykiske lidelser.

Hvis du legger merke til noen av følgende tegn mens du bruker buprenorfin, kan det være et tegn på at du har blitt avhengig:
- du må bruke legemidlet i lengre tid enn det som er anbefalt av legen
- du må bruke mer enn den anbefalte dosen
- du bruker legemidlet av andre grunner enn det som er forskrevet, som for eksempel for å "holde deg rolig" eller "hjelpe deg med å sove"
- du har flere ganger prøvd å slutte eller kontrollere bruken av legemidlet, uten å lykkes
- når du slutter å bruke legemidlet føler du deg uvel, og du føler deg bedre med en gang du har brukt legemidlet igjen ("abstinenssymptomer")

Dersom du legger merke til noen av disse tegnene, snakk med legen din for å diskutere den beste behandlingsmåten for deg, inkludert når det passer å slutte og hvordan du skal slutte på en trygg måte (se avsnitt 3, Dersom du avbryter behandling med Buvidal).

Barn og ungdom

Buvidal skal ikke brukes til barn under 16 år. Du vil bli nøyere overvåket av legen hvis du er ung (16 – 17 år gammel).

Andre legemidler og Buvidal

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Noen legemidler kan øke bivirkningene til Buvidal og kan forårsake svært alvorlige reaksjoner.

<u>Det er spesielt viktig å informere legen hvis du tar:</u>
- **benzodiazepiner** (brukes til behandling av angst eller søvnforstyrrelser). For mye av et benzodiazepin sammen med Buvidal kan føre til død fordi begge legemidlene kan forårsake svært langsom og overfladisk pust (respirasjonsdepresjon). Legen vil forskrive korrekt dose hvis du trenger benzodiazepin.
- **gabapentinoider (gabapentin eller pregabalin)** (brukes til å behandle epilepsi eller nevropatiske smerter). For mye av et gabapentinoid kan føre til død fordi begge legemidlene kan forårsake svært langsom og overfladisk pust (respirasjonsdepresjon). Du skal bare bruke den dosen som legen har foreskrevet for deg.
- **alkohol eller legemidler som inneholder alkohol**. Alkohol kan forsterke den beroligende effekten av dette legemidlet.
- **Andre legemidler som kan gjøre deg søvnig** som brukes til å behandle sykdommer som angst, søvnløshet, kramper (anfall) og smerter. Disse legemidlene kan, når de tas sammen med Buvidal, bremse på hjerneaktiviteten og redusere årvåkenhet og din evne til å kjøre og bruke maskiner.
  Eksempler på legemidler som kan gjøre deg trøtt eller mindre våken, inkluderer:
  - andre opioider som metadon, visse smertestillende legemidler og hostedempende midler. Disse legemidlene kan også øke risikoen for overdosering av opioider
  - antidepressiva (brukes til å behandle depresjon)
  - beroligende antihistaminer (brukes til å behandle allergiske reaksjoner)
  - barbiturater (brukes til å forårsake søvn eller sedering)
  - visse anxiolytika (brukes til å behandle angstlidelser)
  - antipsykotika (brukes til å behandle psykiatriske lidelser som schizofreni)
  - klonidin (brukes til å behandle høyt blodtrykk).
- **smertestillende opioider**. Det er mulig at disse legemidlene ikke virker riktig når de tas sammen med Buvidal, og de kan øke risikoen for overdosering.
- **naltrekson og nalmefen** (brukes i behandling av avhengighetsforstyrrelser), da de kan hindre Buvidal fra å fungere som det skal. Du bør ikke ta dem samtidig med dette legemidlet.
- **visse antiretrovirale midler** (brukes til å behandle hiv), som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, da de kan øke virkningen av dette legemidlet.
- **visse antifungale midler** (brukes til å behandle soppinfeksjoner), som ketokonazol, itrakonazol, da de kan øke virkningen av dette legemidlet.
- **makrolid-antibiotika** (brukes til å behandle bakterielle infeksjoner) som klaritromycin og erytromycin, da de kan øke effekten av dette legemidlet.

- **visse antiepileptiske legemidler** (brukes til å behandle epilepsi) som fenobarbital, karbamazepin og fenytoin, da de kan redusere effekten av Buvidal.
- **rifampicin** (brukes for å behandle tuberkulose). Rifampicin kan redusere effekten av Buvidal.
- **monoaminoksidasehemmere** (brukes til å behandle depresjon), som fenelzin, isokarboksasid, iponiazid og tranylcypromin, da de kan øke virkningen av dette legemidlet.
- **antidepressiva** slik som moklobemid, tranylcypromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptylin, doksepin, eller trimipramin. Disse legemidlene kan interagere med Buvidal. Du kan oppleve symptomer som ufrivillige rytmiske muskelsammentrekninger, inkludert muskler som kontrollerer øyebevegelser, uro/rastløshet, hallusinasjoner, koma, overdreven svetting, skjelving, overdrevne reflekser, økt muskelspenning, kroppstemperatur over 38 °C. Kontakt lege hvis du opplever slike symptomer.
- **legemidler som brukes for å behandle allergier, reisesyke eller kvalme** (antihistaminer eller kvalmestillende midler)
- **muskelavslappende legemidler**
- **legemidler til behandling av Parkinsons sykdom**

Buvidal med alkohol

Du skal ikke drikke alkohol mens du får Buvidal, (se avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler). Å drikke alkohol sammen med dette legemidlet kan øke døsighet og risiko for åndedrettsproblemer.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Risiko ved bruk av Buvidal hos gravide kvinner er ikke kjent.

Legen vil hjelpe deg med å avgjøre om du skal fortsette å ta legemidlet under svangerskap.
Bruken av dette legemidlet sent i svangerskapet kan forårsake abstinenssymptomer, inkludert pustevansker, hos det nyfødte barnet. Dette kan skje fra flere timer til flere dager etter fødsel.

Sjekk med legen før du bruker Buvidal under amming da dette legemidlet blir skilt ut i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

Buvidal kan gjøre deg søvnig og svimmel. Dette er mest sannsynlig ved start av behandling eller når dosen blir endret. Disse effektene kan bli verre hvis du drikker alkohol eller tar andre beroligende legemidler.

Du må ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner eller utføre noen farlige aktiviteter inntil du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg.

Buvidal inneholder alkohol

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg og 32 mg inneholder 95,7 mg alkohol (etanol) i hver ml (10 % w/w).
Mengden per dose av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 2 ml øl eller 1 ml vin.
Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

3. Hvordan Buvidal gis

Buvidal skal kun gis av helsepersonell.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg og 32 mg gis hver uke. Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg og 160 mg gis hver måned.

Legen vil avgjøre hvilken dose som er riktig for deg. Legen kan justere dosen under behandlingen, avhengig av hvor bra legemidlet fungerer.

Behandlingsstart
Du får den første dosen Buvidal når du viser klare tegn på abstinens.
Hvis du er avhengig av korttidsvirkende opioider (f.eks. morfin eller heroin), får du den første dosen Buvidal minst 6 timer etter at du sist brukte et opioid.
Hvis du er avhengig av langtidsvirkende opioider (f.eks. metadon), vil din dose av metadon bli redusert til under 30 mg per dag før du begynner med Buvidal. Du vil få den første dosen av dette legemidlet minst 24 timer etter at du sist brukte metadon.

Hvis du ikke allerede mottar sublingvalt (under tungen) buprenorfin (samme virkestoff som i Buvidal), er den anbefalte startdosen 16 mg, med en eller to ekstra doser av Buvidal på 8 mg gitt minst ett døgn fra hverandre under den første behandlingsuken. Dette betyr en måldose på enten 24 mg eller 32 mg i løpet av den første behandlingsuken.
Hvis du ikke har brukt buprenorfin før, får du en 4 mg sublingval buprenorfindose og blir overvåket i en time før den første Buvidal-dosen.

Buvidal for månedlig behandling kan brukes, hvis dette passer for deg når stabilisering er oppnådd med Buvidal for ukentlig behandling (fire ukers behandling eller mer, der dette er praktisk).

Hvis du allerede bruker sublingvalt buprenorfin, kan du starte med Buvidal dagen etter denne behandlingen. Legen vil bestemme startdose Buvidal basert på dosen sublingvalt buprenorfin du allerede bruker.

Fortsatt behandling og dosejustering
Ved fortsatt behandling med Buvidal, kan legen din redusere eller øke dosen etter ditt behov. Du kan bli byttet fra ukentlig til månedlig behandling og fra månedlig til ukentlig behandling. Legen vil forskrive riktig dose til deg.
Under fortsatt behandling kan du få en ekstra dose med Buvidal på 8 mg mellom de ukentlige eller månedlige behandlingene dersom legen mener dette er riktig for deg.
Maksimum dose per uke, hvis du er på ukentlig Buvidal-behandling, er 32 mg med en ekstra 8 mg dose. Maksimum dose per måned, hvis du er på månedlig Buvidal-behandling er 160 mg.

Administrasjonsveier
Buvidal blir gitt som én enkelt injeksjon under huden (subkutant) i noen av de tillatte injeksjonsområdene på sete, lår, mage eller overarm. Du kan få flere injeksjoner på samme injeksjonssted, men de eksakte injeksjonsstedene vil være ulike for hver ukentlig eller månedlig injeksjon i minst 8 uker.

Dersom du tar for mye buprenorfin

Hvis du har fått mer buprenorfin enn du skal, må du kontakte legen umiddelbart, da dette kan føre til svært langsom og overfladisk pust som kan føre til død.

Hvis du bruker for mye buprenorfin, må du straks søke legehjelp fordi overdose kan forårsake alvorlige og livstruende pusteproblemer. Symptomer på overdosering kan inkludere en saktere og svakere pust, at du føler deg mer søvnig enn vanlig, kvalme, oppkast og/eller utydelig tale eller problemer med å snakke. Du kan også får mindre pupiller. Hvis du begynner å føle deg svak kan dette være et tegn på lavt blodtrykk.

Dersom du har glemt å ta Buvidal

Det er veldig viktig at du holder alle dine avtaler for å få Buvidal. Hvis du går glipp av en avtale må du spørre legen når du skal planlegge den neste dosen.

Dersom du avbryter behandling med Buvidal

Ikke stopp behandlingen uten først å sjekke med den legen som behandler deg. Hvis du plutselig slutter med behandlingen, kan det oppstå abstinenssymptomer.
Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart eller oppsøk medisinsk hjelp omgående dersom du opplever bivirkninger, slik som:
- plutselig begynner å hvese, får pusteproblemer, hevelse i øyelokk, ansikt, tunge, lepper, hals eller hender, og utslett eller kløe, spesielt på hele kroppen. Dette kan være tegn på en livstruende allergisk reaksjon.
- hvis du begynner å puste saktere eller svakere enn vanlig (respirasjonsdepresjon).
- hvis du begynner å føle deg svak, da dette kan være et tegn på lavt blodtrykk.

Fortell også legen din umiddelbart hvis du opplever bivirkninger, slik som:
- alvorlig tretthet, ingen appetitt eller hvis hud eller øyne gulner. Dette kan være symptomer på leverskade.

<u>Andre bivirkninger:</u>
Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 pasienter):
- Insomni (søvnløshet)
- Hodepine
- Kvalme (føle seg uvel)
- Svette, narkotikaabstinens, smerter.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 pasienter):
- Infeksjon, influensa, sår hals og smertefull svelging, rennende nese
- Hovne kjertler (lymfeknuter)
- Overfølsomhet
- Nedsatt appetitt
- Angst, agitasjon, depresjon, fiendtlighet, nervøsitet, unormal tenkning, paranoia
- Søvnighet, svimmelhet, migrene, brennende eller prikkende følelse i hender og føtter, besvimelse, skjelving, økning i muskelspenning, taleforstyrrelser
- Rennende øyne, unormal utvidelse eller innsnevring av pupillen (den mørke delen av øyet)
- Palpitasjoner (hjertebank)
- Lavt blodtrykk
- Hoste, kortpustethet, gjesping, astma, bronkitt
- Forstoppelse, oppkast (kvalme), magesmerter, flatulens (luft i magen), fordøyelsesbesvær, munntørrhet, diaré
- Utslett, kløe, elveblest
- Leddsmerter, ryggsmerter, muskelsmerter, muskelspasmer, nakkesmerter, bensmerter
- Smertefull menstruasjon
- Reaksjoner på injeksjonsstedet, f.eks. smerte, kløe, rød hud, hevelse og hard hud, hevelse i ankler, føtter eller fingre, svakhet, ubehag, feber, kuldegysninger, abstinenssyndrom hos nyfødte, brystsmerter
- Unormale leverprøveresultater.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 100 pasienter):
- Hudinfeksjon på injeksjonsstedet
- En følelse av svimmelhet (vertigo).

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):
- Hallusinasjoner, lykkeføelelse og spenning (eufori)
- Unormalt rød hud
- Smertefull eller vanskelig urinering
- Reaksjoner på injeksjonsstedet, f.eks. åpne sår, hevelse med puss, og celledød eller vevsdød på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Buvidal oppbevares

Buvidal er kun for administrering foretatt av helsepersonell. Det er ikke tillatt for pasientene å ta produktet med seg hjem eller selvadministrere.
Oppbevares utilgjengelig for barn.
Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller hvis det er grumset.
Buvidal er kun for engangsbruk. Enhver brukt sprøyte skal avhendes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Buvidal
- Virkestoffet er buprenorfin
- Andre innholdsstoffer er soyafosfatidylkolin, glyseroldioleat, vannfri etanol (se avsnitt 2 Buvidal inneholder alkohol) (kun i ukentlig formulering) og N-metylpyrrolidon (kun i månedlig formulering).

Følgende sprøyter er tilgjengelige:

Ukentlig injeksjon:
8 mg: Ferdigfylt sprøyte som inneholder 8 mg buprenorfin i 0,16 ml oppløsning
16 mg: Ferdigfylt sprøyte som inneholder 16 mg buprenorfin i 0,32 ml oppløsning
24 mg: Ferdigfylt sprøyte som inneholder 24 mg buprenorfin i 0,48 ml oppløsning
32 mg: Ferdigfylt sprøyte som inneholder 32 mg buprenorfin i 0,64 ml oppløsning

Månedlig injeksjon:
64 mg: Ferdigfylt sprøyte som inneholder 64 mg buprenorfin i 0,18 ml oppløsning
96 mg: Ferdigfylt sprøyte som inneholder 96 mg buprenorfin i 0,27 ml oppløsning
128 mg: Ferdigfylt sprøyte som inneholder 128 mg buprenorfin i 0,36 ml oppløsning
160 mg: Ferdigfylt sprøyte som inneholder 160 mg buprenorfin i 0,45 ml oppløsning

Hvordan Buvidal ser ut og innholdet i pakningen

Buvidal er en depotinjeksjonsvæske, oppløsning. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder en gulaktig eller gul gjennomsiktig væske.

Følgende pakkestørrelser er tilgjengelige:
Ferdigfylte sprøyter som inneholder 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg og 160 mg injeksjonsvæske, oppløsning.
Hver pakning inneholder 1 ferdigfylt sprøyte med stopper, kanyle, kanylehette, sikkerhetsinnretning og 1 stempelstang.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Camurus AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund
Sverige
medicalinfo@camurus.com

Tilvirker
Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Sverige

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning for helsepersonell

Innhold:

1. Viktig informasjon
2. Sikkerhetssprøytens deler
3. Administrasjon
4. Destruksjon av sprøyten

1. Viktig informasjon

- Injeksjon skal **KUN** gjøres i subkutant vev.
- Ikke bruk sikkerhetssprøyten hvis den er ødelagt eller emballasjen er skadet.
- Kanylehetten på sikkerhetssprøyten kan inneholde lateksgummi som kan forårsake allergiske reaksjoner hos personer som er lateksfølsomme.
- Håndter sikkerhetssprøyten forsiktig for å unngå å bli stukket. Sprøyten inneholder en sikkerhetsenhet for beskyttelse av kanylen som vil aktiveres ved slutten av injeksjonen. Kanylebeskyttelsen vil bidra til å forhindre nålestikkskader.
- Ikke fjern hetten på sikkerhetssprøyten før du er klar til å injisere. Forsøk aldri å sette hetten tilbake på kanylen etter at den har blitt tatt av.
- Kast den brukte sikkerhetssprøyten umiddelbart etter bruk. Ikke bruk sikkerhetssprøyten om igjen.

2. Sikkerhetssprøytens deler

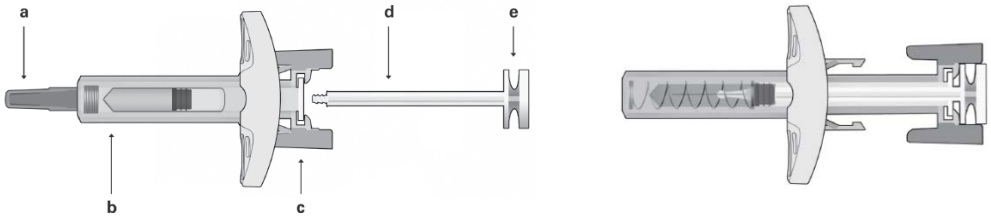

Fig. 1 **Sikkerhetssprøyte: Før bruk**
a) Kanylehette
b) Injeksjonssprøyte med kanylebeskytter
c) Sprøytens beskyttelsesvinger
d) Stempel
e) Stempelhode

Sikkerhetssprøyte: Etter bruk
(med kanylebeskyttelsesmekanismen aktivert)

Vær oppmerksom på at det minste injeksjonsvolumet er knapt synlig i vinduet da fjæren på sikkerhetsenheten "dekker" en del av glassylinderen nær kanylen.

- Sprøytens beskyttelsesvinger skal ikke berøres før du er klar for å injisere. Hvis du berører vingene kan kanylebeskyttelsen utløses for tidlig.
- Sprøyten skal ikke brukes hvis den har falt ned på et hardt underlag eller den er skadet. Bruk en ny sprøyte til injeksjonen.

3. Administrasjon

- Ta sprøyten ut av pappesken: ta sprøyten ut ved å holde rundt kanylebeskyttelsen.
- Mens sprøyten holdes godt fast ved inspeksjonsvinduet, sett stempelstangen inn i stempelstopperen ved å rotere stempelstangen forsiktig med klokken inntil godt festet (se fig. 2).

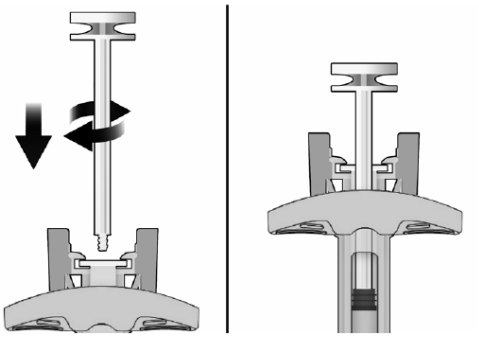

Fig. 2 **Før** **Etter**

- Inspiser sikkerhetssprøyten nøye:
    - Ikke bruk sikkerhetssprøyten etter utløpsdatoen som står på pappesken eller på sprøyteetiketten.
    - En liten luftboble kan være synlig, som er normalt.
    - Væsken skal være gjennomsiktig. Ikke bruk sikkerhetssprøyten hvis væsken inneholder partikler eller er grumset.

- Velg injeksjonssted. Injeksjoner skal roteres mellom steder på sete, lår, mage eller overarm (se fig. 3) med minst 8 uker mellom injeksjonene på et injeksjonssted som er brukt tidligere. Injeksjoner på midjen eller innen 5 cm fra navlen bør unngås.

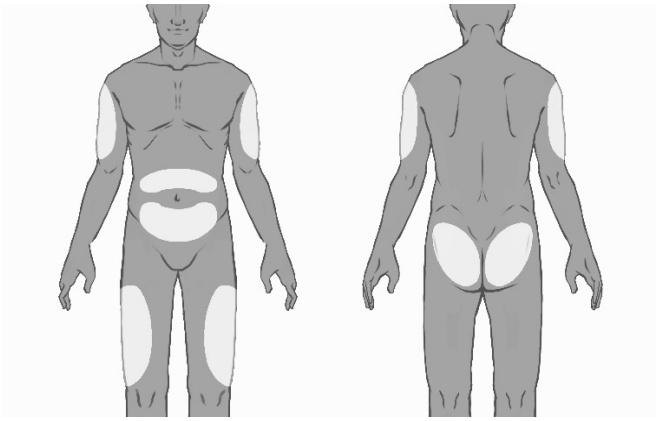

Fig. 3

- Bruk hansker og rengjør injeksjonsstedet med en rund bevegelse ved hjelp av en alkoholserviett (ikke inkludert i esken). Ikke berør det rengjorte området igjen før injisering.
- Mens sikkerhetssprøyten holdes med sprøytebeskyttelsen som vist (se fig. 4), trekk forsiktig kanylehetten rett av. Kast kanylehetten umiddelbart (forsøk aldri å sette hetten tilbake på kanylen). En væskedråpe kan være synlig på enden av kanylen. Dette er normalt.

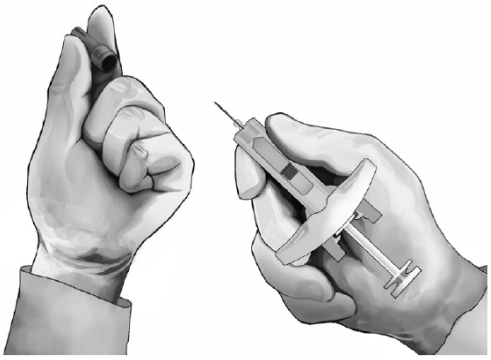

Fig. 4

- Klyp huden på injeksjonsstedet mellom tommel og finger som vist (se fig. 5).
- Hold sikkerhetssprøyten som vist, og sett nålen inn med en vinkel på ca. 90° (se fig. 5). Skyv kanylen helt inn.

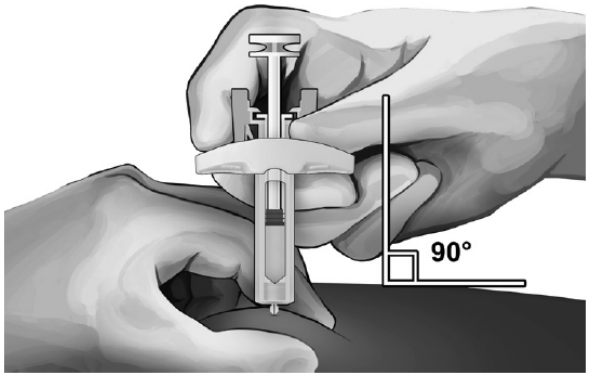

Fig. 5

- Mens sprøyten holdes som vist (se fig. 6), trykk stempelet sakte ned inntil stempelhodet låser seg mellom sprøytebeskyttelsesvingene og hele oppløsningen er injisert.

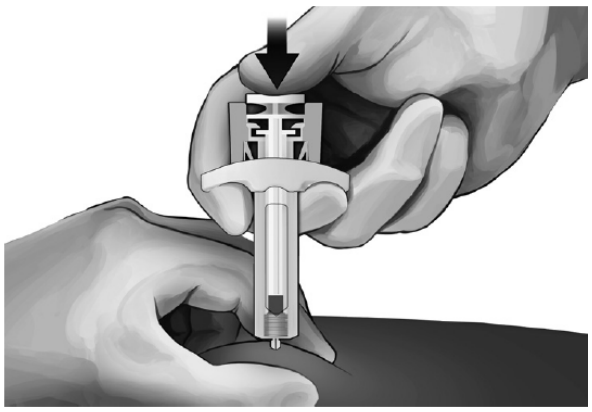

Fig. 6

- Trekk kanylen forsiktig ut fra huden. Det anbefales at stempelet holdes helt nede mens nålen løftes forsiktig rett ut fra injeksjonsstedet (se fig. 7).

Fig. 7

- Så snart som kanylen er helt fjernet fra huden, ta tommelen sakte vekk fra stempelet og la sprøytebeskyttelsen automatisk dekke den synlige kanylen (se fig. 8). Det kan være litt blod på injeksjonsstedet, om nødvendig tørk med en bomullsdott eller gasbind.

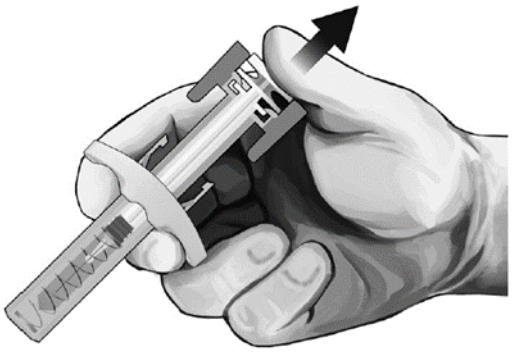

Fig. 8

4. Destruksjon av sprøyten

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Vedlegg IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for buprenorfin (alle legemiddelformer med unntak av implantater) har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

På bakgrunn av tilgjengelige data fra spontanrapportering og litteraturen om interaksjoner mellom opioider og gabapentinoider samt antikolinergika, og tatt i betraktning gjeldende advarsler i produktinformasjonen for andre preparater som inneholder opioider, konkluderer PRAC med at produktinformasjonen for preparater som inneholder buprenorfin (alle legemiddelformer med unntak av implantater) skal oppdateres i henhold til dette.

På bakgrunn av tilgjengelige data fra litteraturen og spontanrapportering om risiko for intoksikasjon hos pediatriske pasienter inkludert noen med dødelig utfall, konkluderer PRAC med at pakningsvedlegget for preparater som inneholder buprenorfin (alle legemiddelformer med unntak av implantater) skal oppdateres i henhold til dette (unntatt preparater som det ikke er tillatt for pasienten å ta med seg hjem i henhold til instruksjonene i produktinformasjonen).

På bakgrunn av tilgjengelige data om risiko for feilbruk forbundet med feil administreringsvei (f.eks. intradermal, intramuskulær, intravenøs), konkluderer PRAC med at produktinformasjonen for preparater som inneholder buprenorfin (alle legemiddelformer med unntak av implantater) skal oppdateres i henhold til dette.

På bakgrunn av tilgjengelige data om risiko for legemiddelavhengighet/-misbruk fra kasusrapporter etter markedsføring og data fra litteratur, og tatt i betraktning gjeldende advarsler i produktinformasjonen for andre preparater som inneholder opioider, konkluderer PRAC med at produktinformasjonen for preparater som inneholder buprenorfin (alle legemiddelformer med unntak av implantater) skal oppdateres for å styrke informasjonen om risikoen for legemiddelavhengighet/-misbruk ved å legge til negative konsekvenser av problematisk opioidbruk og risikofaktorer som er funnet, i henhold til ordlyd som allerede er implementert for andre opioider.

På bakgrunn av tilgjengelige data om karies fra litteraturen og fra spontanrapportering inkludert noen tilfeller av nær tidsmessig sammenheng og på bakgrunn av en rimelig virkningsmekanisme, vurderer PRAC at det i det minste er en mulig årsakssammenheng mellom oromukosal bruk og karies. PRAC konkluderer med at produktinformasjonen for preparater som inneholder buprenorfin (alle legemiddelformer med unntak av implantater) til oromukosal bruk skal oppdateres i henhold til dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for buprenorfin (alle legemiddelformer med unntak av implantater) mener CHMP at nytte/risikoforholdet for legemidler som inneholder buprenorfin (alle legemiddelformer med unntak av implantater) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).