ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buvidal 8 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 16 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 24 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 32 mg solução injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Buvidal 8 mg solução injetável de libertação prolongada
Cada seringa pré-cheia contém 8 mg de buprenorfina

Buvidal 16 mg solução injetável de libertação prolongada
Cada seringa pré-cheia contém 16 mg de buprenorfina

Buvidal 24 mg solução injetável de libertação prolongada
Cada seringa pré-cheia contém 24 mg de buprenorfina

Buvidal 32 mg solução injetável de libertação prolongada
Cada seringa pré-cheia contém 32 mg de buprenorfina

Excipiente com efeito conhecido
As dosagens de 8 mg, 16 mg, 24 mg e 32 mg contêm 95,7 mg de álcool (etanol) em cada ml (10% p/p).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável de libertação prolongada.
Líquido claro amarelado a amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de dependência de opiáceos, no contexto de um tratamento médico, social e psicológico. O tratamento destina-se a ser utilizado em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

A administração de Buvidal está restrita a profissionais de saúde. O tratamento deve ser iniciado e permanecer sob a supervisão de um médico com experiência na manutenção de terapêuticas de dependência de opioides. Devem ser tomadas precauções apropriadas, tais como a realização de consultas de seguimento do doente com monitorização clínica de acordo com as necessidades do doente, ao prescrever e administrar buprenorfina. Não é permitida a administração em casa ou a autoadministração do medicamento por parte dos doentes.

Precauções a ter antes do início do tratamento

Para evitar a precipitação dos sintomas de abstinência, deve iniciar-se o tratamento com Buvidal quando são evidentes sinais claros e objetivos de abstinência leve a moderada (ver secção 4.4). Deve averiguar-se quais os tipos de opiáceos utilizados (ou seja, opiáceos de ação prolongada ou curta), o tempo que decorreu desde a última utilização de opiáceos e o grau de dependência de opiáceos.

- Para os doentes que se encontram a utilizar heroína ou opiáceos de ação curta, a dose inicial de Buvidal não pode ser administrada até, pelo menos, 6 horas após a última utilização de opiáceos pelo doente.
- Para doentes que se encontram a receber metadona, a dose de metadona deve ser reduzida para um máximo de 30 mg/dia antes de se iniciar o tratamento com Buvidal, que não deve ser administrado até, pelo menos, 24 horas após o doente ter recebido uma dose de metadona. O Buvidal pode desencadear sintomas de abstinência em doentes dependentes de metadona.

Posologia

Início do tratamento em doentes que não estejam já a receber buprenorfina
Os doentes não previamente expostos à buprenorfina devem receber uma dose de buprenorfina 4 mg sublingual e devem ser observados durante uma hora antes da primeira administração semanal de Buvidal para confirmar a tolerância à buprenorfina.

A dose inicial recomendada de Buvidal é de 16 mg, com uma ou duas doses adicionais de 8 mg, com pelo menos um dia de intervalo, para uma dose alvo de 24 mg ou 32 mg durante a primeira semana de tratamento. A dose recomendada para a segunda semana de tratamento é a dose total administrada durante a semana de início.

O tratamento com Buvidal mensal pode ser iniciado após o início do tratamento com uma dose semanal Buvidal semanal, de acordo com a conversão de dose na Tabela 1 e uma vez que os doentes tenham estabilizado num tratamento semanal (quatro semanas ou mais, conforme exequível).

Alteração de medicamentos de buprenorfina sublingual para Buvidal
Os doentes tratados com buprenorfina sublingual podem ser alterados diretamente para Buvidal semanal ou mensal, começando no dia seguinte após a última dose diária de tratamento com buprenorfina sublingual de acordo com as recomendações posológicas da Tabela 1. Recomenda-se uma monitorização mais atenta dos doentes durante o período de dosagem após a alteração.

Tabela 1. Doses diárias de tratamento com buprenorfina sublingual convencional e doses correspondentes recomendadas de Buvidal semanal e mensal

Dose de buprenorfina sublingual diária	**Dose de Buvidal semanal**	**Dose de Buvidal mensal**
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

Os doentes podem passar de buprenorfina sublingual 26-32 mg directamente para Buvidal mensal 160 mg com monitorização atenta durante o período após a alteração da posologia.

A dose de buprenorfina em mg pode diferir entre os medicamentos sublinguais, o que deve ser considerado produto a produto. As propriedades farmacocinéticas do Buvidal são descritas na secção 5.2.

Tratamento de manutenção e ajustes posológicos
O Buvidal pode ser administrado semanalmente ou mensalmente. As doses podem ser aumentadas ou reduzidas e os doentes podem ser alternados entre os medicamentos semanais e mensais de acordo com as necessidades individuais do doente e o parecer clínico do médico responsável pelo tratamento conforme as recomendações da Tabela 1. Após a alteração, os doentes podem necessitar de monitorização mais atenta. A avaliação do tratamento a longo prazo baseia-se em dados de 48 semanas.

Posologia suplementar
Um máximo de uma dose suplementar de 8 mg de Buvidal pode ser administrada numa consulta não agendada entre doses semanais e mensais regulares, com base nas necessidades temporárias individuais do doente.
A dose máxima por semana para doentes que estejam num tratamento semanal com Buvidal é de 32 mg com uma dose adicional de 8 mg. A dose máxima, por mês, para doentes que estejam num tratamento mensal com Buvidal é de 160 mg.

Falha da dose
Para evitar a falha da dose, a dose semanal pode ser administrada até 2 dias antes ou depois do agendamento semanal, e a dose mensal pode ser administrada até 1 semana antes ou depois do agendamento mensal.

Se for esquecida uma dose, a dose seguinte deve ser administrada assim que for possível.

Objetivos do tratamento e descontinuação
Antes de iniciar o tratamento com Buvidal, os objetivos do tratamento devem ser acordados em conjunto com o doente. Se o tratamento com Buvidal for descontinuado, as suas características de libertação prolongada têm de ser consideradas e pode ser aconselhável reduzir gradualmente a dose para prevenir sintomas de abstinência (ver secção 4.4). Se o doente mudar para tratamento com buprenorfina sublingual, isto deve ser feito uma semana após a última dose semanal ou um mês após a última dose mensal de Buvidal de acordo com as recomendações da Tabela 1.

Populações especiais

Idosos
A eficácia e segurança de buprenorfina em doentes idosos com >65 anos não foram estabelecidas. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Em geral, a posologia recomendada para doentes idosos com função renal normal é a mesma que para doentes adultos mais jovens com função renal normal. No entanto, como os doentes idosos podem ter função renal/hepática diminuída, o ajuste de dose pode ser necessário (ver abaixo).

Compromisso hepático
A buprenorfina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (ver secção 5.2). A administração de buprenorfina é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Compromisso renal
Não é necessário alterar a dose de buprenorfina em doentes com compromisso renal. Recomenda-se precaução quando o fármaco for administrado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min.) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de buprenorfina em crianças e adolescentes com menos de 16 anos não foram estabelecidas (ver secção 4.4). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Buvidal destina-se apenas à administração subcutânea. Deve ser injetado lenta e completamente no tecido subcutâneo de diferentes áreas (nádega, coxa, abdómen ou parte superior do braço), desde que exista tecido subcutâneo suficiente. Cada área pode ter vários locais de injeção. Os locais de injeção devem ser alternados, tanto para as injeções semanais, como para as mensais. Deverá dar-se um mínimo de 8 semanas antes de injetar novamente num local de injeção utilizado anteriormente, para a dose semanal. Não existem dados clínicos que suportem a nova injeção da dose mensal no mesmo local. É pouco provável que se trate de uma preocupação de segurança. A decisão de nova injeção no mesmo local deverá também ser orientada pela decisão do clínico responsável no momento. A dose

administrada deve ser uma injeção única e não dividida. A dose não pode ser administrada por via intravascular (intravenosa), intramuscular ou intradérmica (na pele) (ver secção 4.4). Para instruções acerca da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
Insuficiência respiratória grave
Compromisso hepático grave
Alcoolismo agudo ou *delirium tremens*

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Administração

Deve ter-se cuidado para evitar a injeção inadvertida de Buvidal. A dose não pode ser administrada por via intravascular (intravenosa), intramuscular ou intradérmica.

A administração intravascular, tal como a injeção intravenosa, apresenta um risco de lesão grave, pois o Buvidal forma uma massa sólida ao entrar em contacto com fluidos corporais, o que pode potencialmente causar lesão nos vasos sanguíneos, oclusão ou acontecimentos tromboembólicos.

Para minimizar o risco de utilização incorreto, abuso e desvio, devem ser tomadas precauções apropriadas ao prescrever e dispensar buprenorfina. Os profissionais de saúde devem administrar Buvidal diretamente ao doente. Não é permitida a administração em casa ou a autoadministração do medicamento por parte dos doentes. Qualquer tentativa de remover o depósito deve ser monitorizada durante todo o tratamento.

Propriedades da libertação prolongada

As propriedades de libertação prolongada do medicamento devem ser consideradas durante o tratamento, incluindo início e fim (ver secção 4.2). Em particular, os doentes com medicação concomitante e/ou comorbidades devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de toxicidade, sobredosagem ou suspensão causada por aumento ou diminuição dos níveis de buprenorfina (ver secções 4.5 e 5.2).

Depressão respiratória

Foram notificados alguns casos de morte devido a depressão respiratória em doentes tratados com buprenorfina, em particular quando utilizada em associação com benzodiazepinas (ver secção 4.5) ou quando a buprenorfina não foi administrada de acordo com as condições de prescrição. Foram também referidos casos de morte em associação com a administração concomitante de buprenorfina e de outras substâncias depressoras, como o álcool, gabapentinoides (como pregabalina e gabapentina) (ver secção 4.5) ou outros opiáceos.
A buprenorfina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência respiratória (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crónica, asma, *cor pulmonale*, diminuição da reserva respiratória, hipoxia, hipercapnia, depressão respiratória pré-existente ou cifoscoliose).

A buprenorfina pode causar casos de depressão respiratória grave, possivelmente fatais, se for acidental ou deliberadamente utilizada por crianças e indivíduos não dependentes de opiáceos.

Depressão do SNC

A buprenorfina pode causar sonolência, particularmente quando tomada juntamente com álcool ou depressores do sistema nervoso central, tais como, benzodiazepinas, tranquilizantes, sedativos, gabapentinoides ou hipnóticos (ver secções 4.5 e 4.7).

Tolerância e afeção por uso de opioides (abuso e dependência)

A buprenorfina é um agonista parcial do recetor mu-opiáceo, pelo que a sua administração crónica pode produzir dependência de opiáceos.

Poderá ocorrer tolerância, dependência física e psicológica e afeção por uso de opioides (*opioid use disorder*, OUD) após a administração repetida de opioides, tais como buprenorfina. O abuso ou a má utilização intencional de buprenorfina poderá resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolver OUD é maior em doentes com antecedentes pessoais ou familiares (pais ou irmãos) de afeção pelo uso de substâncias (incluindo afeção por consumo de álcool), em atuais consumidores de tabaco ou em doentes com antecedentes pessoais de outras perturbações de saúde mental (por exemplo, depressão grave, ansiedade e perturbações da personalidade).

Antes de iniciar o tratamento com buprenorfina e durante o tratamento, os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação devem ser acordados com o doente (ver secção 4.2).

Os doentes necessitarão de monitorização quanto a sinais de comportamento de procura compulsiva de drogas (por exemplo, pedidos de reabastecimento demasiado precoces). Isto inclui a revisão de opioides e fármacos psicoativos (como as benzodiazepinas) concomitantes. Para doentes com sinais e sintomas de OUD, deve ser considerada a consulta de um especialista em dependências.

Síndrome serotoninérgico

A administração concomitante de Buvidal e de outros agentes serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pode resultar em síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver secção 4.5). Caso o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos seja clinicamente justificado, aconselha-se a observação cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e o aumento da dose.
Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações no estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais. Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em função da gravidade dos sintomas.

Hepatite e acontecimentos hepáticos

Recomenda-se a realização de exames de situação basal da função hepática e a obtenção de documentação sobre hepatites virais antes de iniciar a terapêutica. Os doentes que sejam positivos para hepatites virais, que estejam a tomar determinada medicação concomitante (ver secção 4.5) e/ou tenham disfunções hepáticas, apresentam maior risco de desenvolvimento de lesões hepáticas. Recomenda-se a monitorização regular da função hepática (ver secção 4.5).Foram notificados casos de lesão hepática aguda em doentes dependentes de opiáceos, tanto em estudos clínicos, como em notificações de reações adversas pós-comercialização com medicamentos contendo buprenorfina. O espectro das alterações varia desde elevações assintomáticas transitórias das transaminases hepáticas aos casos de hepatite citolítica, insuficiência hepática, necrose hepática, síndrome hepato-renal, encefalopatia hepática e morte. Em muitos casos, a presença de anomalias das enzimas hepáticas preexistentes, doença genética, infeção pelo vírus da hepatite B ou hepatite C, o consumo abusivo de álcool, anorexia, a utilização concomitante de outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos e a utilização contínua de drogas injetáveis poderão ter um papel causal ou contributivo. Estes fatores subjacentes devem ser tidos em consideração antes da prescrição da buprenorfina e durante o

tratamento. Em caso de suspeita de um acontecimento hepático, é necessário efetuar uma avaliação biológica e etiológica adicional. Dependendo das observações, o Buvidal pode ser descontinuado. Poderá ser necessária a monitorização além do período de tratamento semanal e mensal . Em caso de continuação do tratamento, deve proceder-se a uma rigorosa monitorização da função hepática.

Precipitação de síndrome de abstinência de opiáceos

Ao iniciar o tratamento com buprenorfina, é importante estar ciente do perfil agonista parcial da buprenorfina. Os medicamentos de buprenorfina causaram sintomas de abstinência em doentes dependentes de opiáceos quando administrados antes que os efeitos agonistas resultantes da recente utilização de opiáceos ou utilização indevida tenham diminuído. Para evitar a abstinência, deve ser efetuada a indução quando existirem sinais e sintomas objetivos de abstinência leve a moderada (ver secção 4.2).
A descontinuação do tratamento pode resultar numa síndrome de abstinência que pode ser retardada no início.

Compromisso hepático

A buprenorfina é amplamente metabolizada no fígado. Os doentes com compromisso hepático moderado devem ser monitorizados para os sinais e para os sintomas de abstinência de opiáceos, toxicidade e sobredosagem causados pelo aumento dos níveis de buprenorfina. A buprenorfina deve ser administrada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.2 e 5.2). A função hepática deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento. A utilização de buprenorfina está contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Os metabolitos de buprenorfina acumulam-se em doentes com insuficiência renal. Recomenda-se precaução quando o fármaco for administrado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min.) (ver secções 4.2 e 5.2).

Prolongamento QT

Recomenda-se precaução ao administrar Buvidal concomitantemente com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT e em doentes com história de síndrome do QT longo ou outros fatores de risco para prolongamento do intervalo QT.

Gestão da dor aguda

Para o tratamento da dor aguda durante a utilização continuada de Buvidal, pode ser necessária uma combinação de uso de opiáceos com alta afinidade para o recetor de mu-opiáceos (por exemplo, fentanil), analgésicos não opiáceos e anestesia regional. A titulação de medicamentos analgésicos de opiáceos orais ou intravenosos de ação curta (morfina de libertação imediata, oxicodona ou fentanil) para o efeito analgésico desejado em doentes tratados com Buvidal pode exigir doses mais altas. Os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de buprenorfina em crianças com menos de 16 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 4.2). Devido à existência de dados limitados em adolescentes (com 16 ou 17 anos de idade), os doentes pertencentes a esta faixa etária devem ser atentamente monitorizados durante o tratamento.

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de uma forma dependente da dose. Em doentes que apresentam ACS, considere reduzir a dose total de opioides.

Efeitos de classe

Os opiáceos podem causar hipotensão ortostática.

Os opiáceos podem aumentar a pressão do líquido cefalorraquidiano, o que, por sua vez, pode causar convulsões. Por isso, os opiáceos devem ser utilizados com precaução em doentes com ferimentos na cabeça, lesões intracranianas, outras circunstâncias que possam ter provocado o aumento da pressão cefalorraquidiana ou com historial de convulsões.

Os opiáceos devem ser usados com precaução em doentes com hipotensão, hipertrofia da próstata ou estenose uretral.

A miose induzida por opiáceos, as alterações no nível de consciência ou as alterações na perceção da dor que ocorrem como sintoma de uma doença, podem interferir na avaliação do doente ou dificultar o diagnóstico ou a evolução clínica de uma doença concomitante.

Os opiáceos devem ser usados com precaução em doentes com mixedema, hipotiroidismo ou insuficiência córtico-suprarrenal (por exemplo, doença de Addison).

Foi demonstrado que os opiáceos aumentam a pressão intracoledoquiana, devendo ser usados com precaução em doentes com disfunção do trato biliar.

Látex

Não é utilizada nenhuma borracha natural ou látex na formulação da proteção da agulha. No entanto, a presença de vestígios insignificantes não pode ser excluída e, portanto, existe um risco potencial de reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex, que não pode ser completamente excluído.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Buvidal.

A buprenorfina deve ser utilizada com precaução quando administrada concomitantemente com:

- naltrexona e nalmefeno: estes são antagonistas opiáceos que podem bloquear os efeitos farmacológicos da buprenorfina. Para doentes dependentes de opiáceos que recebem atualmente tratamento com buprenorfina, a naltrexona pode precipitar um início súbito de sintomas prolongados e intensos de abstinência de opiáceos. Para os doentes atualmente a receber tratamento com naltrexona, os efeitos terapêuticos pretendidos da administração de buprenorfina podem ser bloqueados pela naltrexona.
- bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool, visto que o álcool potencia o efeito sedativo da buprenorfina (ver secção 4.7).
- benzodiazepinas: esta associação pode provocar morte por depressão respiratória de etiologia central. Deverá, portanto, monitorizar-se atentamente as doses e evitar esta associação nos casos em que existe risco de consumo incorreto. Os doentes deverão ser avisados de que é extremamente perigoso autoadministrar benzodiazepinas não prescritas enquanto estiverem a tomar este medicamento e deverão ser aconselhados a utilizar benzodiazepinas concomitantemente com este medicamento apenas quando instruídos pelo seu médico (ver secção 4.4).
- gabapentinoides: O uso concomitante de Buvidal com gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte. Deverá, portanto, monitorizar-se atentamente as doses e evitar esta associação nos casos

em que existe risco de consumo incorreto. Os doentes devem ser aconselhados a utilizar gabapentinoides concomitantemente com este medicamento apenas conforme indicado pelo seu médico (ver secção 4.4).

- medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pois o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, é acrescido (ver secção 4.4).
- outros depressores do sistema nervoso central: outros derivados dos opiáceos (p. ex., metadona, analgésicos e antitússicos), alguns antidepressivos, antagonistas dos recetores H_1 sedativos, barbitúricos, ansiolíticos, com exceção das benzodiazepinas, antipsicóticos, clonidina e outras substâncias relacionadas. Estas combinações aumentam a depressão do sistema nervoso central. A redução do nível de alerta pode tornar perigosa a condução de veículos e a utilização de máquinas (ver secção 4.7).
- analgésicos opiáceos: a analgesia adequada pode ser difícil de alcançar ao administrar um agonista opiáceo total em doentes a receber buprenorfina. A possibilidade de ocorrer uma sobredosagem também existe com um agonista total, especialmente se se tentar controlar os efeitos do agonista parcial da buprenorfina ou se os níveis de buprenorfina no plasma estiverem a diminuir (ver secção 4.4).
- a buprenorfina é metabolizada na norbuprenorfina principalmente pelo CYP3A4. A interação com indutores ou inibidores administrados concomitantemente foi estabelecida em estudos utilizando buprenorfina transmucosa e transdérmica. A buprenorfina é também metabolizada em buprenorfina-3β-glucuronido pelo UGT1A1.
    - Os inibidores da CYP3A4 poderão inibir o metabolismo da buprenorfina, resultando numa $C_{máx}$ aumentada e AUC da buprenorfina e norbuprenorfina. O Buvidal evita efeitos de primeira passagem e espera-se que os inibidores da CYP3A4 (por exemplo, inibidores da protease como ritonavir, nelfinavir ou indinavir, ou antifúngicos azólicos tais como cetoconazol ou itraconazol, ou antibióticos macrólidos) tenham menos efeitos no metabolismo da buprenorfina quando administrados concomitantemente com Buvidal em comparação quando administrados concomitantemente com buprenorfina sublingual. Ao mudar de buprenorfina sublingual para Buvidal, os doentes podem necessitar de monitorização para garantir que os níveis de buprenorfina no plasma são adequados. Os doentes que já tomam Buvidal e que iniciam o tratamento com inibidores da CYP3A4 devem ser tratados com Buvidal semanalmente e monitorizados quanto a sinais e sintomas de sobretratamento. Por outro lado, se um doente que é tratado concomitantemente com Buvidal e um inibidor da CYP3A4 interromper o tratamento com o inibidor da CYP3A4, o doente deve ser monitorizado quanto a sintomas de abstinência (ver secção 4.4).
    - Os indutores da CYP3A4 poderão induzir o metabolismo da buprenorfina, resultando em níveis diminuídos de buprenorfina. O Buvidal evita os efeitos de primeira passagem e espera-se que os indutores da CYP3A4 (por exemplo, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína ou rifampicina) tenham menos efeitos no metabolismo da buprenorfina quando administrados concomitantemente com Buvidal em comparação quando administrados concomitantemente com buprenorfina sublingual. Ao mudar de buprenorfina sublingual para Buvidal, os doentes podem necessitar de monitorização para garantir que os níveis de buprenorfina no plasma são adequados. Os doentes que já tomam Buvidal e que iniciam o tratamento com indutores da CYP3A4 devem ser tratados com Buvidal semanalmente e monitorizados quanto a sinais e sintomas de abstinência. Por outro lado, se um doente que é tratado concomitantemente com Buvidal e um indutor da CYP3A4 interromper o tratamento com o indutor da CYP3A4, o doente deve ser monitorizado quanto a sintomas de sobretratamento.
    - Os inibidores da UGT1A1 poderão afetar a exposição sistémica da buprenorfina.
- inibidores da monoamina oxidase (IMAO): possível exacerbação dos efeitos dos opiáceos, com base na experiência com morfina.
- a administração concomitante de buprenorfina com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos,

antipsicóticos, relaxantes musculares, medicamentos antiparkinsónicos) pode resultar num aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de buprenorfina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A buprenorfina apenas deverá ser administrada durante a gravidez, se o potencial benefício for superior ao potencial risco para o feto.

No final da gravidez, a buprenorfina pode induzir depressão respiratória no bebé recém-nascido mesmo após um curto período de administração. A administração prolongada durante os últimos três meses da gravidez pode provocar uma síndrome de abstinência neonatal (por exemplo, hipertonia, tremor neonatal, agitação neonatal, mioclonia ou convulsões). A síndrome prolonga-se geralmente durante várias horas até a vários dias após o nascimento.

Devido à longa semivida da buprenorfina, deve considerar-se a monitorização neonatal durante vários dias após o nascimento, para prevenir o risco de depressão respiratória ou síndrome de abstinência neonatal.

Amamentação

A buprenorfina e os seus metabolitos são excretados no leite humano e o Buvidal deve ser utilizado com precaução durante a amamentação.

Fertilidade

A quantidade de dados sobre os efeitos da buprenorfina na fertilidade humana é limitada ou inexistente.
Não foi observado um efeito da buprenorfina na fertilidade em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da buprenorfina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados quando administrada em doentes dependentes de opiáceos. A buprenorfina pode causar sonolência, tonturas ou dificuldade de raciocínio, particularmente durante a indução do tratamento e o ajuste posológico. Quando utilizado em conjunto com álcool ou depressores do sistema nervoso central, é provável que o seu efeito seja mais pronunciado (ver secções 4.4. e 4.5).

Recomenda-se que o doente tome precauções para não conduzir ou utilizar máquinas perigosas enquanto estiver a tomar este medicamento, até que se saiba de que forma é afetado por ele. Deverão ser dadas recomendações individualizadas pelo profissional de saúde que o estiver a tratar.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas para a buprenorfina são dor de cabeça, náuseas, hiperidrose, insónias, síndrome de abstinência de medicamentos e dor.

Tabela de resumo das reações adversas

A Tabela 2 apresenta as reações adversas notificadas para a buprenorfina, incluindo Buvidal. Os seguintes termos e frequências são aplicados: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10),

pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100) e de frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas listadas pelo sistema de classes de órgãos				
Classes de sistema de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Desconhecida**
Infecções e infestações		Infeção Gripe Faringite Rinite	Celulite no local da injeção	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Linfadenopatia		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónias	Ansiedade Agitação Depressão Hostilidade Nervosismo Pensamento anormal Paranóia Dependência médica		Alucinações Humor eufórico
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Sonolência Tonturas Enxaqueca Parestesia Síncope Tremores Hipertonia Perturbações na fala		
Afecções oculares		Perturbação lacrimal Midríase Miose		
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigem	
Cardiopatias		Palpitações		
Vasculopatias		Vasodilatação Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse Dispneia Bocejo Asma Bronquite		
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Obstipação Vómitos Dor abdominal Flatulência Dispepsia Boca seca Diarreia Doença gastrointestinal		

Tabela 2. Reações adversas listadas pelo sistema de classes de órgãos				
Classes de sistema de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Desconhecida**
Afeções hepatobiliares			Alanina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Enzimas hepáticas aumentadas	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea Prurido Urticária	Erupção macular	Eritema
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia Dorsalgia Mialgia Espasmos musculares Dores no pescoço Dores ósseas		
Doenças renais e urinárias				Retenção urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Dismenorreia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hiperidrose Síndrome de abstinência do fármaco Dor	Dor no local da injeção Prurido no local da injeção Eritema no local da injeção Inchaço no local da injeção Reação no local de injeção Indução do local da injeção Massa do local da injeção Edema periférico Astenia Mal-estar Pirexia Arrepios Síndrome de abstinência neonatal Dor no peito	Inflamação do local da injeção Contusões do local da injeção Urticária do local da injeção	Abcesso no local da injeção Ulceração no local da injeção Necrose no local da injeção
Exames complementares de diagnóstico		Testes de função hepática anormais		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Tontura relacionada com intervenção	

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção
No ensaio de eficácia de fase 3, em dupla ocultação, foram observadas reações adversas relacionadas com o local da injeção em 36 (16,9%) dos 213 doentes (5% das injeções administradas) no grupo de

tratamento com Buvidal. As reações adversas mais frequentes foram dor no local da injeção (8,9%), prurido no local da injeção (6,1%) e eritema no local da injeção (4,7%). As reações no local da injeção foram todas de intensidade ligeira ou moderada e a maioria dos acontecimentos foi transitória.

Durante a utilização pós-comercialização, foram notificadas reações adversas com Buvidal relacionadas com o local da injeção como abcesso, ulceração e necrose.

Toxicodependência

O uso repetido de buprenorfina pode levar à toxicodependência, mesmo em doses terapêuticas. O risco de toxicodependência pode variar dependendo dos fatores de risco individuais do doente, da posologia e da duração do tratamento com opiáceos (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

O sintoma principal que requer intervenção em caso de sobredosagem com buprenorfina é a depressão respiratória, resultante da depressão do sistema nervoso central, que poderá dar origem a paragem respiratória e morte. Os sintomas preliminares de sobredosagem também podem incluir igualmente transpiração excessiva, sonolência, ambliopia, miose, hipotensão, náuseas, vómitos e/ou perturbações da fala.

Tratamento

Devem ser instituídas medidas de cuidados gerais, incluindo uma monitorização rigorosa do estado cardíaco e respiratório do doente. Deve ser promovido o tratamento sintomático da depressão respiratória na sequência da implementação de medidas de cuidados intensivos convencionais. Deve assegurar-se a permeabilidade das vias respiratórias ou a existência de ventilação assistida ou controlada. O doente deve ser transferido para um local que disponha de equipamento completo de reanimação. Se o doente vomitar, devem tomar-se precauções para evitar a aspiração do vómito. Recomenda-se a utilização de um antagonista opiáceo (por exemplo, naloxona) apesar do efeito modesto que este possa exercer na reversão dos sintomas respiratórios da buprenorfina, comparativamente aos seus efeitos sobre os agonistas opiáceos totais.

A longa ação prolongada da buprenorfina e a libertação prolongada de Buvidal devem ser tidas em consideração ao determinar o período de tratamento necessário para reverter os efeitos de uma sobredosagem (ver secção 4.4). A naloxona pode ser eliminada mais rapidamente do que a buprenorfina, permitindo o reaparecimento dos sintomas de sobredosagem de buprenorfina previamente controlados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos do sistema nervoso, medicamentos usados na dependência de opiáceos, código ATC: N07BC01

Mecanismo de ação

A buprenorfina é um agonista/antagonista parcial opiáceo que se liga aos recetores opiáceos μ (mu) e κ (kappa) do cérebro. A sua atividade no tratamento de manutenção opiáceo é atribuída às suas propriedades lentamente reversíveis face aos recetores opiáceos μ, que poderão minimizar, durante um período prolongado, a necessidade de opiáceos ilícitos para doentes com dependência de opiáceos.

Os efeitos "ceiling" dos agonistas opiáceos foram observados durante os estudos de farmacologia clínica em indivíduos dependentes de opiáceos.

Eficácia clínica

A eficácia e a segurança de Buvidal no tratamento da dependência de opiáceos foram estabelecidas num estudo piloto de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com dupla simulação, de controlo ativo, de dose flexível em doentes com dependência de opiáceos moderada a grave. Neste estudo, 428 doentes foram aleatorizados para um dos dois grupos de tratamento. Os doentes do grupo Buvidal (n = 213) receberam injeções semanais (16 mg a 32 mg) durante as primeiras 12 semanas seguidas de injeções mensais (64 mg a 160 mg) durante as últimas 12 semanas, mais doses diárias de comprimidos de placebo sublingual durante o período completo de tratamento. Os doentes do grupo sublingual buprenorfina/naloxona (n = 215) receberam injeções semanais de placebo durante as primeiras 12 semanas e injeções de placebo mensais durante as últimas 12 semanas, mais comprimidos sublinguais diários de buprenorfina/naloxona durante o período de tratamento completo (8 mg a 24 mg durante as primeiras 12 semanas e 8 mg a 32 mg durante as últimas 12 semanas). Durante as 12 semanas com injeções mensais, os doentes em ambos os grupos podiam receber uma dose adicional de Buvidal 8 mg semanalmente por mês, se necessário. Os doentes compareceram a 12 consultas semanais durante as primeiras 12 semanas e 6 consultas durante as últimas 12 semanas (3 consultas mensais programadas e 3 consultas aleatórias de toxicológica da urina). Em cada consulta, foram avaliadas as medidas de eficácia e segurança.
Dos 428 doentes aleatorizados, 69,0% (147/213) dos doentes no grupo de tratamento Buvidal e 72,6% (156/215) dos doentes no grupo de tratamento com buprenorfina/naloxona sublingual completaram o período de tratamento de 24 semanas.
O estudo atingiu o endpoint primário de não-inferioridade na percentagem média de amostras de urina negativas para opiáceos ilícitos durante as semanas de tratamento 1 a 24 para o grupo Buvidal em comparação com o grupo buprenorfina/naloxona sublingual (Tabela 3). A superioridade de Buvidal versus buprenorfina/naloxona sublingual foi atingida (ordem de teste pré-especificada) para a função de distribuição cumulativa (FDC) de endpoint secundário para a percentagem de amostras de urina negativas para opiáceos durante as semanas de tratamento 4 a 24 (Tabela 3).

Tabela 3.	**Variáveis de eficácia num estudo piloto de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, em dupla simulação, de controlo ativo e de dose flexível em doentes com dependência opiácea moderada a grave**				
Variável de eficácia	**Estatística**	**Buvidal**	**BPN/NX SL**	**Diferença de tratamento (%)[a] (IC 95%)**	**Valor de p**
Percentagem de amostras de urina negativas para opiáceos ilícitos	N	213	215		
	Média MQ (%) (EP)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	IC 95%	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
FDC de percentagem de amostras de urina negativas para opiáceos ilícitos durante as semanas 4-24	N	213	215		
	Mediana	26,7	6,7	-	0,008[b]

FDC = função de distribuição cumulativa, IC = intervalo de confiança, MQ = mínimos quadrados; EP = erro padrão, BPN/NX SL = buprenorfina/naloxona sublingual
[a] Diferença = Buvidal - BPN/NX SL.
[b] O valor de p foi para superioridade

Foi realizado um estudo de segurança de fase 3, de longo prazo em regime aberto, com posologia flexível de Buvidal semanal e mensal durante 48 semanas. O estudo incluiu um total de 227 doentes com dependência de opiáceos moderada a grave, dos quais 190 doentes foram alterados de buprenorfina sublingual (com ou sem naloxona) e 37 doentes eram novos no tratamento com buprenorfina. Durante o período de tratamento de 48 semanas, os doentes puderam fazer a transição entre injeções semanais e mensais com Buvidal e entre doses (8 mg a 32 mg semanalmente Buvidal e 64 mg a 160 mg mensalmente Buvidal) de acordo com o parecer clínico do médico.
Para doentes que mudaram de buprenorfina sublingual, a percentagem de doentes com amostras de urina negativas para opiáceos ilícitos foi de 78,8% no início do estudo e de 84,0% no final do período de tratamento de 48 semanas. Para os doentes recém-tratados, a percentagem de doentes com amostras de urina negativas para opiáceos ilícitos foi de 0,0% na situação basal e de 63,0% no final do período de tratamento de 48 semanas. No total, 156 doentes (68,7%) completaram o período de tratamento de 48 semanas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Buvidal semanal

Absorção

Após a injeção, a concentração plasmática de buprenorfina aumenta com um tempo médio até à concentração plasmática máxima ($t_{máx}$) de cerca de 24 horas. Buvidal tem biodisponibilidade absoluta completa. A exposição no estado estacionário é alcançada na quarta dose semanal.

São observados aumentos proporcionais à dose na exposição no intervalo de dose de 8 mg a 32 mg.

Distribuição

O volume aparente de distribuição da buprenorfina é de aproximadamente 1900 L. A buprenorfina é aproximadamente 96% ligada às proteínas, principalmente às globulinas alfa e beta.

Biotransformação e eliminação

A buprenorfina é metabolizada oxidativamente por 14-N-desalquilação em N-desalquil-buprenorfina (também conhecida como norbuprenorfina) via citocromo P450 CYP3A4 e por glucuroconjungação

da molécula parental e do metabolito desalquilado. A norbuprenorfina é um agonista μ-opiáceo com fraca atividade intrínseca.

A administração subcutânea de Buvidal resulta em concentrações plasmáticas do metabolito norbuprenorfina significativamente mais baixas em comparação com a administração de buprenorfina sublingual, devido a evitar o metabolismo de primeira passagem.

A eliminação da buprenorfina de Buvidal é limitada pela taxa de libertação, com uma semivida terminal que varia de 3 a 5 dias.

A buprenorfina é eliminada principalmente nas fezes por excreção biliar dos metabolitos glucuroconjugados (70%), sendo a restante fração eliminada na urina. A depuração total da buprenorfina é de aproximadamente 68 L/h.

Populações especiais

Idosos
Não se dispõe de dados farmacocinéticos em doentes idosos (> 65 anos).

Compromisso renal
A eliminação renal desempenha um papel relativamente pequeno (≈ 30%) na depuração global da buprenorfina. Não é necessário alterar a dose com base na função renal, mas recomenda-se precaução quando o fármaco é administrado em indivíduos com compromisso renal grave (ver secção 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
A tabela 4 resume os resultados de um estudo clínico no qual a exposição à buprenorfina foi determinada após administração de um comprimido sublingual de buprenorfina/naloxona 2,0/0,5 mg em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diferentes graus de compromisso hepático.

Tabela 4. Efeito do compromisso do fígado (alteração em relação a indivíduos saudáveis) nos parâmetros farmacocinéticos da buprenorfina após administração de buprenorfina/naloxona sublingual (2,0/0,5 mg) em indivíduos saudáveis e em indivíduos com graus variados de compromisso do fígado

Parâmetro farmacocinético	**Compromisso ligeiro do fígado (Child-Pugh Classe A) (n=9)**	**Compromisso moderado do fígado (Child-Pugh Classe B) (n=8)**	**Compromisso grave do fígado (Child-Pugh Classe C) (n=8)**
Buprenorfina			
$C_{máx}$	Aumento de 1,2 vezes	Aumento de 1,1 vezes	Aumento de 1,7 vezes
$AUC_{Última}$	Semelhante ao controlo	Aumento de 1,6 vezes	Aumento de 2,8 vezes

Globalmente, a exposição plasmática de buprenorfina aumentou aproximadamente 3 vezes em indivíduos com função hepática gravemente comprometida (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

População pediátrica
Não estão disponíveis dados pediátricos de farmacocinética (idade inferior a 18 anos). Dados simulados de exposição à buprenorfina em adolescentes com 16 anos de idade mostraram $C_{máx}$ e AUC mais baixas, comparativamente com os valores observados em adultos para Buvidal em regime semanal e mensal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda da buprenorfina foi determinada em ratinhos e ratos após administração oral e parentérica (intravenosa, intraperitoneal). Os efeitos indesejáveis basearam-se na atividade farmacológica conhecida da buprenorfina.

A buprenorfina mostrou baixas toxicidades tecidulares e bioquímicas quando beagles receberam doses por via subcutânea durante um mês, macacos rhesus por via oral durante um mês e ratos e babuínos por via intramuscular durante seis meses.

Estudos de toxicidade teratológica e reprodutiva em ratos e coelhos por administração intramuscular concluíram que a buprenorfina não é embriotóxica ou teratogénica e não tem efeitos marcantes no potencial de desmame. Em ratos não houve efeitos adversos na fertilidade da função reprodutiva geral. Estudos de toxicidade crónica no rato e no cão de veículo usado para Buvidal não revelaram riscos especiais para os seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfatidilcolina de soja
Dioleato de glicerol
Etanol anidro

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não refrigerar ou congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma seringa pré-cheia de 1 ml (vidro, Tipo I) com tampão de êmbolo (borracha de bromobutilo revestida com fluoropolímero) com agulha (½ pol., calibre 23, 12 mm) e proteção de agulha (borracha de estireno butadieno). A seringa pré-cheia é fabricada num dispositivo de segurança para prevenção de picadas de seringas pós-injeção. O protetor de agulha da seringa de segurança pode conter látex de borracha.

Tamanhos da embalagem:

A embalagem contém 1 seringa pré-cheia com tampão, agulha, protetor de agulha, dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Informação importante

- A administração deve ser feita no tecido subcutâneo
- A administração intravascular, intramuscular e intradérmica tem de ser evitada.
- Não deve ser utilizado se a seringa de segurança estiver partida ou a embalagem estiver danificada.
- O protetor de agulha da seringa pode conter látex de borracha que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

- Manuseie a seringa de segurança com cuidado para evitar uma picada de agulha. A seringa de segurança inclui um dispositivo de segurança de proteção de agulha que será ativado no fim da injeção. Não retire a tampa da seringa de segurança até estar pronto para injetar. Uma vez sem tampa, nunca tente recolocar a tampa na agulha.
- Descarte a seringa de segurança utilizada imediatamente após a utilização. Não reutilize a seringa de segurança.

Para obter instruções completas de utilização, consulte o folheto informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Buvidal solução injetável de libertação prolongada (semanal)
EU/1/18/1336/001 [8 mg buprenorfina/0,16 ml]
EU/1/18/1336/002 [16 mg buprenorfina/0,32 ml]
EU/1/18/1336/003 [24 mg buprenorfina/0,48 ml]
EU/1/18/1336/004 [32 mg buprenorfina/0,64 ml]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2018
Data da última renovação: 26 de julho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buvidal 64 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 96 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 128 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 160 mg solução injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Buvidal 64 mg solução injetável de libertação prolongada
Cada seringa pré-cheia contém 64 mg de buprenorfina

Buvidal 96 mg solução injetável de libertação prolongada
Cada seringa pré-cheia contém 96 mg de buprenorfina

Buvidal 128 mg solução injetável de libertação prolongada
Cada seringa pré-cheia contém 128 mg de buprenorfina

Buvidal 160 mg solução injetável de libertação prolongada
Cada seringa pré-cheia contém 160 mg de buprenorfina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável de libertação prolongada.
Líquido claro amarelado a amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de dependência de opiáceos, no contexto de um tratamento médico, social e psicológico. O tratamento destina-se a ser utilizado em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

A administração de Buvidal está restrita a profissionais de saúde. O tratamento deve ser iniciado e permanecer sob a supervisão de um médico com experiência na manutenção de terapêuticas de dependência de opioides. Devem ser tomadas precauções apropriadas, tais como a realização de consultas de seguimento do doente com monitorização clínica de acordo com as necessidades do doente, ao prescrever e administrar buprenorfina. Não é permitida a administração em casa ou a autoadministração do medicamento por parte dos doentes.

Precauções a ter antes do início do tratamento

Para evitar a precipitação dos sintomas de abstinência, deve iniciar-se o tratamento com Buvidal quando são evidentes sinais claros e objetivos de abstinência leve a moderada (ver secção 4.4). Deve averiguar-se quais os tipos de opiáceos utilizados (ou seja, opiáceos de ação prolongada ou curta), o tempo que decorreu desde a última utilização de opiáceos e o grau de dependência de opiáceos.

- Para os doentes que se encontram a utilizar heroína ou opiáceos de ação curta, a dose inicial de Buvidal não pode ser administrada até, pelo menos, 6 horas após a última utilização de opiáceos pelo doente.

- Para doentes que se encontram a receber metadona, a dose de metadona deve ser reduzida para um máximo de 30 mg/dia antes de se iniciar o tratamento com Buvidal, que não deve ser administrado até, pelo menos, 24 horas após o doente ter recebido uma dose de metadona. O Buvidal pode desencadear sintomas de abstinência em doentes dependentes de metadona.

Posologia

Início do tratamento em doentes que não estejam já a receber buprenorfina
Os doentes não previamente expostos à buprenorfina devem receber uma dose de buprenorfina 4 mg sublingual e devem ser observados durante uma hora antes da primeira administração semanal de Buvidal para confirmar a tolerância à buprenorfina.

A dose inicial recomendada de Buvidal é de 16 mg, com uma ou duas doses adicionais de 8 mg, com pelo menos um dia de intervalo, para uma dose alvo de 24 mg ou 32 mg durante a primeira semana de tratamento. A dose recomendada para a segunda semana de tratamento é a dose total administrada durante a semana de início.

O tratamento com Buvidal mensal pode ser iniciado após o início do tratamento com Buvidal semanal, de acordo com a conversão de dose na Tabela 1 e uma vez que os doentes tenham estabilizado num tratamento semanal (quatro semanas ou mais, conforme exequível).

Alteração de medicamentos de buprenorfina sublingual para Buvidal
Os doentes tratados com buprenorfina sublingual podem ser alterados diretamente para Buvidal semanal ou mensal, começando no dia seguinte após a última dose diária de tratamento com buprenorfina sublingual de acordo com as recomendações posológicas da Tabela 1. Recomenda-se uma monitorização mais atenta dos doentes durante o período de dosagem após a alteração.

Tabela 1. Doses diárias de tratamento com buprenorfina sublingual convencional e doses correspondentes recomendadas de Buvidal semanal e mensal

Dose de buprenorfina sublingual diária	**Dose de Buvidal semanal**	**Dose de Buvidal mensal**
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

Os doentes podem passar de buprenorfina sublingual 26-32 mg directamente para Buvidal mensal 160 mg com monitorização atenta durante o período de dosagem após a alteração.

A dose de buprenorfina em mg pode diferir entre os medicamentos sublinguais, o que deve ser considerado produto a produto. As propriedades farmacocinéticas do Buvidal são descritas na secção 5.2.

Tratamento de manutenção e ajustes posológicos
O Buvidal pode ser administrado semanalmente ou mensalmente. As doses podem ser aumentadas ou reduzidas e os doentes podem ser alternados entre os medicamentos semanais e mensais de acordo com as necessidades individuais do doente e o parecer clínico do médico responsável pelo tratamento conforme as recomendações da Tabela 1. Após a alteração, os doentes podem necessitar de monitorização mais atenta. A avaliação do tratamento a longo prazo baseia-se em dados de 48 semanas.

Posologia suplementar
Um máximo de uma dose suplementar de 8 mg de Buvidal pode ser administrada numa consulta não agendada entre doses semanais e mensais regulares, com base nas necessidades temporárias individuais do doente.

A dose máxima por semana para doentes que estejam num tratamento semanal com Buvidal é de 32 mg com uma dose adicional de 8 mg. A dose máxima, por mês, para doentes que estejam num tratamento mensal com Buvidal é de 160 mg.

Falha da dose
Para evitar a falha da dose, a dose semanal pode ser administrada até 2 dias antes ou depois do agendamento semanal, e a dose mensal pode ser administrada até 1 semana antes ou depois do agendamento mensal.

Se for esquecida uma dose, a dose seguinte deve ser administrada assim que for possível.

Objetivos do tratamento e descontinuação
Antes de iniciar o tratamento com Buvidal, os objetivos do tratamento devem ser acordados em conjunto com o doente. Se o tratamento com Buvidal for descontinuado, as suas características de libertação prolongada têm de ser consideradas e pode ser aconselhável reduzir gradualmente a dose para prevenir sintomas de abstinência (ver secção 4.4). Se o doente mudar para tratamento com buprenorfina sublingual, isto deve ser feito uma semana após a última dose semanal ou um mês após a última dose mensal de Buvidal de acordo com as recomendações da Tabela 1.

Populações especiais

Idosos
A eficácia e segurança de buprenorfina em doentes idosos com >65 anos não foram estabelecidas. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Em geral, a posologia recomendada para doentes idosos com função renal normal é a mesma que para doentes adultos mais jovens com função renal normal. No entanto, como os doentes idosos podem ter função renal/hepática diminuída, o ajuste de dose pode ser necessário (ver abaixo).

Compromisso hepático
A buprenorfina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (ver secção 5.2). A administração de buprenorfina é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Compromisso renal
Não é necessário alterar a dose de buprenorfina em doentes com compromisso renal. Recomenda-se precaução quando o fármaco for administrado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min.) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de buprenorfina em crianças e adolescentes com menos de 16 anos não foram estabelecidas (ver secção 4.4). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Buvidal destina-se apenas à administração subcutânea. Deve ser injetado lenta e completamente no tecido subcutâneo de diferentes áreas (nádega, coxa, abdómen ou parte superior do braço), desde que exista tecido subcutâneo suficiente. Cada área pode ter vários locais de injeção. Os locais de injeção devem ser alternados, tanto para as injeções semanais, como para as mensais. Deverá dar-se um mínimo de 8 semanas antes de injetar novamente num local de injeção utilizado anteriormente, para a dose semanal. Não existem dados clínicos que suportem a nova injeção da dose mensal no mesmo local. É pouco provável que se trate de uma preocupação de segurança. A decisão de nova injeção no mesmo local deverá também ser orientada pela decisão do clínico responsável no momento. A dose administrada deve ser uma injeção única e não dividida. A dose não pode ser administrada por via intravascular (intravenosa), intramuscular ou intradérmica (na pele) (ver secção 4.4). Para instruções acerca da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
Insuficiência respiratória grave
Compromisso hepático grave
Alcoolismo agudo ou *delirium tremens*

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Administração

Deve ter-se cuidado para evitar a injeção inadvertida de Buvidal. A dose não pode ser administrada por via intravascular (intravenosa), intramuscular ou intradérmica.

A administração intravascular, tal como a injeção intravenosa, apresenta um risco de lesão grave, pois o Buvidal forma uma massa sólida ao entrar em contacto com fluidos corporais, o que pode potencialmente causar lesão nos vasos sanguíneos, oclusão ou acontecimentos tromboembólicos.

Para minimizar o risco de utilização incorreto, abuso e desvio, devem ser tomadas precauções apropriadas ao prescrever e dispensar buprenorfina. Os profissionais de saúde devem administrar Buvidal diretamente ao doente. Não é permitida a administração em casa ou a autoadministração do medicamento por parte dos doentes. Qualquer tentativa de remover o depósito deve ser monitorizada durante todo o tratamento.

Propriedades da libertação prolongada

As propriedades de libertação prolongada do medicamento devem ser consideradas durante o tratamento, incluindo início e fim (ver secção 4.2). Em particular, os doentes com medicação concomitante e/ou comorbidades devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de toxicidade, sobredosagem ou suspensão causada por aumento ou diminuição dos níveis de buprenorfina (ver secções 4.5 e 5.2).

Depressão respiratória

Foram notificados alguns casos de morte devido a depressão respiratória em doentes tratados com buprenorfina, em particular quando utilizada em associação com benzodiazepinas (ver secção 4.5) ou quando a buprenorfina não foi administrada de acordo com as condições de prescrição. Foram também referidos casos de morte em associação com a administração concomitante de buprenorfina e de outras substâncias depressoras, como o álcool, gabapentinoides (como pregabalina e gabapentina) (ver secção 4.5) ou outros opiáceos.
A buprenorfina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência respiratória (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crónica, asma, *cor pulmonale*, diminuição da reserva respiratória, hipoxia, hipercapnia, depressão respiratória pré-existente ou cifoscoliose).

A buprenorfina pode causar casos de depressão respiratória grave, possivelmente fatais, se for acidental ou deliberadamente utilizada por crianças e indivíduos não dependentes de opiáceos.

Depressão do SNC

A buprenorfina pode causar sonolência, particularmente quando tomada juntamente com álcool ou depressores do sistema nervoso central, tais como, benzodiazepinas, tranquilizantes, sedativos, gabapentinoides ou hipnóticos (ver secções 4.5 e 4.7).

Tolerância e afeção por uso de opioides (abuso e dependência)
A buprenorfina é um agonista parcial do recetor mu-opiáceo, pelo que a sua administração crónica pode produzir dependência de opiáceos.

Poderá ocorrer tolerância, dependência física e psicológica e afeção por uso de opioides (*opioid use disorder*, OUD) após a administração repetida de opioides, tais como buprenorfina. O abuso ou a má utilização intencional de buprenorfina poderá resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolver OUD é maior em doentes com antecedentes pessoais ou familiares (pais ou irmãos) de afeção pelo uso de substâncias (incluindo afeção por consumo de álcool), em atuais consumidores de tabaco ou em doentes com antecedentes pessoais de outras perturbações de saúde mental (por exemplo, depressão grave, ansiedade e perturbações da personalidade).

Antes de iniciar o tratamento com buprenorfina e durante o tratamento, os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação devem ser acordados com o doente (ver secção 4.2).

Os doentes necessitarão de monitorização quanto a sinais de comportamento de procura compulsiva de drogas (por exemplo, pedidos de reabastecimento demasiado precoces). Isto inclui a revisão de opioides e fármacos psicoativos (como as benzodiazepinas) concomitantes. Para doentes com sinais e sintomas de OUD, deve ser considerada a consulta de um especialista em dependências.

Síndrome serotoninérgica

A administração concomitante de Buvidal e de outros agentes serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pode resultar em síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver secção 4.5). Caso o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos seja clinicamente justificado, aconselha-se a observação cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e o aumento da dose.
Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações no estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais. Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em função da gravidade dos sintomas.

Hepatite e acontecimentos hepáticos

Recomenda-se a realização de exames de situação basal da função hepática e a obtenção de documentação sobre hepatites virais antes de iniciar a terapêutica. Os doentes que sejam positivos para hepatites virais, que estejam a tomar determinada medicação concomitante (ver secção 4.5) e/ou tenham disfunções hepáticas, apresentam maior risco de desenvolvimento de lesões hepáticas aceleradas. Recomenda-se a monitorização regular da função hepática (ver secção 4.5).
Foram notificados casos de lesão hepática aguda em doentes dependentes de opiáceos, tanto em estudos clínicos, como em notificações de reações adversas pós-comercialização com medicamentos contendo buprenorfina. O espectro das alterações varia desde elevações assintomáticas transitórias das transaminases hepáticas aos casos de hepatite citolítica, insuficiência hepática, necrose hepática, síndrome hepato-renal, encefalopatia hepática e morte. Em muitos casos, a presença de anomalias das enzimas hepáticas preexistentes, doença genética, infeção pelo vírus da hepatite B ou hepatite C, o consumo abusivo de álcool, anorexia, a utilização concomitante de outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos e a utilização contínua de drogas injetáveis poderão ter um papel causal ou contributivo. Estes fatores subjacentes devem ser tidos em consideração antes da prescrição da buprenorfina e durante o tratamento. Em caso de suspeita de um acontecimento hepático, é necessário efetuar uma avaliação biológica e etiológica adicional. Dependendo das observações, o Buvidal pode ser descontinuado. Poderá ser necessária a monitorização além do período de tratamento semanal e mensal. Em caso de continuação do tratamento, deve proceder-se a uma rigorosa monitorização da função hepática.

Precipitação de síndrome de abstinência de opiáceos

Ao iniciar o tratamento com buprenorfina, é importante estar ciente do perfil agonista parcial da buprenorfina. Os medicamentos de buprenorfina causaram sintomas de abstinência em doentes dependentes de opiáceos quando administrados antes que os efeitos agonistas resultantes da recente utilização de opiáceos ou utilização indevida tenham diminuído. Para evitar a abstinência, deve ser efetuada a indução quando existirem sinais e sintomas objetivos de abstinência leve a moderada (ver secção 4.2).
A descontinuação do tratamento pode resultar numa síndrome de abstinência que pode ser retardada no início.

Compromisso hepático

A buprenorfina é amplamente metabolizada no fígado. Os doentes com compromisso hepático moderado devem ser monitorizados para os sinais e para os sintomas de abstinência de opiáceos, toxicidade e sobredosagem causados pelo aumento dos níveis de buprenorfina. A buprenorfina deve ser administrada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.2 e 5.2). A função hepática deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento. A utilização de buprenorfina está contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Os metabolitos de buprenorfina acumulam-se em doentes com insuficiência renal. Recomenda-se precaução quando o fármaco for administrado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min.) (ver secções 4.2 e 5.2).

Prolongamento QT

Recomenda-se precaução ao administrar Buvidal concomitantemente com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT e em doentes com história de síndrome do QT longo ou outros fatores de risco para prolongamento do intervalo QT.

Gestão da dor aguda

Para o tratamento da dor aguda durante a utilização continuada de Buvidal, pode ser necessária uma combinação de uso de opiáceos com alta afinidade para o recetor de mu-opiáceos (por exemplo, fentanil), analgésicos não opiáceos e anestesia regional. A titulação de medicamentos analgésicos de opiáceos orais ou intravenosos de ação curta (morfina de libertação imediata, oxicodona ou fentanil) para o efeito analgésico desejado em doentes tratados com Buvidal pode exigir doses mais altas. Os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de buprenorfina em crianças com menos de 16 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 4.2). Devido à existência de dados limitados em adolescentes (com 16 ou 17 anos de idade), os doentes pertencentes a esta faixa etária devem ser atentamente monitorizados durante o tratamento.

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono
Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de uma forma dependente da dose. Em doentes que apresentam ACS, considere reduzir a dose total de opioides.

Efeitos de classe

Os opiáceos podem causar hipotensão ortostática.

Os opiáceos podem aumentar a pressão do líquido cefalorraquidiano, o que, por sua vez, pode causar convulsões. Por isso, os opiáceos devem ser utilizados com precaução em doentes com ferimentos na cabeça, lesões intracranianas, vítimas de outras circunstâncias que possam ter provocado o aumento da pressão cefalorraquidiana ou com historial de convulsões.

Os opiáceos devem ser usados com precaução em doentes com hipotensão, hipertrofia da próstata ou estenose uretral.

A miose induzida por opiáceos, as alterações no nível de consciência ou as alterações na perceção da dor que ocorrem como sintoma de uma doença, podem interferir na avaliação do doente ou dificultar o diagnóstico ou a evolução clínica de uma doença concomitante.

Os opiáceos devem ser usados com precaução em doentes com mixedema, hipotiroidismo ou insuficiência córtico-suprarrenal (por exemplo, doença de Addison).

Foi demonstrado que os opiáceos aumentam a pressão intracoledoquiana, devendo ser usados com precaução em doentes com disfunção do trato biliar.

Látex

Não é utilizada nenhuma borracha natural ou látex na formulação da proteção da agulha. No entanto, a presença de vestígios insignificantes não pode ser excluída e, portanto, existe um risco potencial de reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex, que não pode ser completamente excluído.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Buvidal.

A buprenorfina deve ser utilizada com precaução quando administrada concomitantemente com:

- naltrexona e nalmefeno: estes são antagonistas opiáceos que podem bloquear os efeitos farmacológicos da buprenorfina. Para doentes dependentes de opiáceos que recebem atualmente tratamento com buprenorfina, a naltrexona pode precipitar um início súbito de sintomas prolongados e intensos de abstinência de opiáceos. Para os doentes atualmente a receber tratamento com naltrexona, os efeitos terapêuticos pretendidos da administração de buprenorfina podem ser bloqueados pela naltrexona.
- bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool, visto que o álcool potencia o efeito sedativo da buprenorfina (ver secção 4.7).
- benzodiazepinas: esta associação pode provocar morte por depressão respiratória de etiologia central. Deverá, portanto, monitorizar-se atentamente as doses e evitar esta associação nos casos em que existe risco de consumo incorreto. Os doentes deverão ser avisados de que é extremamente perigoso autoadministrar benzodiazepinas não prescritas enquanto estiverem a tomar este medicamento e deverão ser aconselhados a utilizar benzodiazepinas concomitantemente com este medicamento apenas quando instruídos pelo seu médico (ver secção 4.4).
- gabapentinoides: O uso concomitante de Buvidal com gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte. Deverá, portanto, monitorizar-se atentamente as doses e evitar esta associação nos casos em que existe risco de consumo incorreto. Os doentes devem ser aconselhados a utilizar gabapentinoides concomitantemente com este medicamento apenas conforme indicado pelo seu médico (ver secção 4.4).
- medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN)

ou antidepressivos tricíclicos, pois o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, é acrescido (ver secção 4.4).

- outros depressores do sistema nervoso central: outros derivados dos opiáceos (p. ex., metadona, analgésicos e antitússicos), alguns antidepressivos, antagonistas dos recetores H_1 sedativos, barbitúricos, ansiolíticos, com exceção das benzodiazepinas, antipsicóticos, clonidina e outras substâncias relacionadas. Estas combinações aumentam a depressão do sistema nervoso central. A redução do nível de alerta pode tornar perigosa a condução de veículos e a utilização de máquinas (ver secção 4.7).
- analgésicos opiáceos: a analgesia adequada pode ser difícil de alcançar ao administrar um agonista opiáceo total em doentes a receber buprenorfina. A possibilidade de ocorrer uma sobredosagem também existe com um agonista total, especialmente se se tentar controlar os efeitos do agonista parcial da buprenorfina ou se os níveis de buprenorfina no plasma estiverem a diminuir (ver secção 4.4).
- a buprenorfina é metabolizada na norbuprenorfina principalmente pelo CYP3A4. A interação com indutores ou inibidores administrados concomitantemente foi estabelecida em estudos utilizando buprenorfina transmucosa e transdérmica.A buprenorfina é também metabolizada em buprenorfina-3β-glucuronido pelo UGT1A1.
    - Os inibidores da CYP3A4 poderão inibir o metabolismo da buprenorfina, resultando numa $C_{máx}$ aumentada e AUC da buprenorfina e norbuprenorfina. O Buvidal evita efeitos de primeira passagem e espera-se que os inibidores da CYP3A4 (por exemplo, inibidores da protease como ritonavir, nelfinavir ou indinavir, ou antifúngicos azólicos tais como cetoconazol ou itraconazol, ou antibióticos macrólidos) tenham menos efeitos no metabolismo da buprenorfina quando administrados concomitantemente com Buvidal em comparação quando administrados concomitantemente com buprenorfina sublingual. Ao mudar de buprenorfina sublingual para Buvidal, os doentes podem necessitar de monitorização para garantir que os níveis de buprenorfina no plasma são adequados. Os doentes que já tomam Buvidal e que iniciam o tratamento com inibidores da CYP3A4 devem ser tratados com Buvidal semanalmente e monitorizados quanto a sinais e sintomas de sobretratamento. Por outro lado, se um doente que é tratado concomitantemente com Buvidal e um inibidor da CYP3A4 interromper o tratamento com o inibidor da CYP3A4, o doente deve ser monitorizado quanto a sintomas de abstinência (ver secção 4.4).
    - Os indutores da CYP3A4 poderão induzir o metabolismo da buprenorfina, resultando em níveis diminuídos de buprenorfina. O Buvidal evita os efeitos de primeira passagem e espera-se que os indutores da CYP3A4 (por exemplo, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína ou rifampicina) tenham menos efeitos no metabolismo da buprenorfina quando administrados concomitantemente com Buvidal em comparação quando administrados concomitantemente com buprenorfina sublingual. Ao mudar de buprenorfina sublingual para Buvidal, os doentes podem necessitar de monitorização para garantir que os níveis de buprenorfina no plasma são adequados. Os doentes que já tomam Buvidal e que iniciam o tratamento com indutores da CYP3A4 devem ser tratados com Buvidal semanalmente e monitorizados quanto a sinais e sintomas de abstinência. Por outro lado, se um doente que é tratado concomitantemente com Buvidal e um indutor da CYP3A4 interromper o tratamento com o indutor da CYP3A4, o doente deve ser monitorizado quanto a sintomas de sobretratamento.
    - Os inibidores da UGT1A1 poderão afetar a exposição sistémica da buprenorfina.
- inibidores da monoamina oxidase (IMAO): possível exacerbação dos efeitos dos opiáceos, com base na experiência com morfina.
- a administração concomitante de buprenorfina com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, relaxantes musculares, medicamentos antiparkinsónicos) pode resultar num aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de buprenorfina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A buprenorfina apenas deverá ser administrada durante a gravidez, se o potencial benefício for superior ao potencial risco para o feto.

No final da gravidez, a buprenorfina pode induzir depressão respiratória no bebé recém-nascido mesmo após um curto período de administração. A administração prolongada durante os últimos três meses da gravidez pode provocar uma síndrome de abstinência neonatal (por exemplo, hipertonia, tremor neonatal, agitação neonatal, mioclonia ou convulsões). A síndrome prolonga-se geralmente durante várias horas até a vários dias após o nascimento.

Devido à longa semivida da buprenorfina, deve considerar-se a monitorização neonatal durante vários dias após o nascimento, para prevenir o risco de depressão respiratória ou síndrome de abstinência neonatal.

Amamentação

A buprenorfina e os seus metabolitos são excretados no leite humano e o Buvidal deve ser utilizado com precaução durante a amamentação.

Fertilidade

A quantidade de dados sobre os efeitos da buprenorfina na fertilidade humana é limitada ou inexistente.
Não foi observado um efeito da buprenorfina na fertilidade em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da buprenorfina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados quando administrada em doentes dependentes de opiáceos. A buprenorfina pode causar sonolência, tonturas ou dificuldade de raciocínio, particularmente durante a indução do tratamento e o ajuste posológico. Quando utilizado em conjunto com álcool ou depressores do sistema nervoso central, é provável que o seu efeito seja mais pronunciado (ver secções 4.4. e 4.5).

Recomenda-se que o doente tome precauções para não conduzir ou utilizar máquinas perigosas enquanto estiver a tomar este medicamento, até que se saiba de que forma é afetado por ele. Deverão ser dadas recomendações individualizadas pelo profissional de saúde que o estiver a tratar.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas para a buprenorfina são dor de cabeça, náuseas, hiperidrose, insónias, síndrome de abstinência de medicamentos e dor.

Tabela de resumo das reações adversas

A Tabela 2 apresenta as reações adversas notificadas para a buprenorfina, incluindo Buvidal. Os seguintes termos e frequências são aplicados: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100) e de frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas listadas pelo sistema de classes de órgãos				
Classes de sistema de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Desconhecida**
Infecções e infestações		Infeção Gripe Faringite Rinite	Celulite no local da injeção	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Linfadenopatia		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónias	Ansiedade Agitação Depressão Hostilidade Nervosismo Pensamento anormal Paranoia Dependência médica		Alucinações Humor eufórico
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Sonolência Tonturas Enxaqueca Parestesia Síncope Tremores Hipertonia Perturbações na fala		
Afeções oculares		Perturbação lacrimal Midríase Miose		
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigem	
Cardiopatias		Palpitações		
Vasculopatias		Vasodilatação Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse Dispneia Bocejo Asma Bronquite		
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Obstipação Vómitos Dor abdominal Flatulência Dispepsia Boca seca Diarreia Doença gastrointestinal		
Afeções hepatobiliares			Alanina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Enzimas hepáticas aumentadas	

Tabela 2. Reações adversas listadas pelo sistema de classes de órgãos				
Classes de sistema de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Desconhecida**
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea Prurido Urticária	Erupção macular	Eritema
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia Dorsalgia Mialgia Espasmos musculares Dores no pescoço Dores ósseas		
Doenças renais e urinárias				Retenção urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Dismenorreia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hiperidrose Síndrome de abstinência do fármaco Dor	Dor no local da injeção Prurido no local da injeção Eritema no local da injeção Inchaço no local da injeção Reação no local de injeção Indução do local da injeção Massa do local da injeção Edema periférico Astenia Mal-estar Pirexia Arrepios Síndrome de abstinência neonatal Dor no peito	Inflamação do local da injeção Contusões do local da injeção Urticária do local da injeção	Abcesso no local da injeção Ulceração no local da injeção Necrose no local da injeção
Exames complementares de diagnóstico		Testes de função hepática anormais		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Tontura relacionada com intervenção	

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

No ensaio de eficácia de fase 3, em dupla ocultação, foram observadas reações adversas relacionadas com o local da injeção em 36 (16,9%) dos 213 doentes (5% das injeções administradas) no grupo de tratamento com Buvidal. As reações adversas mais frequentes foram dor no local da injeção (8,9%), prurido no local da injeção (6,1%) e eritema no local da injeção (4,7%). As reações no local da injeção foram todas de intensidade ligeira ou moderada e a maioria dos acontecimentos foi transitória.

Durante a utilização pós-comercialização, foram notificadas reações adversas com Buvidal relacionadas com o local da injeção como abcesso, ulceração e necrose.

Toxicodependência

O uso repetido de buprenorfina pode levar à toxicodependência, mesmo em doses terapêuticas. O risco de toxicodependência pode variar dependendo dos fatores de risco individuais do doente, da posologia e da duração do tratamento com opiáceos (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

O sintoma principal que requer intervenção em caso de sobredosagem com buprenorfina é a depressão respiratória, resultante da depressão do sistema nervoso central, que poderá dar origem a paragem respiratória e morte. Os sintomas preliminares de sobredosagem também podem incluir igualmente transpiração excessiva, sonolência, ambliopia, miose, hipotensão, náuseas, vómitos e/ou perturbações da fala.

Tratamento

Devem ser instituídas medidas de cuidados gerais, incluindo uma monitorização rigorosa do estado cardíaco e respiratório do doente. Deve ser promovido o tratamento sintomático da depressão respiratória na sequência da implementação de medidas de cuidados intensivos convencionais. Deve assegurar-se a permeabilidade das vias respiratórias ou a existência de ventilação assistida ou controlada. O doente deve ser transferido para um local que disponha de equipamento completo de reanimação. Se o doente vomitar, devem tomar-se precauções para evitar a aspiração do vómito. Recomenda-se a utilização de um antagonista opiáceo (por exempleo, naloxona) apesar do efeito modesto que este possa exercer na reversão dos sintomas respiratórios da buprenorfina, comparativamente aos seus efeitos sobre os agonistas opiáceos totais.

A longa ação prolongada da buprenorfina e a libertação prolongada de Buvidal devem ser tidas em consideração ao determinar o período de tratamento necessário para reverter os efeitos de uma sobredosagem (ver secção 4.4). A naloxona pode ser eliminada mais rapidamente do que a buprenorfina, permitindo o reaparecimento dos sintomas de sobredosagem de buprenorfina previamente controlados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos do sistema nervoso, medicamentos usados na dependência de opiáceos, código ATC: N07BC01

Mecanismo de ação

A buprenorfina é um agonista/antagonista parcial opiáceo que se liga aos recetores opiáceos μ (mu) e κ (kappa) do cérebro. A sua atividade no tratamento de manutenção opiáceo é atribuída às suas propriedades lentamente reversíveis face aos recetores opiáceos μ, que poderão minimizar, durante um período prolongado, a necessidade de opiáceos ilícitos para doentes com dependência de opiáceos.

Os efeitos "ceiling" dos agonistas opiáceos foram observados durante os estudos de farmacologia clínica em indivíduos dependentes de opiáceos.

Eficácia clínica

A eficácia e a segurança de Buvidal no tratamento da dependência de opiáceos foram estabelecidas num estudo piloto de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com dupla simulação, de controlo ativo, de dose flexível em doentes com dependência de opiáceos moderada a grave. Neste estudo, 428 doentes foram aleatorizados para um dos dois grupos de tratamento. Os doentes do grupo Buvidal (n = 213) receberam injeções semanais (16 mg a 32 mg) durante as primeiras 12 semanas seguidas de injeções mensais (64 mg a 160 mg) durante as últimas 12 semanas, mais doses diárias de comprimidos de placebo sublingual durante o período completo de tratamento. Os doentes do grupo sublingual buprenorfina/naloxona (n = 215) receberam injeções semanais de placebo durante as primeiras 12 semanas e injeções de placebo mensais durante as últimas 12 semanas, mais comprimidos sublinguais diários de buprenorfina/naloxona durante o período de tratamento completo (8 mg a 24 mg durante as primeiras 12 semanas e 8 mg a 32 mg durante as últimas 12 semanas). Durante as 12 semanas com injeções mensais, os doentes em ambos os grupos podiam receber uma dose adicional de Buvidal 8 mg semanalmente por mês, se necessário. Os doentes compareceram a 12 consultas semanais durante as primeiras 12 semanas e 6 consultas durante as últimas 12 semanas (3 consultas mensais programadas e 3 consultas aleatórias de toxicológica da urina). Em cada consulta, foram avaliadas as medidas de eficácia e segurança.
Dos 428 doentes aleatorizados, 69,0% (147/213) dos doentes no grupo de tratamento Buvidal e 72,6% (156/215) dos doentes no grupo de tratamento com buprenorfina/naloxona sublingual completaram o período de tratamento de 24 semanas.
O estudo atingiu o endpoint primário de não-inferioridade na percentagem média de amostras de urina negativas para opiáceos ilícitos durante as semanas de tratamento 1 a 24 para o grupo Buvidal em comparação com o grupo buprenorfina/naloxona sublingual (Tabela 3). A superioridade de Buvidal versus buprenorfina/naloxona sublingual foi atingida (ordem de teste pré-especificada) para a função de distribuição cumulativa (FDC) de endpoint secundário para a percentagem de amostras de urina negativas para opiáceos durante as semanas de tratamento 4 a 24 (Tabela 3).

Tabela 3. Variáveis de eficácia num estudo piloto de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, em dupla simulação, de controlo ativo e de dose flexível em doentes com dependência opiácea moderada a grave

Variável de eficácia	Estatística	Buvidal	BPN/NX SL	Diferença de tratamento (%)[a] (IC 95%)	Valor de p
Percentagem de amostras de urina negativas para opiáceos ilícitos	N	213	215		
	Média MQ (%) (EP)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	IC 95%	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
FDC de percentagem de amostras de urina negativas para opiáceos ilícitos durante as semanas 4-24	N	213	215		
	Mediana	26,7	6,7	-	0,008[b]

FDC = função de distribuição cumulativa, IC = intervalo de confiança, MQ = mínimos quadrados; EP = erro padrão, BPN/NX SL = buprenorfina/naloxona sublingual
[a] Diferença = Buvidal - BPN/NX SL.
[b] O valor de p foi para superioridade

Foi realizado um estudo de segurança de fase 3, de longo prazo em regime aberto, com posologia flexível de Buvidal semanal e mensal durante 48 semanas. O estudo incluiu um total de 227 doentes com dependência de opiáceos moderada a grave, dos quais 190 doentes foram alterados de buprenorfina sublingual (com ou sem naloxona) e 37 doentes eram novos no tratamento com buprenorfina. Durante o período de tratamento de 48 semanas, os doentes puderam fazer a transição entre injeções semanais e mensais com Buvidal e entre doses (8 mg a 32 mg semanalmente Buvidal e 64 mg a 160 mg mensalmente Buvidal) de acordo com o parecer clínico do médico.

Para doentes que mudaram de buprenorfina sublingual, a percentagem de doentes com amostras de urina negativas para opiáceos ilícitos foi de 78,8% no início do estudo e de 84,0% no final do período de tratamento de 48 semanas. Para os doentes recém-tratados, a percentagem de doentes com amostras de urina negativas para opiáceos ilícitos foi de 0,0% na situação basal e de 63,0% no final do período de tratamento de 48 semanas. No total, 156 doentes (68,7%) completaram o período de tratamento de 48 semanas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Buvidal mensal

Absorção

Após a injeção, a concentração plasmática de buprenorfina aumenta com uma $t_{máx}$ mediana de 6-10 horas. Buvidal tem biodisponibilidade absoluta completa. A exposição no estado estacionário é alcançada na quarta dose mensal.

São observados aumentos proporcionais à dose na exposição geral no intervalo de dose de 64 mg a 160 mg.

Distribuição

O volume aparente de distribuição da buprenorfina é de aproximadamente 1900 l. A buprenorfina é aproximadamente 96% ligada às proteínas, principalmente às globulinas alfa e beta.

Biotransformação e eliminação

A buprenorfina é metabolizada oxidativamente por 14-N-desalquilação em N-desalquil-buprenorfina (também conhecida como norbuprenorfina) via citocromo P450 CYP3A4 e por glucuroconjungação da molécula parental e do metabolito desalquilado. A norbuprenorfina é um agonista μ-opiáceo com fraca atividade intrínseca.

A administração subcutânea de Buvidal resulta em concentrações plasmáticas do metabolito norbuprenorfina significativamente mais baixas em comparação com a administração de buprenorfina sublingual, devido a evitar o metabolismo de primeira passagem.

A eliminação da buprenorfina de Buvidal é limitada pela taxa de libertação, com uma semivida terminal que varia de 19 a 25 dias.

A buprenorfina é eliminada principalmente nas fezes por excreção biliar dos metabolitos glucuroconjugados (70%), sendo a restante fração eliminada na urina. A depuração total da buprenorfina é de aproximadamente 68 l/h.

Populações especiais

Idosos
Não se dispõe de dados farmacocinéticos em doentes idosos (> 65 anos).

Compromisso renal
A eliminação renal desempenha um papel relativamente pequeno (≈ 30%) na depuração global da buprenorfina. Não é necessário alterar a dose com base na função renal, mas recomenda-se precaução quando o fármaco é administrado em indivíduos com compromisso renal grave (ver secção 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
A tabela 4 resume os resultados de um estudo clínico no qual a exposição à buprenorfina foi determinada após administração de um comprimido sublingual de buprenorfina/naloxona 2,0/0,5 mg em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diferentes graus de compromisso hepático.

Tabela 4.	**Efeito do compromisso hepático (alteração em relação a indivíduos saudáveis) nos parâmetros farmacocinéticos da buprenorfina após administração de buprenorfina/naloxona sublingual (2,0/0,5 mg) em indivíduos saudáveis e em indivíduos com graus variados de compromisso hepático**		
Parâmetro farmacocinético	**Compromisso hepático ligeiro** **(Child-Pugh Classe A) (n=9)**	**Compromisso hepático moderado** **(Child-Pugh Classe B) (n=8)**	**Compromisso hepático grave** **(Child-Pugh Classe C) (n=8)**
Buprenorfina			
$C_{máx}$	Aumento de 1,2 vezes	Aumento de 1,1 vezes	Aumento de 1,7 vezes
$AUC_{Última}$	Semelhante ao controlo	Aumento de 1,6 vezes	Aumento de 2,8 vezes

Globalmente, a exposição plasmática de buprenorfina aumentou aproximadamente 3 vezes em indivíduos com função hepática gravemente comprometida (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

População pediátrica
Não estão disponíveis dados pediátricos de farmacocinética (idade inferior a 18 anos). Dados simulados de exposição à buprenorfina em adolescentes com 16 anos de idade mostraram $C_{máx}$ e AUC mais baixas, comparativamente com os valores observados em adultos para Buvidal em regime semanal e mensal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda da buprenorfina foi determinada em ratinhos e ratos após administração oral e parentérica (intravenosa, intraperitoneal). Os efeitos indesejáveis basearam-se na atividade farmacológica conhecida da buprenorfina.

A buprenorfina mostrou baixas toxicidades tecidulares e bioquímicas quando beagles receberam doses por via subcutânea durante um mês, macacos rhesus por via oral durante um mês e ratos e babuínos por via intramuscular durante seis meses.

Estudos de toxicidade teratológica e reprodutiva em ratos e coelhos por administração intramuscular concluíram que a buprenorfina não é embriotóxica ou teratogénica e não tem efeitos marcantes no potencial de desmame. Em ratos não houve efeitos adversos na fertilidade da função reprodutiva geral. Estudos de toxicidade crónica no rato e no cão de veículo usado para Buvidal não revelaram riscos especiais para os seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfatidilcolina de soja
Dioleato de glicerol
N-metilpirrolidona

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não refrigerar ou congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma seringa pré-cheia de 1 ml (vidro, Tipo I) com tampão de êmbolo (borracha de bromobutilo revestida com fluoropolímero) com agulha (½ pol., calibre 23, 12 mm) e proteção de agulha (borracha de estireno butadieno). A seringa pré-cheia é fabricada num dispositivo de segurança para prevenção de picadas de seringas pós-injeção. O protetor de agulha da seringa de segurança pode conter látex de borracha.

Tamanhos da embalagem:

A embalagem contém 1 seringa pré-cheia com tampão, agulha, protetor de agulha, dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Informação importante

- A administração deve ser feita no tecido subcutâneo
- A administração intravascular, intramuscular e intradérmica tem de ser evitada.
- Não deve ser utilizado se a seringa de segurança estiver partida ou a embalagem estiver danificada.
- O protetor de agulha da seringa pode conter látex de borracha que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.
- Manuseie a seringa de segurança com cuidado para evitar uma picada de agulha. A seringa de segurança inclui um dispositivo de segurança de proteção de agulha que será ativado no fim da injeção. Não retire a tampa da seringa de segurança até estar pronto para injetar. Uma vez sem tampa, nunca tente recolocar a tampa na agulha.
- Descarte a seringa de segurança utilizada imediatamente após a utilização. Não reutilize a seringa de segurança.

Para obter instruções completas de utilização, consulte o folheto informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Buvidal solução injetável de libertação prolongada (mensal)
EU/1/18/1336/005 [64 mg buprenorfina/0,18 ml]
EU/1/18/1336/006 [96 mg buprenorfina/0,27 ml]
EU/1/18/1336/007 [128 mg buprenorfina/0,36 ml]
EU/1/18/1336/009 [160 mg buprenorfina/0.45 mL]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2018
Data da última renovação: 26 de julho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL/RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RESPEITANTES À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL/RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote
Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
Limhamn
216 13
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de riscos (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA
Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buvidal 8 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 8 mg de buprenorfina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfatidilcolina de soja, dioleato de glicerol, etanol anidro

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
APENAS para via subcutânea
Uma vez por semana
Apenas para utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1336/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Buvidal 8 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

8 mg / 0,16 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA
Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buvidal 16 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 16 mg de buprenorfina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfatidilcolina de soja, dioleato de glicerol, etanol anidro

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
APENAS para via subcutânea
Apenas para utilização única
Uma vez por semana

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1336/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Buvidal 16 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

16 mg / 0,32 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA
Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buvidal 24 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 24 mg de buprenorfina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfatidilcolina de soja, dioleato de glicerol, etanol anidro

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
APENAS para via subcutânea
Apenas para utilização única
Uma vez por semana

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1336/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Buvidal 24 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

24 mg / 0,48 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA
Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buvidal 32 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 32 mg de buprenorfina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfatidilcolina de soja, dioleato de glicerol, etanol anidro

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
APENAS para via subcutânea
Apenas para utilização única
Uma vez por semana

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1336/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Buvidal 32 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

32 mg / 0,64 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA
Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buvidal 64 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 64 mg de buprenorfina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfatidilcolina de soja, dioleato de glicerol, N-metilpirrolidona

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
APENAS para via subcutânea
Apenas para utilização única
Uma vez por mês

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1336/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Buvidal 64 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

64 mg / 0,18 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA
Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buvidal 96 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 96 mg de buprenorfina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfatidilcolina de soja, dioleato de glicerol, N-metilpirrolidona

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
APENAS para via subcutânea
Apenas para utilização única
Uma vez por mês

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1336/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Buvidal 96 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

96 mg / 0,27 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA
Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buvidal 128 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 128 mg de buprenorfina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfatidilcolina de soja, dioleato de glicerol, N-metilpirrolidona

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
APENAS para via subcutânea
Apenas para utilização única
Uma vez por mês

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1336/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Buvidal 128 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

128 mg / 0,36 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR
Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buvidal 160 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 160 mg de buprenorfina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfatidilcolina de soja, dioleato de glicerol, N-metilpirrolidona

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável de libertação prolongada
1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
APENAS para via subcutânea
Apenas para utilização única
Uma vez por mês

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1336/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Buvidal 160 mg solução injetável de libertação prolongada
buprenorfina
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

160 mg / 0,45 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Buvidal 8 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 16 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 24 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 32 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 64 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 96 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 128 mg solução injetável de libertação prolongada
Buvidal 160 mg solução injetável de libertação prolongada

buprenorfina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Buvidal e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Buvidal
3. Como é administrado Buvidal
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Buvidal
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Buvidal e para que é utilizado

Buvidal contém a substância ativa buprenorfina, que é um tipo de medicamento opiáceo. É utilizado para tratar a dependência de opiáceos em doentes que também recebem apoio médico, social e psicológico.
Buvidal destina-se a adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos.

2. O que precisa de saber antes de receber Buvidal

Não utilize Buvidal
- se tem alergia à buprenorfina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem problemas respiratórios graves
- se tem problemas graves no fígado
- se está intoxicado(a) com álcool ou se tem tremores, suores, ansiedade, confusão ou alucinações causadas pelo álcool.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de utilizar Buvidal, se tiver:
- asma ou outros problemas respiratórios
- qualquer doença do fígado, como hepatite
- compromisso renal grave
- determinadas doenças do ritmo cardíaco (síndrome do QT longo ou intervalo QT prolongado)
- pressão arterial baixa
- sofreu recentemente uma lesão na cabeça ou doença cerebral
- uma doença urinária (especialmente ligada ao aumento da próstata nos homens)

- problemas de tiróide
- uma doença adrenocortical (por exemplo, doença de Addison)
- problemas na vesícula biliar
- depressão ou outras patologias que são tratadas com antidepressivos.
  A utilização destes medicamentos juntamente com Buvidal pode causar síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver «Outros medicamentos e Buvidal»)
- se alguma vez teve uma reação alérgica ao látex.

Informações importantes a saber

- **Problemas respiratórios:** algumas pessoas morreram devido a uma respiração muito lenta ou superficial causada pela administração de buprenorfina com outros depressores do sistema nervoso central (substâncias que reduzem alguma atividade cerebral), como benzodiazepinas, álcool ou outros opiáceos.
- **Sonolência:** este medicamento pode causar sonolência, especialmente quando utilizado com álcool ou outros depressores do sistema nervoso central (substâncias que reduzem a atividade cerebral), como benzodiazepinas, outros medicamentos que reduzem a ansiedade ou causam sonolência, pregabalina ou gabapentina.
- **Dependência:** este medicamento pode causar dependência.
- **Lesões no fígado:** podem ocorrer lesões no fígado com a buprenorfina, especialmente se for utilizada de forma incorreta. Isto também pode ocorrer devido a infeções virais (hepatite C crónica), abuso de álcool, anorexia (distúrbio alimentar) ou pela utilização de outros medicamentos com a capacidade de causarem lesões no fígado. O seu médico pode pedir-lhe para realizar análises sanguíneas regulares para verificar o seu fígado. Informe o seu médico se tiver quaisquer problemas no fígado antes de iniciar o tratamento com Buvidal.
- **Sintomas de abstinência:** este medicamento pode causar sintomas de abstinência se o tomar menos de 6 horas após utilizar um opiáceo de ação curta (por exemplo, morfina, heroína) ou menos de 24 horas depois de utilizar um opiáceo de ação prolongada, como a metadona.
- **Pressão arterial:** este medicamento pode provocar uma redução súbita da pressão arterial, causando sensação de tonturas caso se levante com demasiada rapidez, partindo da posição de sentado ou deitado.
- **Diagnóstico de condições médicas não relacionadas:** este medicamento pode ocultar a dor e dificultar o diagnóstico de algumas doenças. Não se esqueça de informar o seu médico de que está a ser tratado com este medicamento.
- **Perturbações respiratórias relacionadas com o sono**: Buvidal pode causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono tais como apneia do sono (interrupções da respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (baixo nível de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir interrupções da respiração durante o sono, despertares nocturnos devidos a falta de ar, dificuldades em manter o sono ou sonolência excessiva durante o dia. Se você ou outra pessoa observarem estes sintomas, contacte o seu médico. Uma redução de dose pode ser considerada pelo seu médico.

Tolerância, dependência e adição

Este medicamento contém buprenorfina, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de opioides pode resultar numa menor eficácia do medicamento (fica habituado ao medicamento, o que é conhecido como tolerância). O uso repetido de buprenorfina pode também resultar em dependência, abuso e adição, o que poderá resultar numa sobredosagem potencialmente fatal.

A dependência ou adição pode fazer com que sinta que já não controla a quantidade de medicamento que precisa de tomar ou a frequência com que precisa de o tomar.

O risco de se tornar dependente ou viciado varia de pessoa para pessoa. Pode ter um maior risco de dependência ou adição de buprenorfina se:

- Você ou alguém da sua família alguma vez já abusou ou foi dependente de álcool, medicamentos sujeitos a receita médica ou drogas ilegais (“adição”).
- É fumador.

- Alguma vez teve problemas com o seu humor (depressão, ansiedade ou perturbação da personalidade) ou foi tratado/a por um psiquiatra para outras doenças mentais.

Se notar algum dos seguintes sinais enquanto toma buprenorfina, pode ser um sinal de que se tornou dependente ou viciado:
– Necessita de tomar o medicamento durante mais tempo do que o aconselhado pelo seu médico
– Necessita de tomar mais do que a dose recomendada
– Está a utilizar o medicamento por razões diferentes das prescritas, por exemplo, "manter a calma" ou "ajudar a dormir"
– Fez tentativas repetidas e infrutíferas para deixar de tomar ou controlar a utilização do medicamento
– Quando para de tomar o medicamento não se sente bem e sente-se melhor quando volta a tomar o medicamento ("efeitos de abstinência")

Se notar algum destes sintomas, fale com o seu médico para discutir a melhor via de tratamento para si, incluindo quando é apropriado parar e como parar em segurança (Ver secção 3, Se parar de tomar Buvidal).

Crianças e adolescentes
Buvidal não deve ser usado em crianças com menos de 16 anos de idade. Será acompanhado mais atentamente pelo seu médico se for adolescente (16-17 anos).

Outros medicamentos e Buvidal
Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.
Alguns medicamentos podem aumentar os efeitos secundários de Buvidal e podem causar reações muito graves.

É especialmente importante que informe o seu médico se estiver a tomar:
- **Benzodiazepinas** (utilizadas para tratar ansiedade ou distúrbios do sono). Tomar demasiada quantidade de uma benzodiazepina juntamente com Buvidal pode causar a morte porque ambos os medicamentos podem causar respiração muito lenta e superficial (depressão respiratória). Se necessitar de uma benzodiazepina, o seu médico irá prescrever a dose correta.
- **Gabapentinoides (gabapentina ou pregabalina)** (utilizados para tratar a epilepsia ou a dor neuropática). Tomar demasiada quantidade de um gabapentinoide pode causar a morte porque ambos os medicamentos podem causar respiração muito lenta e superficial (depressão respiratória). Deve utilizar a dose que o seu médico lhe prescreveu.
- **Álcool ou medicamentos que contenham álcool**. O álcool pode agravar o efeito sedativo deste medicamento.
- **Outros medicamentos que possam causar sonolência** utilizados para tratar condições como ansiedade, insónias, convulsões (ataques) e dor. Estes medicamentos, quando tomados em conjunto com Buvidal, podem reduzir alguma atividade cerebral e reduzir o estado de alerta e o modo como conduzirá e utilizará as máquinas.
  Exemplos de medicamentos que podem fazer sentir-se sonolento ou menos alerta incluem:
  - outros opiáceos como metadona, alguns analgésicos e antitússicos. Estes medicamentos podem também aumentar o risco de sobredosagem com opiáceos
  - antidepressivos (utilizados para tratar a depressão)
  - anti-histamínicos sedativos (utilizados para tratar reações alérgicas)
  - barbitúricos (utilizados para causar sono ou sedação)
  - certos ansiolíticos (utilizados para tratar distúrbios de ansiedade)
  - antipsicóticos (utilizados para tratar perturbações do foro psiquiátrico, como esquizofrenia)
  - clonidina (utilizada para tratar a hipertensão).
- **Analgésicos opiáceos**. Estes medicamentos podem não funcionar adequadamente quando tomados em conjunto com Buvidal e podem aumentar o risco de sobredosagem.
- **Naltrexona e nalmefeno** (utilizados para tratar distúrbios aditivos), pois podem impedir que o Buvidal funcione adequadamente. Não deve tomá-los ao mesmo tempo que este medicamento.

- **Alguns antirretrovirais** (utilizados para tratar a infeção pelo VIH), como ritonavir, nelfinavir ou indinavir, pois podem potenciar os efeitos deste medicamento.
- **Alguns medicamentos antifúngicos** (utilizados para tratar infeções fúngicas), como o cetoconazol, itraconazol pois podem aumentar os efeitos deste medicamento.
- **Antibióticos macrolídeos** (utilizados para tratar infeções bacterianas), como claritromicina e eritromicina, pois podem aumentar os efeitos deste medicamento.
- **Alguns medicamentos antiepiléticos** (utilizados para tratar a epilepsia), como fenobarbital, carbamazepina e fenitoína, pois podem diminuir o efeito de Buvidal.
- **Rifampicina** (utilizada para tratar a tuberculose). A rifampicina pode diminuir o efeito de Buvidal.
- **Inibidores da monoamina oxidase** (utilizados no tratamento da depressão), tais como fenelzina, isocarboxazida, iponiazida e tranilcipromina, pois podem aumentar os efeitos deste medicamento.
- **Antidepressivos**, tais como moclobemida, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina ou trimipramina. Estes medicamentos podem interagir com Buvidal e poderá experienciar sintomas tais como contrações rítmicas involuntárias dos músculos, incluindo os músculos que controlam o movimento dos olhos, agitação, alucinações, coma, transpiração excessiva, tremor, exagero de reflexos, aumento da tensão muscular, temperatura corporal acima de 38 °C. Contacte o seu médico se experienciar estes sintomas.
- **Medicamentos utilizados para tratar alergias, enjoo do movimento ou náuseas** (anti-histamínicos ou antieméticos).
- **Relaxantes musculares**.
- **Medicamentos para tratar a doença de Parkinson**.

Buvidal com álcool
Não beba álcool enquanto utilizar Buvidal (ver secção 2 - Advertências e precauções). Tomar álcool com este medicamento pode aumentar a sonolência e pode aumentar o risco de problemas respiratórios.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Os riscos de utilizar Buvidal em mulheres grávidas são desconhecidos. O seu médico ajudá-la-á a decidir se deve continuar a tomar o medicamento durante a gravidez.
A utilização deste medicamento durante a fase final da gravidez pode causar sintomas de abstinência, incluindo problemas respiratórios no seu recém-nascido. Isto pode acontecer desde várias horas a vários dias após o nascimento.

Confirme com o seu médico antes de utilizar Buvidal durante a amamentação, pois este medicamento é excretado no leite humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Buvidal pode causar sonolência e tonturas. Estes efeitos são mais prováveis no início do tratamento e quando a dose estiver a ser alterada. Estes efeitos podem agravar-se se ingerir álcool ou tomar outros medicamentos sedativos. Não conduza veículos, não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas nem efetue atividades perigosas até saber de que forma este medicamento o(a) afeta.

Buvidal contém álcool
Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg e 32 mg contêm 95,7 mg de álcool (etanol) em cada mL (10% p/p). A quantidade em 1 dose deste medicamento é equivalente a menos de 2 mL de cerveja ou 1 mL de vinho.
A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos percetíveis.

3. Como é administrado Buvidal

Buvidal deve ser administrado apenas por profissionais de saúde.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg e 32 mg são administrados semanalmente. Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg e 160 mg são administrados mensalmente.

O seu médico irá determinar a melhor dose para si. Durante o tratamento, o médico pode ajustar a dose, dependendo de quão bem o medicamento funciona.

Início do tratamento
A primeira dose de Buvidal será administrada quando apresentar sinais claros de abstinência.
Se for dependente de opiáceos de ação curta (por exemplo, morfina ou heroína), a primeira dose de Buvidal será administrada pelo menos 6 horas após a última utilização de um opiáceo.
Se for dependente de opiáceos de ação prolongada (por exemplo, metadona), a sua dose de metadona será reduzida para menos de 30 mg por dia antes de começar com Buvidal. A primeira dose deste medicamento será administrada pelo menos 24 horas após a última vez que utilizou a metadona.

Se já não estiver a receber buprenorfina sublingual (sob a língua) (a mesma substância ativa do Buvidal), a dose inicial recomendada é de 16 mg, com uma ou duas doses adicionais de Buvidal 8 mg administradas com pelo menos um dia de intervalo durante a primeira semana de tratamento. Isto significa uma dose alvo de 24 mg ou 32 mg durante a primeira semana de tratamento.
Se não tiver utilizado buprenorfina anteriormente, receberá uma dose de buprenorfina sublingual de 4 mg e será observado durante uma hora antes da primeira dose de Buvidal.

Poderá ser usado Buvidal para tratamento mensal, se for apropriado para si, uma vez conseguida a estabilização com Buvidal no tratamento semanal (quatro semanas de tratamento ou mais, conforme exequível).

Se já estiver a tomar buprenorfina sublingual, pode começar a receber Buvidal no dia a seguir ao último tratamento. O seu médico irá prescrever a dose inicial correta de Buvidal dependendo da dose de buprenorfina sublingual que está a tomar atualmente.

Tratamento contínuo e ajuste posológico
Durante a continuação do tratamento com Buvidal, o seu médico poderá diminuir ou aumentar a sua dose de acordo com a sua necessidade. O seu tratamento pode ser mudado de semanal e mensal e de mensal para semanal. O seu médico irá prescrever a dose correta para si.
Durante o tratamento continuado, poderá receber uma dose adicional de 8 mg de Buvidal entre os seus tratamentos semanais ou mensais, se o seu médico considerar que isso é apropriado para si.
A dose máxima semanal, se estiver em tratamento semanal com Buvidal, é de 32 mg, com uma dose adicional de 8 mg. A dose máxima mensal, se estiver em tratamento mensal com Buvidal, é de 160 mg.

Via de administração
Buvidal é administrado como uma injeção única sob a pele (por via subcutânea) em qualquer uma das áreas de injeção permitidas nas nádegas, coxas, abdómen ou parte superior do braço. Pode receber várias injeções na mesma área de injeção, mas os locais exatos de injeção serão diferentes para cada injeção semanal ou mensal durante um período mínimo de 8 semanas.

Se utilizar mais buprenorfina do que deveria
Se recebeu mais buprenorfina do que deveria, contacte o seu médico imediatamente, uma vez que isto pode causar uma respiração muito lenta e superficial, podendo levar à morte.

Se utilizar demasiada buprenorfina, deve procurar imediatamente cuidados médicos, pois a sobredosagem pode causar problemas respiratórios graves e potencialmente fatais. Os sintomas de sobredosagem podem incluir a respiração mais lenta e fraca, sentir mais sono do que o normal, sentir-se enjoado, vomitar e/ou ter discurso arrastado ou dificuldade em falar. Também poderá ter

pupilas mais pequenas. Se começar a sentir que vai desmaiar, isso pode ser um sinal de pressão arterial baixa.

Se se esquecer de uma dose de Buvidal
É muito importante cumprir todas as suas consultas para receber Buvidal. Se faltar a uma consulta, pergunte ao seu médico quando pode agendar a próxima dose.

Se parar de utilizar Buvidal
Não interrompa o tratamento sem consultar o médico assistente. A suspensão do tratamento pode causar sintomas de abstinência.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos urgentes se sentir efeitos indesejáveis, tais como:
- pieira súbita, dificuldade em respirar, inchaço das pálpebras, face, língua, lábios, garganta ou mãos; erupção na pele ou comichão especialmente em todo o corpo. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica com risco de vida.
- se começar a respirar de forma mais lenta ou fraca do que o habitual (depressão respiratória).
- se começar a sentir que vai desmaiar, isso pode ser um sinal de pressão arterial baixa.

Informe também o seu médico imediatamente se tiver efeitos indesejáveis como:
- cansaço extremo, falta de apetite ou se a sua pele ou olhos tiverem um aspeto amarelado. Estes podem ser sintomas de danos no fígado.

<u>Outros efeitos indesejáveis:</u>
Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):
- Insónia (incapacidade de dormir)
- Dor de cabeça
- Náuseas (sensação de enjoo)
- Transpiração, síndrome de abstinência, dor.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- Infeção, gripe, dor de garganta e dor ao engolir, corrimento no nariz
- Glândulas inchadas (gânglios linfáticos)
- Hipersensibilidade
- Diminuição do apetite
- Ansiedade, agitação, depressão, hostilidade, nervosismo, pensamento anormal, paranóia
- Sonolência, sensação de tonturas, enxaqueca, ardor ou formigueiro nas mãos e pés, desmaios, tremores, aumento da tensão muscular, distúrbios da fala
- Olhos lacrimejantes, alargamento ou estreitamento anormal da pupila (a parte escura do olho)
- Palpitações
- Pressão arterial baixa
- Tosse, falta de ar, bocejos, asma, bronquite
- Prisão de ventre, vómitos (sensação de enjoo), dor de barriga, flatulência (gases), indigestão, boca seca, diarreia
- Erupção na pele, comichão, urticária
- Dor nas articulações, dor nas costas, dores musculares, espasmos musculares, dor no pescoço, dor nos ossos
- Período menstrual doloroso

- Reações no local da injeção, por exemplo, dor, comichão, vermelhidão da pele, inchaço e endurecimento da pele, inchaço dos tornozelos, pés ou dedos, fraqueza, indisposição, febre, calafrios, síndrome de abstinência no recém-nascido, dor no peito
- Resultados anormais na análise do fígado.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- Infeção da pele no local da injeção
- Sensação de tontura (vertigem).

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- Alucinações, sensação de felicidade e excitação (euforia)
- Vermelhidão anormal da pele
- Micção dolorosa ou difícil
- Reações no local da injeção, por ex. feridas abertas, uma área inchada com pus e morte de células ou tecido no local da injeção.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Buvidal

Buvidal destina-se a ser administrado apenas por profissionais de saúde. Não é permitida a administração em casa ou a autoadministração do medicamento por parte dos doentes.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no rótulo da seringa após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não refrigerar ou congelar.

Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis ou se estiver turvo.

Buvidal é apenas para utilização única. Qualquer seringa utilizada deve ser descartada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Buvidal
- A substância ativa é buprenorfina
- Os outros componentes são fosfatidilcolina de soja, dioleato de glicerol, etanol anidro (ver secção 2 – Buvidal contém álcool) (apenas em formulação semanal) e N-metilpirrolidona (apenas em formulação mensal).

Estão disponíveis as seguintes seringas:

Injeção semanal:
8 mg: seringa pré-cheia contendo 8 mg de buprenorfina em 0,16 mL de solução

16 mg: seringa pré-cheia contendo 16 mg de buprenorfina em 0,32 mL de solução
24 mg: seringa pré-cheia contendo 24 mg de buprenorfina em 0,48 mL de solução
32 mg: seringa pré-cheia contendo 32 mg de buprenorfina em 0,64 mL de solução

Injeção mensal:
64 mg: seringa pré-cheia contendo 64 mg de buprenorfina em 0,18 mL de solução
96 mg: seringa pré-cheia contendo 96 mg de buprenorfina em 0,27 mL de solução
128 mg: seringa pré-cheia contendo 128 mg de buprenorfina em 0,36 mL de solução
160 mg: seringa pré-cheia contendo 160 mg de buprenorfina em 0,45 mL de solução

Qual o aspeto de Buvidal e conteúdo da embalagem
Buvidal é uma solução injetável de libertação prolongada. Cada seringa pré-cheia contém um líquido claro amarelado a amarelo.

Estão disponíveis os seguintes tamanhos de embalagem:
Seringas pré-cheias contendo solução injetável de 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg e 160 mg.
Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia com tampa, agulha, protetor de agulha, dispositivo de segurança e 1 haste de êmbolo.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Suécia
medicalinfo@camurus.com

Fabricante
Rechon Life Science AB
Soldattorpsvägen 5
216 13 Limhamn
Suécia

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização para profissionais de saúde

Conteúdo:

1. **Informação importante**
2. **Peças da seringa de segurança**
3. **Administração**
4. **Eliminação da seringa**

1. Informação importante

- A injeção deve ser realizada **APENAS** no tecido subcutâneo.
- Não utilize se a seringa de segurança estiver partida ou a embalagem estiver danificada.

- Os protetores de agulha da seringa de segurança podem conter látex de borracha que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.
- Manuseie a seringa de segurança com cuidado para evitar uma picada de agulha. A seringa de segurança inclui um dispositivo de segurança de proteção de agulha que será ativado no fim da injeção. A proteção da agulha ajudará a evitar lesões por picada de agulha.
- Não retire a tampa da seringa de segurança até estar pronto para injetar. Uma vez sem tampa, nunca tente recolocar a tampa na agulha.
- Descarte a seringa de segurança utilizada imediatamente após a utilização. Não reutilize a seringa de segurança.

2. Peças da seringa de segurança

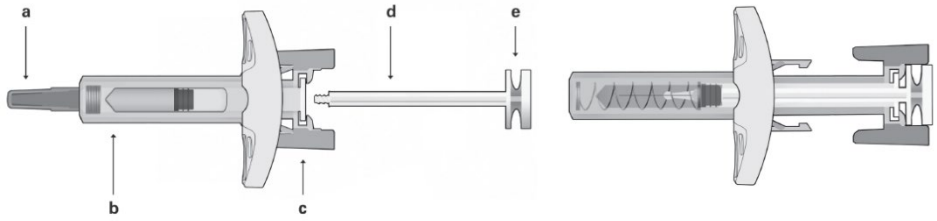

Figura 1 **Seringa de segurança: antes da utilização**
a) Proteção de agulha
b) Corpo de proteção da seringa
c) Asas de proteção da seringa
d) Êmbolo
e) Cabeça do êmbolo

Seringa de segurança: após a utilização (com mecanismo de proteção de agulha ativado)

Observe que o menor volume de injeção é praticamente invisível na janela de visualização, pois a mola do dispositivo de segurança está a "cobrir" parte do cilindro de vidro próximo da agulha.

- Não toque nas asas de proteção da seringa até que esteja pronto para injetar. Ao tocar nelas, a proteção da seringa pode ser ativada demasiado cedo.
- Não utilize o produto se este tiver caído numa superfície dura ou se estiver danificado. Utilize um novo produto para a injeção.

3. Administração

- Retire a seringa da embalagem exterior: pegue na seringa pelo corpo de proteção da seringa.
- Enquanto segura firmemente na seringa pela janela de inspeção, insira a haste do êmbolo no obturador, rodando suavemente a haste do êmbolo no sentido dos ponteiros do relógio até estar bem fixada (ver Figura 2).

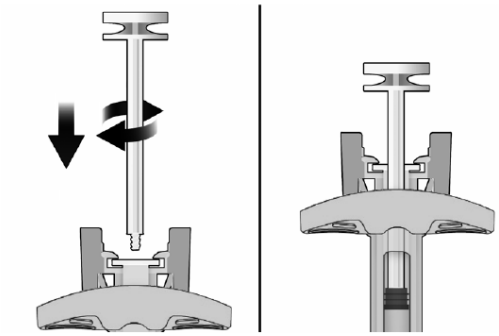

Figura 2 Antes Depois

- Inspecione a seringa de segurança de perto:
  - Não utilize a seringa de segurança após o prazo de validade indicado na embalagem exterior ou no rótulo da seringa.
  - Poderá ver uma pequena bolha de ar, o que é normal.
  - O líquido deve ser claro. Não utilize a seringa de segurança se o líquido contiver partículas ou estiver turvo.
- Escolha o local da injeção. As injeções devem ser alternadas entre locais nas nádegas, coxa, abdómen ou parte superior do braço (ver Figura 3) com um mínimo de 8 semanas antes de voltar a injetar um local de injeção utilizado anteriormente. Injeções na cintura ou no espaço de 5 cm do umbigo devem ser evitadas.

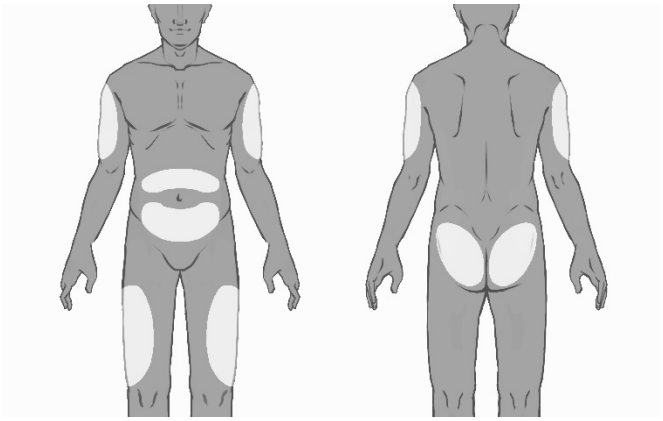

Figura 3

- Coloque as luvas e limpe o local da injeção com movimentos circulares utilizando um toalhete embebido em álcool (não fornecido na embalagem). Não volte a tocar na área limpa antes de injetar.
- Enquanto segura na seringa de segurança pelo corpo de proteção da seringa, conforme mostrado (consulte a Figura 4), puxe cuidadosamente a proteção da agulha diretamente para fora. Descarte imediatamente a proteção da agulha (nunca tente recolocar a tampa na agulha). Poderá ver uma gota de líquido no final da agulha. Isto é normal.

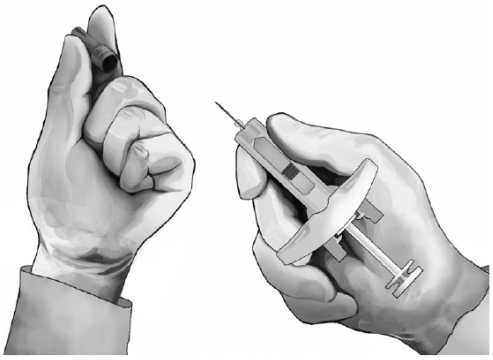

Figura 4

- Aperte a pele no local da injeção entre o polegar e o dedo, conforme mostrado (veja a Figura 5).
- Segure na seringa de segurança conforme mostrado e insira a agulha num ângulo de aproximadamente 90° (veja a Figura 5). Empurre a agulha até ao fim.

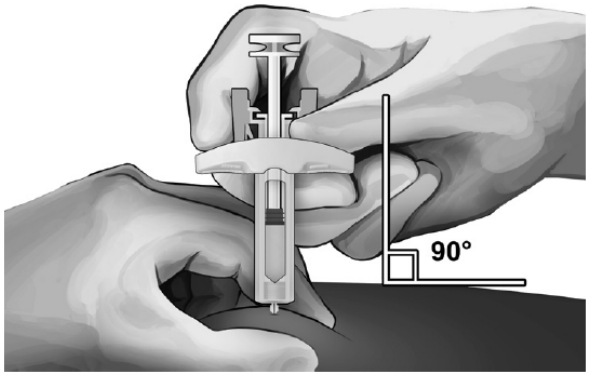

Figura 5

- Enquanto segura na seringa conforme mostrado (consulte a Figura 6), pressione lentamente o êmbolo até a cabeça do êmbolo travar entre as asas de proteção da seringa e toda a solução ser injetada.

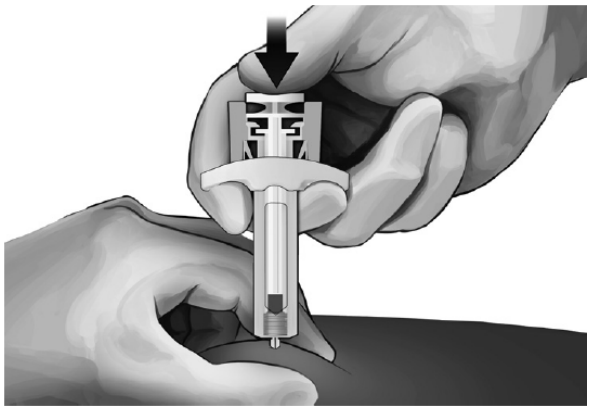

Figura 6

- Puxe delicadamente a agulha para fora da pele. Recomenda-se que o êmbolo seja mantido totalmente pressionado enquanto a agulha é cuidadosamente levantada para fora do local de injeção (ver Figura 7).

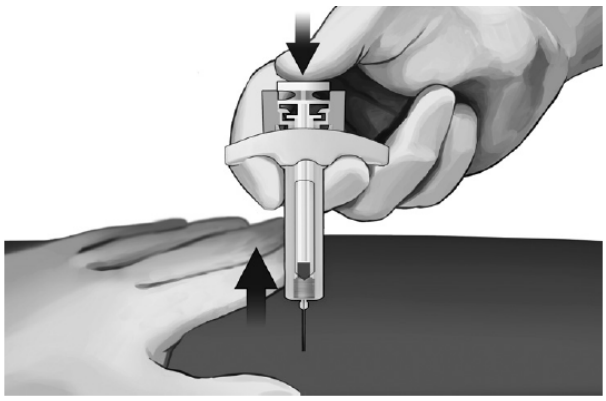

Figura 7

- Assim que a agulha tiver sido completamente removida da pele, retire o polegar lentamente do êmbolo e permita que o protetor da seringa cubra automaticamente a agulha exposta (veja a Figura 8). Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção, se necessário, limpe com uma bola de algodão ou gaze.

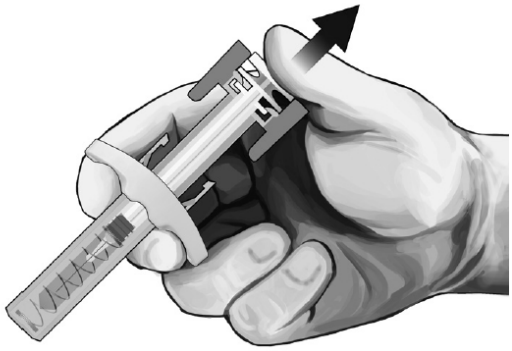

Figura 8

4. Eliminação da seringa

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.