

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Buvidal 8 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
Buvidal 16 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
Buvidal 24 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
Buvidal 32 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Buvidal 8 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 8 mg buprenorfinu

Buvidal 16 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 16 mg buprenorfinu

Buvidal 24 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 24 mg buprenorfinu

Buvidal 32 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 32 mg buprenorfinu

Pomocná látka so známym účinkom

Sily 8 mg, 16 mg, 24 mg a 32 mg obsahujú 95,7 mg alkoholu (etanolu) v každom ml (10 % w/w).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním.  
Žltkastá až žltá číra kvapalina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba závislosti od opioidov v rámci medicínskej, sociálnej a psychologickkej terapie. Liečba je určená pre dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Buvidalu je obmedzené na zdravotníkov. Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s manažmentom liečby závislosti od opioidov a má zostať pod jeho dohľadom. Pri predpisovaní a dávkovaní buprenorfinu je potrebné prijať vhodné opatrenia, ako je vykonanie návštev v rámci ďalšieho sledovania pacienta s klinickým monitorovaním podľa potrieb pacienta. Užívanie na domáce použitie alebo samo-podávanie lieku pacientmi nie je povolené.

Bezpečnostné opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pred začatím liečby

Aby sa predišlo rýchlemu nástupu abstinenčných príznakov, liečba Buvidalom sa má začať vtedy, keď sú prítomné objektívne a jasné mierne až stredné abstinenčné príznaky (pozri časť 4.4). Potrebné je

venovať pozornosť typu závislosti od užívaných opioidných látok (t. j. dlhodobu alebo krátkodobu pôsobiace opioidy), dobe od posledného užitia opioidu a stupňa závislosti od opioidov.

- U pacientov užívajúcich heroín alebo krátko pôsobiace opioidy sa počiatková dávka Buvidalu nesmie podať skôr ako po 6 hodinách od posledného užívania opioidov.
- U pacientov užívajúcich metadón je potrebné pred začiatkom liečby Buvidalom znížiť dávku metadónu na maximálne 30 mg/denne a táto dávka sa má podávať najskôr 24 hodín po podaní poslednej dávky metadónu pacientovi. Buvidal môže spôsobiť abstinenčné príznaky u pacientov závislých od metadónu.

### Dávkovanie

#### *Začatie liečby u pacientov, ktorí ešte neužívajú buprenorfín*

Pacienti, ktorí neboli predtým vystavení buprenorfinu, majú dostať sublingválnu dávku 4 mg buprenorfinu a musia sa pozorovať jednu hodinu pred prvým podaním týždenného Buvidalu na potvrdenie znášateľnosti buprenorfinu.

Odporúčaná počiatková dávka Buvidalu je 16 mg s jednou alebo dvoma ďalšími dávkami 8 mg s odstupom najmenej 1 deň až po cieľovú dávku 24 mg alebo 32 mg počas prvého týždňa liečby. Odporúčaná dávka pre druhý týždeň liečby je celková dávka podaná počas začiatkového týždňa.

Liečba mesačným Buvidalom sa môže začať po začatí liečby týždenným Buvidalom v súlade s konverziou dávky uvedenou v tabuľke č. 1 a po stabilizovaní týždennej liečby u pacientov (po dobu najmenej štyroch týždňov, ak je to možné).

#### *Prechod zo sublingválnych buprenorfinov na Buvidal*

Pacienti liečení sublingválnym buprenorfinom môžu prejsť priamo na týždenný alebo mesačný Buvidal počínajúc dňom po poslednej dennej dávke podávania sublingválneho buprenorfinu v súlade s odporúčaniami pre dávkovanie v tabuľke č. 1. Počas dávkovania po zmene liečby sa odporúča dôkladnejšie sledovanie pacientov.

<b>Tabuľka č. 1. Konvenčné denné dávky buprenorfinu pre sublingválne podávanie a odporúčané zodpovedajúce dávky týždenného a mesačného Buvidalu</b>		
<b>Dávka denného sublingválneho buprenorfinu</b>	<b>Dávka týždenného Buvidalu</b>	<b>Dávka mesačného Buvidalu</b>
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

Pacienti môžu prejsť zo sublingválneho buprenorfinu 26-32 mg priamo na mesačný Buvidal 160 mg s dôkladným sledovaním počas obdobia dávkovania po zmene liečby.

Dávka buprenorfinu v mg sa môže líšiť medzi jednotlivými sublingválnymi liekmi, čo sa musí zohľadniť individuálne pri konkrétnych liekoch. Farmakokinetické vlastnosti Buvidalu sú opísané v časti 5.2.

#### *Udržiavacia liečba a úprava dávky*

Buvidal možno podávať týždenne alebo mesačne. Dávky sa môžu zvýšiť alebo znížiť a pacienti môžu meniť režim medzi týždenne a mesačne podávanými liekmi podľa individuálnych potrieb pacienta a podľa klinického úsudku lekára na základe odporúčaní v tabuľke č. 1. Po zmene liečby sa môže vyžadovať dôkladnejšie sledovanie pacientov. Hodnotenie dlhodobej liečby je založené na údajoch za 48 týždňov.

### *Doplnkové dávkovanie*

Maximálna jedna doplnková dávka Buvidalu 8 mg sa môže podať pri neplánovanej návšteve medzi pravidelnými týždennými a mesačnými dávkami na základe individuálnych dočasných potrieb pacienta.

Maximálna týždenná dávka u pacientov užívajúcich týždennú liečbu Buvidalom je 32 mg s ďalšou 8 mg dávkou. Maximálna mesačná dávka u pacientov užívajúcich mesačnú liečbu Buvidalom je 160 mg.

### *Vynechané dávky*

Aby sa zabránilo vynechaniu dávok, môže byť týždenná dávka podaná až 2 dni pred týždenným časovým bodom alebo po ňom a mesačná dávka môže byť podávaná až do 1 týždňa pred mesačným časovým bodom alebo po ňom.

V prípade vynechania dávky sa má nasledujúca dávka podať čo možno najskôr.

### *Ukončenie liečby*

Ak je liečba Buvidalom prerušená, je potrebné zvážiť jeho charakteristiky predĺženého uvoľňovania a akékoľvek abstinenčné príznaky, ktoré sa vyskytli u pacienta, pozri časť 4.4. Ak pacient prejde na liečbu sublingválnym buprenorfinom, má sa to urobiť týždeň po poslednej týždennej dávke alebo mesiac po poslednej mesačnej dávke Buvidalu podľa odporúčaní v tabuľke č. 1.

### Špeciálne populácie

#### *Staršie osoby*

Účinnosť a bezpečnosť buprenorfinu u starších pacientov vo veku nad 65 rokov neboli stanovené. Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Vo všeobecnosti je odporúčané dávkovanie u starších pacientov s normálnou funkciou obličiek rovnaké ako u mladších dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek. Pretože starší pacienti môžu mať zníženú funkciu obličiek/pečene, môže byť potrebné upraviť dávku (pozri časti nižšie).

#### *Porucha funkcie pečene*

Buprenorfin sa musí používať s opatnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou pečene (pozri časť 5.2). Použitie buprenorfinu je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je nutná úprava dávky buprenorfinu. Dávkovanie s opatnosťou sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť buprenorfinu u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov neboli stanovené (pozri časť 4.4). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Buvidal je určený len na subkutánne podávanie. Mal by sa injikovať pomaly a úplne do podkožného tkaniva rôznych oblastí (zadok, stehno, brucho alebo horná časť ramena) za predpokladu, že existuje dostatok podkožného tkaniva. Každá oblasť môže mať viac miest vpichu. Miesta podania injekcie by sa mali striedať pri týždenných aj pri mesačných injekciách. Pri týždennej dávke je potrebný minimálny odstup 8 týždňov pred opätovným injekčným podaním do predtým použitého miesta podania injekcie. Nie sú žiadne klinické údaje na potvrdenie opätovného injekčného podania mesačnej dávky do rovnakého miesta. Je nepravdepodobné, že by to predstavovalo obavu o bezpečnosť. Rozhodnutie opätovne podať injekciu do toho istého miesta sa má takisto riadiť klinickým úsudkom ošetrojúceho lekára. Podaná dávka by sa mala podávať ako jedna injekcia a nemala by sa rozdeľovať.

Dávka sa nesmie podávať intravaskulárne (intravenózne), intramuskulárne ani intradermálne (do kože) (pozri časť 4.4). Pokyny na podávanie nájdete v časti 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná respiračná nedostatočnosť

Závažná porucha funkcie pečene

Akútny alkoholizmus alebo *delirium tremens*

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Podávanie

Je potrebné dbať na to, aby sa zabránilo neúmyselnej injekcii Buvidalu. Dávka sa nesmie podávať intravaskulárne (intravenózne), intramuskulárne ani intradermálne.

Intravaskulárne podanie, ako je intravenózna injekcia, by predstavovalo riziko vážneho poškodenia, pretože Buvidal vytvára pri kontakte s telesnými tekutinami pevnú hmotu, ktorá by mohla potenciálne spôsobiť poranenie ciev, oklúziu alebo tromboembolické príhody.

Aby sa minimalizovalo riziko nesprávneho používania, zneužívania alebo nevhodného používania je pri predpisovaní a dávkovaní buprenorfinu potrebné prijať vhodné opatrenia. Zdravotníci by mali Buvidal podávať priamo pacientovi. Užívanie na domáce použitie alebo samo-podávanie lieku pacientmi nie je povolené. Akékoľvek pokusy o odstránenie depotu by sa mali počas liečby sledovať.

#### Vlastnosti predĺženého uvoľňovania

Vlastnosti predĺženého uvoľňovania lieku by sa mali brať do úvahy počas liečby, vrátane začatia a ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Hlavne pacienti s konkomitantnými liekmi a/alebo súbežnými komorbiditami majú byť sledovaní, či nevykazujú prejavy a príznaky toxicity, predávkovania alebo abstinencie, ktoré sú spôsobené zvýšenou alebo zníženou hladinou buprenorfinu (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### Útlm dýchania

Popísaných bolo množstvo prípadov úmrtí v dôsledku útlmu dýchania u pacientov liečených buprenorfinom, najmä ak sa podával v kombinácii s benzodiazepínmi (pozri časť 4.5) alebo ak sa buprenorfin nepoužíval tak, ako je predpísané. Úmrtia boli hlásené aj v súvislosti so súbežným použitím buprenorfinu s ďalšími látkami s tlmiacim účinkom na CNS, ako je alkohol, gabapentinoidy (ako je pregabalín a gabapentín) (pozri časť 4.5) alebo iné opioidy.

U pacientov s respiračnou nedostatočnosťou (napr. chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, cor pulmonale, zníženou respiračnou rezervou, hypoxiou, hyperkapniou, už existujúcim útlmom dýchania alebo kyfoslózou) sa musí buprenorfin používať opatrne.

Buprenorfin môže v prípade neúmyselného alebo úmyselného použitia spôsobiť vážny a potenciálne smrteľný útlm dýchania u detí a osôb bez závislosti na opioidoch.

#### Útlm CNS

Buprenorfin môže spôsobiť ospalosť, zvlášť pri užívaní spolu s alkoholom alebo s liekmi s tlmiacim účinkom na centrálny nervový systém (ako sú benzodiazepíny, trankvilizéry, sedatíva, gabapentinoidy alebo hypnotiká) (pozri časti 4.5 a 4.7).

## Závislosť

Buprenorfin je čiastočný agonista mí-opiátového receptora a chronické podávanie môže vyvolať závislosť od opiátov.

## Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Buvidal a iných sérotonergných liekov, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5). Ak je súbežná liečba inými sérotonergnými liekmi klinicky opodstatnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy. Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov.

## Hepatitída a hepatické udalosti

Pred začatím liečby sa odporúča vykonať východiskové pečeňové testy a zdokumentovať stav vírusovej hepatitídy. Pacientom, ktorí sú pozitívni na vírusovú hepatitídu, súbežne užívajú niektoré iné lieky (pozri časť 4.5) a/alebo majú existujúce poškodenie funkcie pečene, hrozí vyššie riziko poškodenia pečene. Odporúča sa pravidelné sledovanie pečeňových funkcií.

V klinických skúšaní aj v správach o nežiaducich účinkoch po uvedení liekov obsahujúcich buprenorfin na trh boli u pacientov závislých od opioidov hlásené prípady akútneho poškodenia pečene. Spektrum abnormalít siaha od prechodných asymptomatických zvýšení pečeňových transamináz až po prípady cytolytickej hepatitídy, zlyhania pečene, pečeňovej nekrózy, hepatorenálneho syndrómu, hepatickej encefalopatie i úmrtia. V mnohých prípadoch môže zohrať príčinnú alebo pomocnú úlohu prítomnosť už existujúcich abnormalít v pečeňových enzýmoch, genetického ochorenia, infekcie vírusmi hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C, nadmerná konzumácia alkoholu, anorexia, súbežné užívanie iných potenciálne hepatotoxických liekov a pokračujúce injekčné užívanie drog. Tieto faktory sa musia vziať do úvahy pred predpísaním buprenorfinu a počas liečby. V prípade podozrenia na hepatickú udalosť sa vyžaduje ďalšie biologické a etiologické zhodnotenie. V závislosti od nálezov môže byť liečba Buvidalom prerušená. Môže byť potrebné monitorovanie presahujúce týždenné a mesačné obdobie liečby. Pokiaľ sa v liečbe pokračuje, je potrebné pozorne sledovať činnosť pečene.

## Precipitácia opioidového abstinenčného syndrómu

Pri začatí liečby buprenorfinom je dôležité uvedomiť si čiastočný agonistický profil buprenorfinu. Buprenorfinové produkty spôsobili abstinenčné príznaky u pacientov závislých od opioidov, keď boli podávané predtým, ako ustúpia agonistické účinky vyplývajúce z nedávneho užívania alebo nesprávneho užívania opioidov. Aby sa zabránilo rýchlemu nástupu abstinenčných príznakov, musí sa vykonať indukcia, ak sú evidentné mierne až stredne závažné abstinenčné prejavy a príznaky (pozri časť 4.2).

Prerušenie liečby môže mať za následok abstinenčný syndróm, ktorý môže byť oneskorený v nástupe.

## Porucha funkcie pečene

Buprenorfin je do značnej miery metabolizovaný v pečeni. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene majú byť sledovaní z dôvodu možných prejavov a príznakov z vysadenia opioidov, toxicity alebo predávkovania, ktoré sú spôsobené zvýšenou hladinou buprenorfinu. Buprenorfin sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2). Funkciu pečene je počas liečby potrebné pravidelne monitorovať. Použitie buprenorfinu je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa akumulujú metabolity buprenorfinu. Dávkovanie s opatrnosťou sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Predĺženie intervalu QT

Pri súbežnom podávaní Buvidalu s inými liekmi, ktoré predlžujú interval QT, a u pacientov so syndrómom dlhého intervalu QT alebo inými rizikovými faktormi predĺženia intervalu QT, je potrebná opatrnosť.

### Akútna liečba bolesti

Na liečbu akútnej bolesti pri pokračujúcom užívaní Buvidalu môže byť potrebná kombinácia užívania opioidov s vysokou afinitou na receptory mí-opioidov (napríklad fentanyl), neopioidných analgetík a regionálnej anestézie. Titrácia perorálneho alebo intravenózneho krátkodobo pôsobiaceho opioidného lieku proti bolesti (morfin s okamžitým uvoľňovaním, oxykodón alebo fentanyl) na požadovaný analgetický účinok u pacientov liečených Buvidalom môže vyžadovať vyššie dávky. Pacienti majú byť počas liečby sledovaní.

### Použitie u detí a dospelých

Bezpečnosť a účinnosť buprenorfinu u detí vo veku do 16 rokov neboli stanovené (pozri časť 4.2). Vzhľadom na obmedzené údaje u dospelých (vo veku 16 alebo 17 rokov) musia byť pacienti v tejto vekovej kategórii počas liečby pozorne sledovaní.

### Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávke. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

### Účinky triedy

Opioidy môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu.

Opioidy môžu zvýšiť tlak mozgovomiechového moku a spôsobiť tak záchvaty. U pacientov s poranením hlavy, vnútrolebečnými léziami alebo inými stavmi, ktoré zvyšujú tlak mozgovomiechového moku, ako aj u pacientov s anamnézou záchvatov v minulosti, je preto nutné používať opioidy s opatrnosťou.

U pacientov s hypotenziou, hypertrofiou prostaty alebo s uretrálnou stenózou sa pri používaní opioidov vyžaduje opatrnosť.

Opioidmi vyvolaná mióza, zmeny v úrovni vedomia či zmeny vo vnímaní bolesti ako symptómu ochorenia môžu narušiť vyhodnotenie stavu pacienta alebo prekryť diagnózu alebo klinický priebeh sprievodného ochorenia.

Opatrnosť pri používaní opioidov sa vyžaduje u pacientov s myxedémom, hypotyreózou alebo adrenokortikálnou nedostatočnosťou (napr. Addisonovou chorobou).

Preukázalo sa, že opioidy zvyšujú tlak v žlčovode a je nutné ich používať s opatrnosťou u pacientov s dysfunkciou žlčových ciest.

## Latex

Vi zložení krytu ihly nebol použitý prírodný kaučuk ani latex. Prítomnosť zanedbateľných stôp však nemôže byť vylúčená. Preto existuje možné riziko alergických reakcií u osôb s precitlivosťou na latex, ktoré nemožno úplne vylúčiť.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

S Buvidalom sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

Buprenorfin sa má používať opatrne pri súbežnom podávaní týchto liekov:

- naltrexón a nalmefén: sú to antagonisty opioidov, ktoré dokážu zablokovať farmakologické účinky buprenorfinu. U pacientov závislých od opioidov, ktorí sú v súčasnosti liečení buprenorfinom, môže naltrexón vyvolať náhly nástup predĺžených a intenzívnych abstinenčných príznakov opioidov. U pacientov, ktorí v súčasnosti dostávajú liečbu naltrexónom, môže byť zamýšľaný terapeutický účinok podávania buprenorfinu blokovaný naltrexónom.
- alkoholickými nápojmi alebo liekmi obsahujúcimi alkohol, pretože alkohol zvyšuje sedatívny účinok buprenorfinu (pozri časť 4.7).
- benzodiazepíny: Táto kombinácia môže viesť k smrti v dôsledku útlmu dýchania centrálného pôvodu. Dávkovanie sa preto musí starostlivo sledovať a tejto kombinácii treba zamedziť, ak existuje riziko zneužitia. Pacientov treba upozorniť, že počas užívania tohto lieku je mimoriadne nebezpečné samoaplikovať benzodiazepíny bez predpisu, a musia byť upozornení, aby benzodiazepíny užívali súbežne s týmto liekom len podľa pokynov svojho lekára (pozri časť 4.4).
- gabapentinoidy: Táto kombinácia môže viesť k smrti v dôsledku útlmu dýchania. Dávkovanie sa preto musí starostlivo sledovať a tejto kombinácii treba zamedziť, ak existuje riziko zneužitia. Pacienti majú byť upozornení na používanie gabapentinoïdov (ako je pregabalín a gabapentín) súbežne s týmto liekom len podľa pokynov lekára (pozri časť 4.4).
- sérotonergnými liekmi, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, pretože existuje zvýšené riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4)
- iné lieky tlmiace centrálnu nervovú sústavu: ostatné opioidné deriváty (napr. metadón, analgetiká a antitusiká), niektoré antidepresíva, sedatívne antagonisty  $H_1$ -receptorov, barbituráty, anxiolytiká iné ako benzodiazepíny, antipsychotiká, klonidín a príbuzné látky. Tieto kombinácie zvyšujú útlm centrálnaj nervovej sústavy. Zníženie úrovne pozornosti môže byť nebezpečné pre vedenie vozidiel a obsluhovanie strojov (pozri časť 4.7).
- opioidné analgetiká: po podaní úplného opioidného agonistu pacientom užívajúcim buprenorfin môže byť náročné dosiahnuť dostatočnú analgéziu. Existuje tiež možnosť predávkovania úplným agonistom, najmä pri pokusoch o prekonanie účinkov čiastočného agonistu buprenorfinu alebo pri poklese hladiny buprenorfinu v plazme (pozri časť 4.4).
- Buprenorfin sa metabolizuje na norbuprenorfin predovšetkým prostredníctvom CYP3A4. Interakcia so súbežne podávanými induktormi alebo inhibítormi bola stanovená v štúdiách s použitím transmukózneho a transdermálneho buprenorfinu. Buprenorfin sa tiež metabolizuje na buprenorfin-3 $\beta$ -glukuronid prostredníctvom UGT1A1.
  - Inhibítory CYP3A4 môžu inhibovať metabolizmus buprenorfinu, a tým zvýšiť hodnotu  $C_{max}$  a AUC buprenorfinu a norbuprenorfinu. Buvidal stráca účinky prvého prechodu a očakáva sa, že inhibítory CYP3A4 (napr. inhibítory proteázy ako ritonavir, nelfinavir alebo indinavir alebo azolové antifungálne látky, ako je ketokonazol alebo itraconazol alebo makrolidové antibiotiká), budú mať menší účinok na metabolizmus buprenorfinu pri súčasnom podávaní s Buvidalom, v porovnaní s tým, keď sa podávajú súbežne so sublingválnym buprenorfinom. Pri prechode zo sublingválneho buprenorfinu na Buvidal môže byť potrebné pacientov sledovať, aby sa zabezpečilo, že plazmatické hladiny buprenorfinu sú primerané.  
Pacienti užívajúci liek Buvidal, ktorí začali liečbu inhibítormi CYP3A4, majú byť liečení týždenným Buvidalom a majú byť sledovaní s ohľadom na prejavy a príznaky nadmernej



liečby. Naopak, ak pacient, ktorému je súbežne podávaný liek Buvidal a inhibítor CYP3A4, ukončí liečbu inhibítorom CYP3A4, má byť sledovaný s ohľadom na abstinenčné príznaky (pozri časť 4.4).

- Induktory CYP3A4 môžu indukovať metabolizmus buprenorfinu, a tým znížiť hladiny buprenorfinu. Buvidal stráca účinok prvého prechodu a očakáva sa, že induktory CYP3A4 (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín alebo rifampicín) majú pri súčasnom podávaní s Buvidalom menšie účinky na metabolizmus buprenorfinu v porovnaní s tým, keď sa podávajú súbežne s buprenorfinom. Pri prechode zo sublingválneho buprenorfinu na Buvidal môže byť potrebné pacientov sledovať, aby sa zabezpečilo, že plazmatické hladiny buprenorfinu sú primerané. Pacienti užívajúci liek Buvidal, ktorí začali liečbu induktormi CYP3A4, majú byť liečení týždenným Buvidalom a majú byť sledovaní s ohľadom na abstinenčné prejavy a príznaky. Naopak, ak pacient, ktorému je súbežne podávaný liek Buvidal a induktor CYP3A4, ukončí liečbu induktorom CYP3A4, má byť sledovaný s ohľadom na príznaky nadmernej liečby.
- Inhibítory UGT1A1 môžu ovplyvniť systémovú expozíciu buprenorfinu.
- inhibítory monoaminoxidázy (MAOI): Možné zhoršenie účinkov opioidov na základe skúseností s morfinom.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití buprenorfinu u gravidných žien. Štúdie vykonané na zvieratách nenaznačujú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Buprenorfin sa má používať počas gravidity len v prípade, že potenciálny prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod.

Ku koncu tehotenstva môže buprenorfin vyvolať útlm dýchania u novorodenca, a to dokonca aj po krátkej dobe podávania. Dlhodobé podávanie počas posledných troch mesiacov gravidity môže spôsobiť abstinenčný syndróm u novorodenca (napr. hypertónia, novorodenecký tremor, novorodenecká agitácia, myoklonus alebo kŕčovité záchvaty). K syndrómu dochádza zvyčajne oneskorene niekoľko hodín až niekoľko dní po pôrode.

Vzhľadom na dlhý polčas buprenorfinu sa má zvážiť niekoľkodňové pozorovanie novorodenca po narodení, aby sa zabránilo riziku respiračného útlmu alebo abstinenčného syndrómu u novorodenca.

##### Dojčenie

Buprenorfin a jeho metabolity sa vylučujú do ľudského mlieka a Buvidal sa má používať s opatrnosťou počas dojčenia.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo len obmedzené údaje o účinkoch buprenorfinu na fertilitu u ľudí. Účinok buprenorfinu na fertilitu u zvierat nebol pozorovaný (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Buprenorfin má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ak je podaný pacientom závislým od opioidov. Buprenorfin môže spôsobiť ospalosť, závraty alebo poruchy myslenia, a to najmä počas indukcie liečby a po zmene dávkovania. Ak sa používa spolu s alkoholom alebo liekmi s tlmiacim účinkom na centrálnu nervovú sústavu, je pravdepodobné, že účinok bude ešte výraznejší (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pacient musí byť upozornený, že počas používania tohto lieku nesmie viesť vozidlá ani obsluhovať nebezpečné stroje, dokým nebude známe, ako tento liek na neho vplyva. Ošetrojúci lekár má vydať individuálne odporúčanie.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na buprenorfin sú bolesť hlavy, nauzea, hyperhidróza, nespavosť, abstinenčný syndróm a bolesť.

### Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u buprenorfinu vrátane Buvidalu. Používajú sa nasledujúce výrazy a frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Tabuľka č. 2. Nežiaduce reakcie uvedené podľa orgánových systémov</b>				
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>		Infekcia Chrípka Zápal hltanu Nádcha	Celulitída v mieste vpichu	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		Lymfadenopatia		
<b>Poruchy imunitného systému</b>		Precitlivenosť		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Znížená chuť do jedla		
<b>Psychické poruchy</b>	Nespavosť	Úzkosť Agitácia Depresia Nepriateľstvo Nervozita Abnormálne myslenie Paranoja Závislosť od liečby		Halucinácie Euforická nálada
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy	Ospalosť Závrat Migréna Parestézia Synkopa Tras Hypertónia Poruchy reči		
<b>Poruchy oka</b>		Porucha slzenia Rozšírenie zreníc očí Mióza		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Vertigo	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Palpitácie		
<b>Poruchy ciev</b>		Vazodilatácia Hypotenzia		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		Kašeľ Dýchavičnosť Zívanie Astma Bronchitída		

<b>Tabuľka č. 2. Nežiaduce reakcie uvedené podľa orgánových systémov</b>				
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Nevoľnosť	Zápcha Vracanie Bolesť brucha Nadúvanie Dyspepsia Sucho v ústach Hnačka Poruchy gastrointestinálneho traktu		
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			Zvýšená hodnota alanínaminotransferázy Zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy Zvýšené hladiny pečenej enzýmov	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Vyrážka Svrbenie Žihľavka	Makulárna vyrážka	Erytém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Bolesti kĺbov Bolesti chrbta Bolesť svalov Svalové kŕče Bolesť krku Bolesti kostí		
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>				Retencia moču
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		Dysmenorea		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Hyperhidróza Abstinenčné príznaky Bolesť	Bolesť v mieste vpichu injekcie Svrbenie v mieste vpichu injekcie Erytém v mieste vpichu injekcie Opuch v mieste vpichu injekcie Reakcie v mieste vpichu injekcie Stvrdnutie v mieste vpichu injekcie Zdurenie v mieste vpichu injekcie Periférny edém Asténia Celková nevoľnosť Horúčka Zimnica Abstinenčný syndróm u novorodencov Bolesť v hrudníku	Zápal v mieste vpichu injekcie Podliatina v mieste vpichu injekcie Urtikária v mieste vpichu injekcie	Absces v mieste vpichu injekcie Ulcerácia v mieste vpichu injekcie Nekróza v mieste vpichu injekcie
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Abnormálne výsledky testov funkcie pečene		

<b>Tabuľka č. 2. Nežiaduce reakcie uvedené podľa orgánových systémov</b>				
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			Procedurálny závrat	

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Reakcie v mieste vpichu injekcie*

V dvojito zaslepenom skúšaní účinnosti fázy 3 boli nežiaduce reakcie súvisiace s miestom vpichu injekcie pozorované u 36 (16,9 %) z 213 pacientov (5 % podaných injekcií) v skupine liečenej Buvidalom. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli bolesť v mieste vpichu injekcie (8,9 %), pruritus v mieste vpichu injekcie (6,1 %) a erytém v mieste vpichu injekcie (4,7 %). Všetky reakcie v mieste vpichu boli mierne alebo stredne závažné a väčšina prípadov bola prechodná.

Počas používania Buvidalu po uvedení na trh boli hlásené nežiaduce reakcie v mieste vpichu injekcie: absces, ulcerácia a nekróza.

##### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Útlm dýchania v dôsledku útlu centrálnej nervovej sústavy je hlavným symptómom vyžadujúcim si zásah v prípade predávkovania buprenorfinom, pretože môže viesť k zástave dýchania a smrti. Medzi počiatočné príznaky predávkovania môže patriť tiež nadmerné potenie, ospalosť, tupozrakosť, mióza, hypotenzia, nevoľnosť, vracanie a/alebo poruchy reči.

### Liečba

Mali by sa zaviesť všeobecné podporné opatrenia, vrátane starostlivého monitorovania respiračnej funkcie a funkcie srdca u pacienta. Treba nasadiť symptomatickú liečbu útlu dýchania podľa štandardných opatrení intenzívnej starostlivosti. Musia sa zabezpečiť voľné dýchacie cesty pacienta a asistované alebo kontrolované dýchanie. Pacient by mal byť presunutý do prostredia, v ktorom je k dispozícii kompletne vybavenie pre resuscitáciu. Ak pacient vracia, treba prijať opatrenia, aby nedošlo k vdýchnutiu. Odporúča sa použitie antagonistu opioidov (napr. naloxónu) aj napriek malému efektu, ktorý môže mať na zvrátenie respiračných symptómov buprenorfinu v porovnaní s účinkami na opioidy s plne agonistickým účinkom.

Pri stanovení dĺžky liečby treba vziať do úvahy dlhé trvanie účinkov buprenorfinu a Buvidalu s predĺženým uvoľňovaním, aby sa predišlo účinkom predávkovania (pozri časť 4.4). Naloxón môže byť odstránený rýchlejšie ako buprenorfin, čo umožňuje návrat k predtým kontrolovaným symptómom predávkovania buprenorfinom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, liečivá na terapiu závislosti od opioidov, ATC kód: N07BC01

## Mechanizmus účinku

Buprenorfin je opioidný čiastočný agonista/antagonista, ktorý sa viaže na opioidné receptory v mozgu  $\mu$  (mí) a  $\kappa$  (kappa). Jeho aktivita v opioidnej udržiavacej liečbe sa vysvetľuje pomalým reverzibilným uvoľňovaním jeho väzby na  $\mu$ -opioidné receptory, ktoré počas dlhej doby môžu minimalizovať potrebu nezákonných opioidov u pacientov závislých od opioidov.

Efekt stropu opioidných agonistov bol pozorovaný v priebehu klinických farmakologických štúdií u osôb závislých na opioidoch.

## Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť Buvidalu pri liečbe závislosti od opioidov bola stanovená v pivotnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej štúdií fázy 3 s aktívne kontrolovanou flexibilnou dávkou u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou závislosťou od opioidov. V tejto štúdií bolo 428 pacientov randomizovaných do jednej z dvoch liečebných skupín. Pacienti v skupine s Buvidalom (n = 213) dostávali počas prvých 12 týždňov týždenné injekcie (16 mg až 32 mg), po ktorých nasledovali mesačné injekcie (64 mg až 160 mg) počas posledných 12 týždňov a denné dávky sublingválnych tabliet placebo počas celého obdobia liečby. Pacienti v skupine so sublingválne podávaným buprenorfinom/naloxónom (n = 215) dostávali počas prvých 12 týždňov týždenné a počas posledných 12 týždňov mesačné injekcie placebo plus denné sublingválne tablety buprenorfinu/naloxónu počas celého obdobia liečby (8 mg až 24 mg počas prvých 12 týždňov a 8 mg až 32 mg počas posledných 12 týždňov). Počas 12 týždňov s mesačnými injekciami pacienti v oboch skupinách mohli v prípade potreby dostať jednu ďalšiu týždennú dávku Buvidalu 8 mg na mesiac. Pacienti sa zúčastnili 12 týždňových návštev počas prvých 12 týždňov a 6 návštev počas posledných 12 týždňov (3 plánované mesačné návštevy a 3 náhodné návštevy na analýzu toxikológie moču). Pri každej návšteve sa hodnotili meradlá výslednej účinnosti a bezpečnosti. Z 428 randomizovaných pacientov ukončilo 24-týždňové obdobie liečby 69,0 % (147/213) pacientov v skupine liečenej Buvidalom a 72,6 % (156/215) pacientov v sublingválnej skupine liečenej buprenorfinom/naloxónom.

Štúdia splnila primárny koncový ukazovateľ non-inferiority v priemernom percentuálnom zastúpení vzoriek moču negatívnych na nedovolené opioidy počas 1. až 24. týždňa liečby pre skupinu s Buvidalom v porovnaní s sublingválnymi skupinami buprenorfinu/naloxónu (tabuľka č. 3). V porovnaní so sublingválnym buprenorfinom/naloxónom (vopred špecifikované poradie testov) bola v priebehu 4. až 24. týždňa liečby (tabuľka č. 3) splnená superiorita Buvidalu pre sekundárny ukazovateľ kumulatívnej distribučnej funkcie (cumulative distribution function, CDF) pre percentuálny podiel opioidne negatívnych vzoriek moču.

<b>Tabuľka č. 3. Premenné účinnosti v pivotnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej, aktívne kontrolovanej štúdie fázy 3 s flexibilnou dávkou u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou závislosťou od opioidov</b>					
<b>Premenná účinnosti</b>	<b>Štatistika</b>	<b>Buvidal</b>	<b>SL BPN/NX</b>	<b>Liečebný rozdiel (%)<sup>a</sup> (95 % IS)</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Percento vzoriek moču negatívnych na nedovolené opioidy</b>	N	213	215		
	LS priemer (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95 % IS	30,3 – 40,0	23,5 – 33,3	-0,1 – 13,6	
<b>CDF percentuálneho podielu vzoriek moču negatívnych na nedovolené opioidy v 4. – 24. týždni</b>	N	213	215		
	Medián	26,7	6,7	-	0,008 <sup>b</sup>

CDF = kumulatívna distribučná funkcia, IS = interval spoľahlivosti, LS = najmenšie štvorce; SE = štandardná chyba, SL BPN/NX = sublingválny buprenorfín/naloxón

<sup>a</sup> Rozdiel = Buvidal – SL BPN/NX.

<sup>b</sup> p-hodnota bola pre superioritu

Uskutočnila sa dlhodobá nezaslepená štúdia bezpečnosti fázy 3 s flexibilným dávkovaním týždenného a mesačného Buvidalu počas 48 týždňov. Štúdia zahŕňala celkovo 227 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou závislosťou od opioidov, z ktorých 190 pacientov prešlo zo sublingválneho buprenorfínu (s naloxónom alebo bez naloxónu) a 37 pacientov bolo novo liečených buprenorfínom. Počas 48-týždňovej liečby mohli pacienti podľa klinického úsudku lekára meniť medzi týždennými a mesačnými injekciami Buvidalu a rôzne dávky (8 mg až 32 mg Buvidalu týždenne a 64 mg až 160 mg Buvidalu mesačne).

U pacientov, ktorí prešli zo sublingválneho buprenorfínu, bolo percento pacientov so vzorkami moču negatívnymi na nelegálne opioidy 78,8 % na začiatku liečby a 84,0 % na konci 48-týždňovej liečby. U pacientov, pre ktorých bola liečba nová, bolo percento pacientov so vzorkami moču negatívnymi na nedovolené opioidy 0,0 % na začiatku liečby a 63,0 % na konci 48-týždňovej liečby. Celkovo 156 pacientov (68,7 %) dokončilo 48-týždňovú liečbu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Týždenný Buvidal

#### Absorpcia

Po injekcii sa plazmatická koncentrácia buprenorfínu zvyšuje s mediánom času na maximálnu plazmatickú koncentráciu ( $t_{max}$ ) približne za 24 hodín. Buvidal má úplnú absolútnu biologickú dostupnosť. Stabilizovaná expozícia sa dosiahne v štvrtej týždennej dávke.

Zvýšenie expozície závisí od dávky v dávkovacom intervale od 8 mg do 32 mg.

#### Distribúcia

Zrejmy objem distribúcie buprenorfínu je približne 1 900 l. Buprenorfín sa približne na 96 % viaže na bielkoviny, primárne na alfa a beta-globulín.

## Biotransformácia a eliminácia

Buprenorfín je oxidačne metabolizovaný prostredníctvom 14-N-dealkylácie na N-desalkyl-buprenorfín (tiež známy ako norbuprenorfín) prostredníctvom cytochrómu P450 CYP3A4 a glukurokonjugáciou materskej molekuly a dealkylovaného metabolitu. Norbuprenorfín je  $\mu$ -opioidný agonista so slabou vlastnou aktivitou.

Subkutánne podávanie Buvidalu vedie k významne nižším koncentráciám norbuprenorfínu v plazme v porovnaní s podávaním sublingválneho buprenorfínu v dôsledku zabránenia metabolizmu pri prvom prechode.

Eliminácia buprenorfínu z Buvidalu je obmedzená rýchlosťou uvoľňovania s terminálnym polčasom v rozmedzí od 3 do 5 dní.

Buprenorfín sa eliminuje hlavne stolicou, žlčovým vylučovaním glukurokonjugovaných metabolitov (70 %), zvyšok sa eliminuje močom. Celkový klírens buprenorfínu je približne 68 l/h.

## Špeciálne populácie

### *Staršie osoby*

Farmakokinetické údaje u starších pacientov (> 65 rokov) nie sú k dispozícii.

### *Porucha funkcie obličiek*

Eliminácia obličkami hrá relatívne malú úlohu ( $\approx 30\%$ ) v celkovom klírense buprenorfínu. Úprava dávkovania na základe funkcie obličiek sa nevyžaduje, ale odporúča sa opatrnosť pri dávkovaní u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

### *Porucha funkcie pečene*

V tabuľke 4 sú zhrnuté výsledky z klinickej štúdie, v ktorej sa stanovila expozícia buprenorfínu po dávke sublingválnej tablety buprenorfínu/naloxónu 2,0/0,5 mg u zdravých účastníkov a u účastníkov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene.

<b>Tabuľka č. 4. Vplyv poruchy funkcie pečene (zmena vzhľadom na zdravých účastníkov) na farmakokinetické parametre buprenorfínu po podaní sublingválneho buprenorfínu/naloxónu (2,0/0,5 mg) u zdravých účastníkov a u účastníkov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene</b>			
<b>Farmakokinetický parameter</b>	<b>Mierna porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) (n = 9)</b>	<b>Stredne závažná porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) (n = 8)</b>	<b>Závažná porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) (n = 8)</b>
<b>Buprenorfín</b>			
$C_{max}$	1,2-násobný nárast	1,1-násobný nárast	1,7-násobný nárast
$AUC_{posl.}$	Podobná ako kontrolné hodnoty	1,6-násobný nárast	2,8-násobný nárast

Celkovo sa plazmatická expozícia buprenorfínu zvýšila približne 3-násobne u jedincov so závažne poškodenou funkciou pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov (mladších ako 18 rokov) nie sú k dispozícii. Údaje zo simulácie expozície buprenorfínu u dospievajúcich vo veku 16 rokov preukazujú nižšie hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC$  v porovnaní s pozorovanými hodnotami u dospelých pri týždennom a mesačnom Buvidale.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita buprenorfínu bola stanovená u myší a potkanov po perorálnom a parenterálnom (intravenóznom, intraperitoneálnom) podaní. Nežiaduce účinky boli založené na známej farmakologickej aktivite buprenorfínu.

Buprenorfín vykazoval nízku tkanivovú a biochemickú toxicitu, keď sa podával beaglom subkutánne jeden mesiac, makakom rhesus perorálne počas jedného mesiaca a potkanom a pavíanom intramuskulárne počas šiestich mesiacov.

Štúdie teratológie a reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch intramuskulárnym podaním viedli k záveru, že buprenorfín nie je embryotoxický ani teratogénny a nemá výrazný vplyv na potenciál odstavenia. U potkanov nedošlo k žiadnym nežiaducim účinkom na plodnosť všeobecných reprodukčných funkcií.

Štúdie chronickej toxicity nosiča používaného pre Buvidal u potkanov a psov neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Sójový fosfatidylcholín  
Glycerol-dioleát  
Bezvodý etanol

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml naplnená injekčná striekačka (sklenená, typ I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma pokrytá fluoropolymérom) s ihlou (½ palca, 23 G, 12 mm) a kryt ihly (styrén-butadiénový kaučuk). Naplnená injekčná striekačka je nasadená v bezpečnostnom zariadení na zabránenie pichnutia ihlou po injekčnej aplikácii. Kryt ihly bezpečnostnej striekačky môže obsahovať gumový latex.

Veľkosti balenia:

Balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku s uzáverom, ihlou, krytom ihly, bezpečnostným zariadením a 1 piestom.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

#### Dôležitá informácia

- Podanie sa má vykonať do podkožného tkaniva.



- Musí sa zabrániť intravaskulárnemu, intramuskulárnemu a intradermálnemu podaniu.
- Nesmie sa používať, ak je bezpečnostná striekačka zlomená alebo je poškodený obal.
- Kryt ihly striekačky môže obsahovať gumový latex, ktorý môže spôsobiť alergické reakcie u osôb citlivých na latex.
- S bezpečnostnou striekačkou manipulujte opatrne, aby ste zabránili pichnutiu ihlou. Bezpečnostná striekačka obsahuje bezpečnostné zariadenie na ochranu ihly, ktoré sa aktivuje na konci injekcie. Neodkrývajte bezpečnostnú striekačku, kým nie ste pripravení na jej podanie. Keď je odkrytá, nikdy sa nepokúšajte znova nasadiť ihlu.
- Po použití bezpečnú striekačku ihneď zlikvidujte. Bezpečnostnú striekačku nepoužívajte opakovane.

Úplné pokyny nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**Buvidal injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním (týždenne)**

EU/1/18/1336/001 [8 mg buprenorfínu/0,16 ml]

EU/1/18/1336/002 [16 mg buprenorfínu/0,32 ml]

EU/1/18/1336/003 [24 mg buprenorfínu 0,48 ml]

EU/1/18/1336/004 [32 mg buprenorfínu/0,64 ml]

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

20. novembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Buvidal 64 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
Buvidal 96 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
Buvidal 128 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
Buvidal 160 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Buvidal 64 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 64 mg buprenorfinu

Buvidal 96 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 96 mg buprenorfinu

Buvidal 128 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 128 mg buprenorfinu

Buvidal 160 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 160 mg buprenorfinu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním.  
Žltkastá až žltá číra kvapalina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba závislosti od opioidov v rámci medicínskej, sociálnej a psychologickej terapie. Liečba je určená pre dospelých a dospelievajúcich vo veku od 16 rokov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Buvidalu je obmedzené na zdravotníkov. Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s manažmentom liečby závislosti od opioidov a má zostať pod jeho dohľadom. Pri predpisovaní a dávkovaní buprenorfinu je potrebné prijať vhodné opatrenia, ako je vykonanie návštev v rámci ďalšieho sledovania pacienta s klinickým monitorovaním podľa potrieb pacienta. Užívanie na domáce použitie alebo samo-podávanie lieku pacientmi nie je povolené.

Bezpečnostné opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pred začatím liečby

Aby sa predišlo rýchlemu nástupu abstinenčných príznakov, liečba Buvidalom sa má začať vtedy, keď sú prítomné objektívne a jasné mierne až stredné abstinenčné príznaky (pozri časť 4.4). Potrebné je venovať pozornosť typu závislosti od užívaných opioidných látok (t. j. dlhodobo alebo krátkodobo pôsobiace opioidy), dobe od posledného užívania opioidu a stupňa závislosti od opioidov.

- U pacientov užívajúcich heroín alebo krátko pôsobiace opioidy sa počiatočná dávka Buvidalu nesmie podať skôr ako po 6 hodinách od posledného užívania opioidov.
- U pacientov užívajúcich metadón je potrebné pred začiatkom liečby Buvidalom znížiť dávku metadónu na maximálne 30 mg/denne a táto dávka sa má podávať najskôr 24 hodín po podaní

poslednej dávky metadónu pacientovi. Buvidal môže spôsobiť abstinenčné príznaky u pacientov závislých od metadónu.

### Dávkovanie

#### *Začatie liečby u pacientov, ktorí ešte neužívajú buprenorfín*

Pacienti, ktorí neboli predtým vystavení buprenorfínu, majú dostať sublingválnu dávku 4 mg buprenorfínu a musia sa pozorovať jednu hodinu pred prvým podaním týždenného Buvidalu na potvrdenie znášanlivosti buprenorfínu.

Odporúčaná počiatočná dávka Buvidalu je 16 mg s jednou alebo dvoma ďalšími dávkami 8 mg s odstupom najmenej 1 deň až po cieľovú dávku 24 mg alebo 32 mg počas prvého týždňa liečby. Odporúčaná dávka pre druhý týždeň liečby je celková dávka podaná počas začiatku týždňa.

Liečba mesačným Buvidalom sa môže začať po začatí liečby týždenným Buvidalom v súlade s konverziou dávky uvedenou v tabuľke č. 1 a po stabilizovaní týždennej liečby u pacientov (po dobu najmenej štyroch týždňov, ak je to možné).

#### *Prechod zo sublingválnych buprenorfínov na Buvidal*

Pacienti liečení sublingválnym buprenorfínom môžu prejsť priamo na týždenný alebo mesačný Buvidal počínajúc dňom po poslednej dennej dávke podávania sublingválneho buprenorfínu v súlade s odporúčaniami pre dávkovanie v tabuľke č. 1. Počas dávkovania po zmene liečby sa odporúča dôkladnejšie sledovanie pacientov.

<b>Tabuľka č. 1. Konvenčné denné dávky buprenorfínu pre sublingválne podávanie a odporúčané zodpovedajúce dávky týždenného a mesačného Buvidalu</b>		
<b>Dávka denného sublingválneho buprenorfínu</b>	<b>Dávka týždenného Buvidalu</b>	<b>Dávka mesačného Buvidalu</b>
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

Pacienti môžu prejsť zo sublingválneho buprenorfínu 26-32 mg priamo na mesačný Buvidal 160 mg s dôkladným sledovaním počas obdobia dávkovania po zmene liečby.

Dávka buprenorfínu v mg sa môže líšiť medzi jednotlivými sublingválnymi liekmi, čo sa musí zohľadniť individuálne pri konkrétnych liekoch. Farmakokinetické vlastnosti Buvidalu sú opísané v časti 5.2.

#### *Udržiavacia liečba a úprava dávky*

Buvidal možno podávať týždenne alebo mesačne. Dávky sa môžu zvýšiť alebo znížiť a pacienti môžu meniť režim medzi týždenne a mesačne podávanými liekmi podľa individuálnych potrieb pacienta a podľa klinického úsudku lekára na základe odporúčaní v tabuľke č. 1. Po zmene liečby sa môže vyžadovať dôkladnejšie sledovanie pacientov. Hodnotenie dlhodobej liečby je založené na údajoch za 48 týždňov.

#### *Doplnkové dávkovanie*

Maximálna jedna doplnková dávka Buvidalu 8 mg sa môže podať pri neplánovanej návšteve medzi pravidelnými týždennými a mesačnými dávkami na základe individuálnych dočasných potrieb pacienta.

Maximálna týždenná dávka u pacientov užívajúcich týždennú liečbu Buvidalom je 32 mg s ďalšou 8 mg dávkou. Maximálna mesačná dávka u pacientov užívajúcich mesačnú liečbu Buvidalom je 160 mg.

### *Vynechané dávky*

Aby sa zabránilo vynechaniu dávok, môže byť týždenná dávka podaná až 2 dni pred týždenným časovým bodom alebo po ňom a mesačná dávka môže byť podávaná až do 1 týždňa pred mesačným časovým bodom alebo po ňom.

V prípade vynechania dávky sa má nasledujúca dávka podať čo možno najskôr.

### *Ukončenie liečby*

Ak je liečba Buvidalom prerušená, je potrebné zvážiť jeho charakteristiky predĺženého uvoľňovania a akékoľvek abstinenčné príznaky, ktoré sa vyskytnú u pacienta, pozri časť 4.4. Ak pacient prejde na liečbu sublingválnym buprenorfinom, má sa to urobiť týždeň po poslednej týždennej dávke alebo mesiac po poslednej mesačnej dávke Buvidalu podľa odporúčaní v tabuľke č. 1.

## Špeciálne populácie

### *Staršie osoby*

Účinnosť a bezpečnosť buprenorfinu u starších pacientov vo veku nad 65 rokov neboli stanovené. Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Vo všeobecnosti je odporúčané dávkovanie u starších pacientov s normálnou funkciou obličiek rovnaké ako u mladších dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek. Pretože starší pacienti môžu mať zníženú funkciu obličiek/pečene, môže byť potrebné upraviť dávku (pozri časti nižšie).

### *Porucha funkcie pečene*

Buprenorfin sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Použitie buprenorfinu je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je nutná úprava dávky buprenorfinu. Dávkovanie s opatrnosťou sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť buprenorfinu u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov neboli stanovené (pozri časť 4.4). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Buvidal je určený len na subkutánne podávanie. Mal by sa injikovať pomaly a úplne do podkožného tkaniva rôznych oblastí (zadok, stehno, brucho alebo horná časť ramena) za predpokladu, že existuje dostatok podkožného tkaniva. Každá oblasť môže mať viac miest vpichu. Miesta podania injekcie by sa mali striedať pri týždenných aj pri mesačných injekciách. Pri týždennej dávke je potrebný minimálny odstup 8 týždňov pred opätovným injekčným podaním do predtým použitého miesta podania injekcie. Nie sú žiadne klinické údaje na potvrdenie opätovného injekčného podania mesačnej dávky do rovnakého miesta. Je nepravdepodobné, že by to predstavovalo obavu o bezpečnosť. Rozhodnutie opätovne podať injekciu do toho istého miesta sa má takisto riadiť klinickým úsudkom ošetrojúceho lekára. Podaná dávka by sa mala podávať ako jedna injekcia a nemala by sa rozdeľovať. Dávka sa nesmie podávať intravaskulárne (intravenózne), intramuskulárne ani intradermálne (do kože) (pozri časť 4.4). Pokyny na podávanie nájdete v časti 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná respiračná nedostatočnosť

Závažná porucha funkcie pečene

Akútny alkoholizmus alebo *delirium tremens*

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Podávanie

Je potrebné dbať na to, aby sa zabránilo neúmyselnej injekcii Buvidalu. Dávka sa nesmie podávať intravaskulárne (intravenózne), intramuskulárne ani intradermálne.

Intravaskulárne podanie, ako je intravenózna injekcia, by predstavovalo riziko vážneho poškodenia, pretože Buvidal vytvára pri kontakte s telesnými tekutinami pevnú hmotu, ktorá by mohla potenciálne spôsobiť poranenie ciev, oklúziu alebo tromboembolické príhody.

Aby sa minimalizovalo riziko nesprávneho používania, zneužívania alebo nevhodného používania je pri predpisovaní a dávkovaní buprenorfinu potrebné prijať vhodné opatrenia. Zdravotníci by mali Buvidal podávať priamo pacientovi. Užívanie na domáce použitie alebo samo-podávanie lieku pacientmi nie je povolené. Akékoľvek pokusy o odstránenie depotu by sa mali počas liečby sledovať.

### Vlastnosti predĺženého uvoľňovania

Vlastnosti predĺženého uvoľňovania lieku by sa mali brať do úvahy počas liečby, vrátane, vrátane začatia a ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Hlavne pacienti s konkomitantnými liekmi a/alebo súbežnými komorbiditami majú byť sledovaní, či nevykazujú prejavy a príznaky toxicity, predávkovania alebo abstinencie, ktoré sú spôsobené zvýšenou alebo zníženou hladinou buprenorfinu (pozri časti 4.5 a 5.2).

### Útlm dýchania

Popísaných bolo množstvo prípadov úmrtí v dôsledku útlu dýchania u pacientov liečených buprenorfinom, najmä ak sa podával v kombinácii s benzodiazepínami (pozri časť 4.5) alebo ak sa buprenorfin nepoužíval tak, ako je predpísané. Úmrtia boli hlásené aj v súvislosti so súbežným použitím buprenorfinu s ďalšími látkami s tlmiacim účinkom na CNS, ako je alkohol, gabapentinoidy (ako je pregabalín a gabapentín) (pozri časť 4.5) alebo iné opioidy. U pacientov s respiračnou nedostatočnosťou (napr. chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, cor pulmonale, zníženou respiračnou rezervou, hypoxiou, hyperkapniou, už existujúcim útlmom dýchania alebo kyfaskoliózou) sa musí buprenorfin používať opatrne.

Buprenorfin môže v prípade neúmyselného alebo úmyselného použitia spôsobiť vážny a potenciálne smrteľný útlm dýchania u detí a osôb bez závislosti na opioidoch.

### Útlm CNS

Buprenorfin môže spôsobiť ospalosť, zvlášť pri užívaní spolu s alkoholom alebo s liekmi s tlmiacim účinkom na centrálny nervový systém (ako sú benzodiazepíny, trankvilizéry, sedatíva, gabapentinoidy alebo hypnotiká) (pozri časti 4.5 a 4.7).

### Závislosť

Buprenorfin je čiastočný agonista mí-opiátového receptora a chronické podávanie môže vyvolať závislosť od opiátov.

### Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Buvidal a iných sérotonergných liekov, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, môže viesť k sérotonínovému syndrómu,

potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5). Ak je súbežná liečba inými sérotonergnými liekmi klinicky opodstatnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy. Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov.

### Hepatitis a hepatické udalosti

Pred začatím liečby sa odporúča vykonať východiskové pečeňové testy a zdokumentovať stav vírusovej hepatitídy. Pacientom, ktorí sú pozitívni na vírusovú hepatitídu, súbežne užívajú niektoré iné lieky (pozri časť 4.5) a/alebo majú existujúce poškodenie funkcie pečene, hrozí vyššie riziko poškodenia pečene. Odporúča sa pravidelné sledovanie pečeňových funkcií.

V klinických skúšaní aj v správach o nežiaducich účinkoch po uvedení liekov obsahujúcich buprenorfin na trh boli u pacientov závislých od opioidov hlásené prípady akútneho poškodenia pečene. Spektrum abnormalít siaha od prechodných asymptomatických zvýšení pečeňových transamináz až po prípady cytolytickej hepatitídy, zlyhania pečene, pečeňovej nekrózy, hepatorenálneho syndrómu, hepatálnej encefalopatie i úmrtia. V mnohých prípadoch môže zohrať príčinnú alebo pomocnú úlohu prítomnosť už existujúcich abnormalít v pečeňových enzýmoch, genetického ochorenia, infekcie vírusmi hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C, nadmerná konzumácia alkoholu, anorexia, súbežné užívanie iných potenciálne hepatotoxických liekov a pokračujúce injekčné užívanie drog. Tieto faktory sa musia vziať do úvahy pred predpísaním buprenorfinu a počas liečby. V prípade podozrenia na hepatickú udalosť sa vyžaduje ďalšie biologické a etiologické zhodnotenie. V závislosti od nálezov môže byť liečba Buvidalom prerušená. Môže byť potrebné monitorovanie presahujúce týždenné a mesačné obdobie liečby. Pokiaľ sa v liečbe pokračuje, je potrebné pozorne sledovať činnosť pečene.

### Precipitácia opioidového abstinenčného syndrómu

Pri začatí liečby buprenorfinom je dôležité uvedomiť si čiastočný agonistický profil buprenorfinu. Buprenorfinové produkty spôsobili abstinenčné príznaky u pacientov závislých od opioidov, keď boli podávané predtým, ako ustúpia agonistické účinky vyplývajúce z nedávneho užívania alebo nesprávneho užívania opioidov. Aby sa zabránilo rýchlemu nástupu abstinenčných príznakov, musí sa vykonať indukcia, ak sú evidentné mierne až stredne závažné abstinenčné prejavy a príznaky (pozri časť 4.2).

Prerušenie liečby môže mať za následok abstinenčný syndróm, ktorý môže byť oneskorený v nástupe.

### Porucha funkcie pečene

Buprenorfin je do značnej miery metabolizovaný v pečeni. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene majú byť sledovaní z dôvodu možných prejavov a príznakov z vysadenia opioidov, toxicity alebo predávkovania, ktoré sú spôsobené zvýšenou hladinou buprenorfinu. Buprenorfin sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2). Funkciu pečene je počas liečby potrebné pravidelne monitorovať. Použitie buprenorfinu je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa akumulujú metabolity buprenorfinu. Dávkovanie s opatrnosťou sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2).

## Predĺženie intervalu QT

Pri súbežnom podávaní Buvidalu s inými liekmi, ktoré predĺžujú interval QT, a u pacientov so syndrómom dlhého intervalu QT alebo inými rizikovými faktormi predĺženia intervalu QT, je potrebná opatrnosť.

## Akútna liečba bolesti

Na liečbu akútnej bolesti pri pokračujúcom užívaní Buvidalu môže byť potrebná kombinácia užívania opioidov s vysokou afinitou na receptory mí-opioidov (napríklad fentanyl), neopioidných analgetík a regionálnej anestézie. Titrácia perorálneho alebo intravenózneho krátkodobo pôsobiaceho opioidného lieku proti bolesti (morfin s okamžitým uvoľňovaním, oxykodón alebo fentanyl) na požadovaný analgetický účinok u pacientov liečených Buvidalom môže vyžadovať vyššie dávky. Pacienti majú byť počas liečby sledovaní.

## Použitie u detí a dospievajúcich

Bezpečnosť a účinnosť buprenorfínu u detí vo veku do 16 rokov neboli stanovené (pozri časť 4.2). Vzhľadom na obmedzené údaje u dospievajúcich (vo veku 16 alebo 17 rokov) musia byť pacienti v tejto vekovej kategórii počas liečby pozorne sledovaní.

## Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávke. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

## Účinky triedy

Opioidy môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu.

Opioidy môžu zvýšiť tlak mozgovomiechového moku a spôsobiť tak záchvaty. U pacientov s poranením hlavy, vnútrolebečnými léziami alebo inými stavmi, ktoré zvyšujú tlak mozgovomiechového moku, ako aj u pacientov s anamnézou záchvatov v minulosti, je preto nutné používať opioidy s opatrnosťou.

U pacientov s hypotenziou, hypertrofiou prostaty alebo s uretrálnou stenózou sa pri používaní opioidov vyžaduje opatrnosť.

Opioidmi vyvolaná mióza, zmeny v úrovni vedomia či zmeny vo vnímaní bolesti ako symptómu ochorenia môžu narušiť vyhodnotenie stavu pacienta alebo prekryť diagnózu alebo klinický priebeh sprievodného ochorenia.

Opatrnosť pri používaní opioidov sa vyžaduje u pacientov s myxedémom, hypotyreózou alebo adrenokortikálnou nedostatočnosťou (napr. Addisonovou chorobou).

Preukázalo sa, že opioidy zvyšujú tlak v žľčovode a je nutné ich používať s opatrnosťou u pacientov s dysfunkciou žľových ciest.

## Latex

Vo formulácii krytu ihly nebol použitý prírodný kaučuk ani latex. Prítomnosť zanedbateľných stôp však nemôže byť vylúčená. Preto existuje možné riziko alergických reakcií u osôb s precitlivosťou na latex, ktoré nemožno úplne vylúčiť.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

S Buvidalom sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

Buprenorfin sa má používať opatrne pri súbežnom podávaní týchto liekov:

- naltrexón a nalmefén: sú to antagonisy opioidov, ktoré dokážu zablokovať farmakologické účinky buprenorfinu. U pacientov závislých od opioidov, ktorí sú v súčasnosti liečení buprenorfinom, môže naltrexón vyvolať náhly nástup predĺžených a intenzívnych abstinenčných príznakov opioidov. U pacientov, ktorí v súčasnosti dostávajú liečbu naltrexónom, môže byť zamýšľaný terapeutický účinok podávania buprenorfinu blokovaný naltrexónom.
- alkoholické nápoje alebo lieky obsahujúce alkohol, pretože alkohol zvyšuje sedatívny účinok buprenorfinu (pozri časť 4.7).
- benzodiazepíny: Táto kombinácia môže viesť k smrti v dôsledku útlmu dýchania centrálného pôvodu. Dávkovanie sa preto musí starostlivo sledovať a tejto kombinácii treba zamedziť, ak existuje riziko zneužitia. Pacientov treba upozorniť, že počas užívania tohto lieku je mimoriadne nebezpečné samoaplikovať benzodiazepíny bez predpisu, a musia byť upozornení, aby benzodiazepíny užívali súbežne s týmto liekom len podľa pokynov svojho lekára (pozri časť 4.4).
- gabapentinoidy: Táto kombinácia môže viesť k smrti v dôsledku útlmu dýchania. Dávkovanie sa preto musí starostlivo sledovať a tejto kombinácii treba zamedziť, ak existuje riziko zneužitia. Pacienti majú byť upozornení na používanie gabapentinoïdov (ako je pregabalín a gabapentín) súbežne s týmto liekom len podľa pokynov lekára (pozri časť 4.4).
- sérotonergné lieky, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, pretože existuje zvýšené riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).
- iné lieky tlmiace centrálnu nervovú sústavu: ostatné opioidné deriváty (napr. metadón, analgetiká a antitusiká), niektoré antidepresíva, sedatívne antagonisy  $H_1$ -receptorov, barbituráty, anxiolytiká iné ako benzodiazepíny, antipsychotiká, klonidín a príbuzné látky. Tieto kombinácie zvyšujú útlm centrálnnej nervovej sústavy. Zníženie úrovne pozornosti môže byť nebezpečné pre vedenie vozidiel a obsluhovanie strojov (pozri časť 4.7).
- opioidné analgetiká: po podaní úplného opioidného agonistu pacientom užívajúcim buprenorfin môže byť náročné dosiahnuť dostatočnú analgéziu. Existuje tiež možnosť predávkovania úplným agonistom, najmä pri pokusoch o prekonanie účinkov čiastočného agonistu buprenorfinu alebo pri poklese hladiny buprenorfinu v plazme (pozri časť 4.4).
- Buprenorfin sa metabolizuje na norbuprenorfin predovšetkým prostredníctvom CYP3A4. Interakcia so súbežne podávanými induktormi alebo inhibítormi bola stanovená v štúdiách s použitím transmukózneho a transdermálneho buprenorfinu. Buprenorfin sa tiež metabolizuje na buprenorfin-3 $\beta$ -glukuronid prostredníctvom UGT1A1.
  - Inhibítory CYP3A4 môžu inhibovať metabolizmus buprenorfinu, a tým zvýšiť hodnotu  $C_{max}$  a AUC buprenorfinu a norbuprenorfinu. Buvidal stráca účinky prvého prechodu a očakáva sa, že inhibítory CYP3A4 (napr. inhibítory proteázy ako ritonavir, nelfinavir alebo indinavir alebo azolové antifungálne látky, ako je ketokonazol alebo itrakonazol alebo makrolidové antibiotiká), budú mať menší účinok na metabolizmus buprenorfinu pri súčasnom podávaní s Buvidalom, v porovnaní s tým, keď sa podávajú súbežne s sublingválnym buprenorfinom. Pri prechode zo sublingválneho buprenorfinu na Buvidal môže byť potrebné pacientov sledovať, aby sa zabezpečilo, že plazmatické hladiny buprenorfinu sú primerané. Pacienti užívajúci liek Buvidal, ktorí začali liečbu inhibítormi CYP3A4, majú byť liečení týždenným Buvidalom a majú byť sledovaní s ohľadom na prejavy a príznaky nadmernej liečby. Naopak, ak pacient, ktorému je súbežne podávaný liek Buvidal a inhibítor CYP3A4, ukončí liečbu inhibítormi CYP3A4, má byť sledovaný s ohľadom na abstinenčné príznaky (pozri časť 4.4).
  - Induktory CYP3A4 môžu indukovať metabolizmus buprenorfinu, a tým znížiť hladiny buprenorfinu. Buvidal stráca účinok prvého prechodu a očakáva sa, že induktory CYP3A4 (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín alebo rifampicín) majú pri súčasnom podávaní s Buvidalom menšie účinky na metabolizmus buprenorfinu v



porovnaní s tým, keď sa podávajú súbežne s buprenorfinom. Pri prechode zo sublingválneho buprenorfinu na Buvidal môže byť potrebné pacientov sledovať, aby sa zabezpečilo, že plazmatické hladiny buprenorfinu sú primerané. Pacienti užívajúci liek Buvidal, ktorí začali liečbu induktormi CYP3A4, majú byť liečení týždenným Buvidalom a majú byť sledovaní s ohľadom na abstinenčné prejavy a príznaky. Naopak, ak pacient, ktorému je súbežne podávaný liek Buvidal a induktor CYP3A4, ukončí liečbu induktorom CYP3A4, má byť sledovaný s ohľadom na príznaky nadmernej liečby.

- Inhibítory UGT1A1 môžu ovplyvniť systémovú expozíciu buprenorfinu.
- inhibítory monoaminoxidázy (MAOI): Možné zhoršenie účinkov opioidov na základe skúseností s morfinom.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití buprenorfinu u gravidných žien. Štúdie vykonané na zvieratách nenaznačujú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Buprenorfin sa má používať počas gravidity len v prípade, že potenciálny prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod.

Ku koncu tehotenstva môže buprenorfin vyvolať útlm dýchania u novorodenca, a to dokonca aj po krátkej dobe podávania. Dlhodobé podávanie počas posledných troch mesiacov gravidity môže spôsobiť abstinenčný syndróm u novorodenca (napr. hypertónia, novorodenecký tremor, novorodenecká agitácia, myoklonus alebo kŕčovité záchvaty). K syndrómu dochádza zvyčajne oneskorene niekoľko hodín až niekoľko dní po pôrode.

Vzhľadom na dlhý polčas buprenorfinu sa má zvažovať niekoľkodňové pozorovanie novorodenca po narodení, aby sa zabránilo riziku respiračného útlmu alebo abstinenčného syndrómu u novorodenca.

##### Dojčenie

Buprenorfin a jeho metabolity sa vylučujú do ľudského mlieka a Buvidal sa má používať s opatrnosťou počas dojčenia.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo len obmedzené údaje o účinkoch buprenorfinu na fertilitu u ľudí. Účinok buprenorfinu na fertilitu u zvierat nebol pozorovaný (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Buprenorfin má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ak je podaný pacientom závislým od opioidov. Buprenorfin môže spôsobiť ospalosť, závraty alebo poruchy myslenia, a to najmä počas indukcie liečby a po zmene dávkovania. Ak sa používa spolu s alkoholom alebo liekmi s tlmiacim účinkom na centrálnu nervovú sústavu, je pravdepodobné, že účinok bude ešte výraznejší (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pacient musí byť upozornený, že počas používania tohto lieku nesmie viesť vozidlá ani obsluhovať nebezpečné stroje, dokým nebude známe, ako tento liek na neho vplýva. Ošetrojúci lekár má vydať individuálne odporúčanie.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na buprenorfin sú bolesť hlavy, nauzea, hyperhidróza, nespavosť, abstinenčný syndróm a bolesť.

## Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u buprenorfinu vrátane Buvidalu. Používajú sa nasledujúce výrazy a frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Tabuľka č. 2. Nežiaduce reakcie uvedené podľa orgánových systémov</b>				
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>		Infekcia Chrípka Zápal hltanu Nádcha	Celulitída v mieste vpichu	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		Lymfadenopatia		
<b>Poruchy imunitného systému</b>		Precitlivenosť		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Znížená chuť do jedla		
<b>Psychické poruchy</b>	Nespavosť	Úzkosť Agitácia Depresia Nepriateľstvo Nervozita Abnormálne myslenie Paranoja Závislosť od liečby		Halucinácie Euforická nálada
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy	Ospalosť Závrat Migréna Parestézia Synkopa Tras Hypertónia Poruchy reči		
<b>Poruchy oka</b>		Porucha slzenia Rozšírenie zreníc očí Mióza		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Vertigo	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Palpitácie		
<b>Poruchy ciev</b>		Vazodilatácia Hypotenzia		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		Kašeľ Dýchavičnosť Zívanie Astma Bronchitída		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Nevôľnosť	Zápcha Vracanie Bolesť brucha Nadúvanie Dyspepsia Sucho v ústach Hnačka		

<b>Tabuľka č. 2. Nežiaduce reakcie uvedené podľa orgánových systémov</b>				
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
		Poruchy gastrointestinálneho traktu		
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			Zvýšená hodnota alanínaminotransferázy Zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Vyrážka Svrbenie Žihľavka	Makulárna vyrážka	Erytém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Bolesti kĺbov Bolesti chrbta Boleť svalov Svalové kŕče Boleť krku Bolesti kostí		
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>				Retencia moču
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		Dysmenorea		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Hyperhidróza Abstinénčné príznaky Boleť	Boleť v mieste vpichu injekcie Svrbenie v mieste vpichu injekcie Erytém v mieste vpichu injekcie Opuch v mieste vpichu injekcie Reakcie v mieste vpichu injekcie Stvrdnutie v mieste vpichu injekcie Zdureníe v mieste vpichu injekcie Periférny edém Asténia Celková nevoľnosť Horúčka Zimnica Abstinénčný syndróm u novorodencov Boleť v hrudníku	Zápal v mieste vpichu injekcie Podliatina v mieste vpichu injekcie Urtikária v mieste vpichu injekcie	Absces v mieste vpichu injekcie Ulcerácia v mieste vpichu injekcie Nekróza v mieste vpichu injekcie
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Abnormálne výsledky testov funkcie pečene		
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			Procedurálny závrat	

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### *Reakcie v mieste vpichu injekcie*

V dvojito zaslepenom skúšaní účinnosti fázy 3 boli nežiaduce reakcie súvisiace s miestom vpichu injekcie pozorované u 36 (16,9 %) z 213 pacientov (5 % podaných injekcií) v skupine liečenej Buvidalom. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli bolesť v mieste vpichu injekcie (8,9 %), pruritus v mieste vpichu injekcie (6,1 %) a erytém v mieste vpichu injekcie (4,7 %). Všetky reakcie v mieste vpichu boli mierne alebo stredne závažné a väčšina prípadov bola prechodná.

Počas používania Buvidalu po uvedení na trh boli hlásené nežiaduce reakcie v mieste vpichu injekcie: absces, ulcerácia a nekróza.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Útlm dýchania v dôsledku útlu centrálnej nervovej sústavy je hlavným symptómom vyžadujúcim si zásah v prípade predávkovania buprenorfinom, pretože môže viesť k zástave dýchania a smrti. Medzi počiatočné príznaky predávkovania môže patriť tiež nadmerné potenie, ospalosť, tupozrakosť, mióza, hypotenzia, nevoľnosť, vracanie a/alebo poruchy reči.

### Liečba

Mali by sa zaviesť všeobecné podporné opatrenia, vrátane starostlivého monitorovania respiračnej funkcie a funkcie srdca u pacienta. Treba nasadiť symptomatickú liečbu útlu dýchania podľa štandardných opatrení intenzívnej starostlivosti. Musia sa zabezpečiť voľné dýchacie cesty pacienta a asistované alebo kontrolované dýchanie. Pacient by mal byť presunutý do prostredia, v ktorom je k dispozícii kompletne vybavenie pre resuscitáciu. Ak pacient vracia, treba prijať opatrenia, aby nedošlo k vdýchnutiu. Odporúča sa použitie antagonistu opioidov (napr. naloxónu) aj napriek malému efektu, ktorý môže mať na zvrátenie respiračných symptómov buprenorfinu v porovnaní s účinkami na opioidy s plne agonistickým účinkom.

Pri stanovení dĺžky liečby treba vziať do úvahy dlhé trvanie účinkov buprenorfinu a Buvidalu s predĺženým uvoľňovaním, aby sa predišlo účinkom predávkovania (pozri časť 4.4). Naloxón môže byť odstránený rýchlejšie ako buprenorfin, čo umožňuje návrat k predtým kontrolovaným symptómom predávkovania buprenorfinom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, liečivá na terapiuzávislosti od opioidov, ATC kód: N07BC01

### Mechanizmus účinku

Buprenorfin je opioidný čiastočný agonista/antagonista, ktorý sa viaže na opioidné receptory v mozgu  $\mu$  (mí) a  $\kappa$  (kappa). Jeho aktivita v opioidnej udržiavacej liečbe sa vysvetľuje pomalým reverzibilným uvoľňovaním jeho väzby na  $\mu$ -opioidné receptory, ktoré počas dlhej doby môžu minimalizovať potrebu nezákonných opioidov u pacientov závislých od opioidov.

Efekt stropu opioidných agonistov bol pozorovaný v priebehu klinických farmakologických štúdií u osôb závislých na opioidoch.

### Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť Buidalu pri liečbe závislosti od opioidov bola stanovená v pivotnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej štúdií fázy 3 s aktívne kontrolovanou flexibilnou dávkou u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou závislosťou od opioidov. V tejto štúdií bolo 428 pacientov randomizovaných do jednej z dvoch liečebných skupín. Pacienti v skupine s Buidalom (n = 213) dostávali počas prvých 12 týždňov týždenné injekcie (16 mg až 32 mg), po ktorých nasledovali mesačné injekcie (64 mg až 160 mg) počas posledných 12 týždňov a denné dávky sublingválnych tabliet placebo počas celého obdobia liečby. Pacienti v skupine so sublingválne podávaným buprenorfinom/naloxónom (n = 215) dostávali počas prvých 12 týždňov týždenné a počas posledných 12 týždňov mesačné injekcie placebo plus denné sublingválne tablety buprenorfinu/naloxónu počas celého obdobia liečby (8 mg až 24 mg počas prvých 12 týždňov a 8 mg až 32 mg počas posledných 12 týždňov). Počas 12 týždňov s mesačnými injekciami pacienti v oboch skupinách mohli v prípade potreby dostať jednu ďalšiu týždennú dávku Buidalu 8 mg na mesiac. Pacienti sa zúčastnili 12 týždňových návštev počas prvých 12 týždňov a 6 návštev počas posledných 12 týždňov (3 plánované mesačné návštevy a 3 náhodné návštevy na analýzu toxikológie moču). Pri každej návšteve sa hodnotili meradlá výslednej účinnosti a bezpečnosti.

Z 428 randomizovaných pacientov ukončilo 24-týždňové obdobie liečby 69,0 % (147/213) pacientov v skupine liečenej Buidalom a 72,6 % (156/215) pacientov v sublingválnej skupine liečenej buprenorfinom/naloxónom.

Štúdia splnila primárny koncový ukazovateľ non-inferiority v priemernom percentuálnom zastúpení vzoriek moču negatívnych na nedovolené opioidy počas 1. až 24. týždňa liečby pre skupinu s Buidalom v porovnaní s sublingválnymi skupinami buprenorfinu/naloxónu (tabuľka č. 3).

V porovnaní so sublingválnym buprenorfinom/naloxónom (vopred špecifikované poradie testov) bola v priebehu 4. až 24. týždňa liečby (tabuľka č. 3) splnená superiorita Buidalu pre sekundárny ukazovateľ kumulatívnej distribučnej funkcie (cumulative distribution function, CDF) pre percentuálny podiel opioidne negatívnych vzoriek moču.

<b>Tabuľka č. 3. Premenné účinnosti v pivotnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej, aktívne kontrolovannej štúdií fázy 3 s flexibilnou dávkou u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou závislosťou od opioidov</b>					
<b>Premenná účinnosti</b>	<b>Štatistika</b>	<b>Buidal</b>	<b>SL BPN/NX</b>	<b>Liečebný rozdiel (%)<sup>a</sup> (95 % IS)</b>	<b>P-hodnota</b>
<b>Percento vzoriek moču negatívnych na nedovolené opioidy</b>	N	213	215		
	LS priemer (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95 % IS	30,3 – 40,0	23,5 – 33,3	-0,1 – 13,6	
<b>CDF percentuálneho podielu vzoriek moču negatívnych na nedovolené opioidy v 4. – 24. týždni</b>	N	213	215		
	Medián	26,7	6,7	-	0,008 <sup>b</sup>

CDF = kumulatívna distribučná funkcia, IS = interval spoľahlivosti, LS = najmenšie štvorce; SE = štandardná chyba, SL BPN/NX = sublingválny buprenorfin/naloxón

<sup>a</sup> Rozdiel = Buidal – SL BPN/NX.

<sup>b</sup> p-hodnota bola pre superioritu

Uskutočnila sa dlhodobá nezaslepená štúdia bezpečnosti fázy 3 s flexibilným dávkovaním týždenného a mesačného Buidalu počas 48 týždňov. Štúdia zahŕňala celkovo 227 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou závislosťou od opioidov, z ktorých 190 pacientov prešlo zo sublingválneho buprenorfinu (s

naloxónom alebo bez naloxónu) a 37 pacientov bolo novo liečených buprenorfinom. Počas 48-týždňovej liečby mohli pacienti podľa klinického úsudku lekára meniť medzi týždennými a mesačnými injekciami Buvidalu a rôzne dávky (8 mg až 32 mg Buvidalu týždenne a 64 mg až 160 mg Buvidalu mesačne).

U pacientov, ktorí prešli zo sublingválneho buprenorfinu, bolo percento pacientov so vzorkami moču negatívnymi na nelegálne opioidy 78,8 % na začiatku liečby a 84,0 % na konci 48-týždňovej liečby. U pacientov, pre ktorých bola liečba nová, bolo percento pacientov so vzorkami moču negatívnymi na nedovolené opioidy 0,0 % na začiatku liečby a 63,0 % na konci 48-týždňovej liečby. Celkovo 156 pacientov (68,7 %) dokončilo 48-týždňovú liečbu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Mesačný Buvidal

#### Absorpcia

Po injekcii sa plazmatická koncentrácia buprenorfinu zvyšuje s mediánom  $t_{max}$  6 – 10 hodín. Buvidal má úplnú absolútnu biologickú dostupnosť. Stabilizovaná expozícia sa dosiahne v štvrtej mesačnej dávke.

Zvýšenie celkovej expozície závisí od dávky v dávkovacom intervale od 64 mg do 160 mg.

#### Distribúcia

Zrejmy objem distribúcie buprenorfinu je približne 1 900 l. Buprenorfin sa približne na 96 % viaže na bielkoviny, primárne na alfa a beta-globulín.

#### Biotransformácia a eliminácia

Buprenorfin je oxidačne metabolizovaný prostredníctvom 14-N-dealkylácie na N-desalkyl-buprenorfin (tiež známy ako norbuprenorfin) prostredníctvom cytochrómu P450 CYP3A4 a glukurokonjugáciou materskej molekuly a dealkylovaného metabolitu. Norbuprenorfin je  $\mu$ -opioidný agonista so slabou vlastnou aktivitou.

Subkutánne podávanie Buvidalu vedie k významne nižším koncentráciám norbuprenorfinu v plazme v porovnaní s podávaním sublingválneho buprenorfinu v dôsledku zabránenia metabolizmu pri prvom prechode.

Eliminácia buprenorfinu z Buvidalu je obmedzená rýchlosťou uvoľňovania s terminálnym polčasom v rozmedzí od 19 do 25 dní.

Buprenorfin sa eliminuje hlavne stolicou, žlčovým vylučovaním glukurokonjugovaných metabolitov (70 %), zvyšok sa eliminuje močom. Celkový klírens buprenorfinu je približne 68 l/h.

#### Špeciálne populácie

##### *Staršie osoby*

Farmakokinetické údaje u starších pacientov (> 65 rokov) nie sú k dispozícii.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Eliminácia obličkami hrá relatívne malú úlohu ( $\approx$  30 %) v celkovom klírense buprenorfinu. Úprava dávkovania na základe funkcie obličiek sa nevyžaduje, ale odporúča sa opatrnosť pri dávkovaní u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

## Porucha funkcie pečene

V tabuľke 4 sú zhrnuté výsledky z klinickej štúdie, v ktorej sa stanovila expozícia buprenorfínu po dávke sublingválnej tablety buprenorfínu/naloxónu 2,0/0,5 mg u zdravých účastníkov a u účastníkov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene.

<b>Tabuľka č. 4. Vplyv poruchy funkcie pečene (zmena vzhľadom na zdravých účastníkov) na farmakokinetické parametre buprenorfínu po podaní sublingválneho buprenorfínu/naloxónu (2,0/0,5 mg) u zdravých účastníkov a u účastníkov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene</b>			
<b>Farmakokinetický parameter</b>	<b>Mierna porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) (n = 9)</b>	<b>Stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) (n = 8)</b>	<b>Závažná porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) (n = 8)</b>
<b>Buprenorfín</b>			
C <sub>max</sub>	1,2-násobný nárast	1,1-násobný nárast	1,7-násobný nárast
AUC <sub>posl.</sub>	Podobná ako kontrolné hodnoty	1,6-násobný nárast	2,8-násobný nárast

Celkovo sa plazmatická expozícia buprenorfínu zvýšila približne 3-násobne u jedincov so závažne poškodenou funkciou pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

### Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov (mladších ako 18 rokov) nie sú k dispozícii. Údaje zo simulácie expozície buprenorfínu u dospievajúcich vo veku 16 rokov preukazujú nižšie hodnoty C<sub>max</sub> a AUC v porovnaní s pozorovanými hodnotami u dospelých pri týždennom a mesačnom Buvidale.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita buprenorfínu bola stanovená u myší a potkanov po perorálnom a parenterálnom (intravenóznom, intraperitoneálnom) podaní. Nežiaduce účinky boli založené na známej farmakologickej aktivite buprenorfínu.

Buprenorfín vykazoval nízku tkanivovú a biochemickú toxicitu, keď sa podával beaglom subkutánne jeden mesiac, makakom rhesus perorálne počas jedného mesiaca a potkanom a paviano intramuskulárne počas šiestich mesiacov.

Štúdie teratológie a reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch intramuskulárnym podaním viedli k záveru, že buprenorfín nie je embryotoxický ani teratogénny a nemá výrazný vplyv na potenciál odstavenia. U potkanov nedošlo k žiadnym nežiaducim účinkom na plodnosť všeobecných reprodukčných funkcií.

Štúdie chronickej toxicity nosiča používaného pre Buvidal u potkanov a psov neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Sójový fosfatidylcholín  
Glycerol-dioleát  
N-metylpyrolidón

## 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú v chladničke alebo mrazničke.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml naplnená injekčná striekačka (sklenená, typ I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma pokrytá fluoropolymérom) s ihlou (½ palca, 23 G, 12 mm) a kryt ihly (styrén-butadiénový kaučuk). Naplnená injekčná striekačka je nasadená v bezpečnostnom zariadení na zabránenie pichnutia ihlou po injekčnej aplikácii. Kryt ihly bezpečnostnej striekačky môže obsahovať gumový latex.

Veľkosti balenia:

Balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku s uzáverom, ihlou, krytom ihly, bezpečnostným zariadením a 1 piestom.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Dôležitá informácia

- Podanie sa má vykonať do podkožného tkaniva.
- Musí sa zabrániť intravaskulárnemu, intramuskulárnemu a intradermálnemu podaniu.
- Nesmie sa používať, ak je bezpečnostná striekačka zlomená alebo je poškodený obal.
- Kryt ihly striekačky môže obsahovať gumový latex, ktorý môže spôsobiť alergické reakcie u osôb citlivých na latex.
- S bezpečnostnou striekačkou manipulujte opatrne, aby ste zabránili pichnutiu ihlou. Bezpečnostná striekačka obsahuje bezpečnostné zariadenie na ochranu ihly, ktoré sa aktivuje na konci injekcie. Neodkrývajte bezpečnostnú striekačku, kým nie ste pripravení na jej podanie. Keď je odkrytá, nikdy sa nepokúšajte znova nasadiť ihlu.
- Po použití bezpečnú striekačku ihneď zlikvidujte. Bezpečnostnú striekačku nepoužívajte opakovane.

Úplné pokyny nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

**Buvidal injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním (mesačne)**

EU/1/18/1336/005 [64 mg buprenorfínu/0,18 ml]

EU/1/18/1336/006 [96 mg buprenorfínu/0,27 ml]

EU/1/18/1336/007 [128 mg buprenorfínu/0,36 ml]



EU/1/18/1336/009 [160 mg buprenorfínu/0,45 ml]

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

20. novembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Rechon Life Science AB

Soldatorpsvägen 5

Limhamn

216 13

Švédsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu označené šikmým modrým pruhom s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**Naplnená injekčná striekačka**

**1. NÁZOV LIEKU**

Buvidal 8 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfínu

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 8 mg buprenorfínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: sójový fosfatidylcholín, glycerol-dioleát, bezvodý etanol

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**

1 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným zariadením a 1 piestom

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Subkutánne použitie

Raz týždenne

Iba na jednorazové použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/ 1/18/1336/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Buvidal 8 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

8 mg/0,16 ml

**6. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

Naplnená injekčná striekačka

**1. NÁZOV LIEKU**

Buvidal 16 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 16 mg buprenorfínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: sójový fosfatidylcholín, glycerol-dioleát, bezvodý etanol

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním

1 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným zariadením a 1 piestom

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Subkutánne použitie

Iba na jednorazové použitie

Raz týždenne

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/ 1/18/1336/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Buvidal 16 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

16 mg/0,32 ml

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠÍ OBAL

Naplnená injekčná striekačka

#### 1. NÁZOV LIEKU

Buvidal 24 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 24 mg buprenorfínu

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sójový fosfatidylcholín, glycerol-dioleát, bezvodý etanol

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním

1 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným zariadením a 1 piestom

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Subkutánne použitie

Iba na jednorazové použitie

Raz týždenne

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/ 1/18/1336/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Buvidal 24 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

24 mg/0,48 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**Naplnená injekčná striekačka**

**1. NÁZOV LIEKU**

Buvidal 32 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 32 mg buprenorfínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: sójový fosfatidylcholín, glycerol-dioleát, bezvodý etanol

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**

1 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným zariadením a 1 piestom

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Subkutánne použitie

Iba na jednorazové použitie

Raz týždenne

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/ 1/18/1336/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Buvidal 32 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

32 mg/0,64 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**Naplnená injekčná striekačka**

**1. NÁZOV LIEKU**

Buvidal 64 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 64 mg buprenorfínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: sójový fosfatidylcholín, glycerol-dioleát, *N*-metylpyrolidón

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**

1 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným zariadením a 1 piestom

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Subkutánne použitie

Iba na jednorazové použitie

Raz mesačne

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/ 1/18/1336/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Buvidal 64 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

64 mg/0,18 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**Naplnená injekčná striekačka**

**1. NÁZOV LIEKU**

Buvidal 96 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 96 mg buprenorfínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: sójový fosfatidylcholín, glycerol-dioleát, *N*-metylpyrolidón

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**

1 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným zariadením a 1 piestom

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Subkutánne použitie

Iba na jednorazové použitie

Raz mesačne

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/ 1/18/1336/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Buvidal 96 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

96 mg/0,27 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

Naplnená injekčná striekačka

**1. NÁZOV LIEKU**

Buvidal 128 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 128 mg buprenorfinu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: sójový fosfatidylcholín, glycerol-dioleát, *N*-metylpyrolidón

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním

1 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným zariadením a 1 piestom

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Subkutánne použitie

Iba na jednorazové použitie

Raz mesačne

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/ 1/18/1336/007

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Buvidal 128 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

128 mg/0,36 ml

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠÍ OBAL

Naplnená injekčná striekačka

#### 1. NÁZOV LIEKU

Buvidal 160 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 160 mg buprenorfínu

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sójový fosfatidylcholín, glycerol-dioleát, *N*-metylpyrolidón

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním

1 naplnená injekčná striekačka s bezpečnostným zariadením a 1 piestom

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Subkutánne použitie

Iba na jednorazové použitie

Raz mesačne

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/18/1336/009

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Buvidal 160 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním  
buprenorfín  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

160 mg/0,45 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Buvidal 8 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**  
**Buvidal 16 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**  
**Buvidal 24 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**  
**Buvidal 32 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**  
**Buvidal 64 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**  
**Buvidal 96 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**  
**Buvidal 128 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**  
**Buvidal 160 mg injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním**

buprenorfín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Buvidal a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Buvidal
3. Ako dostanete Buvidal
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Buvidal
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Buvidal a na čo sa používa**

Buvidal obsahuje účinnú látku buprenorfín, čo je typ opioidového lieku. Používa sa na liečbu závislosti od opioidov u pacientov, ktorí tiež dostávajú lekársku, sociálnu a psychologickú podporu. Buvidal je určený pre dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Buvidal**

#### **Nepoužívajte Buvidal**

- ak ste alergický na buprenorfín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte vážne problémy s dýchaním,
- ak máte vážne problémy s pečeňou,
- ak ste pod vplyvom alkoholu alebo sa u vás vyskytuje tras, potenie, úzkosť, zmätenosť alebo ak máte halucinácie spôsobené alkoholom.

#### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Buvidal, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- astmu alebo iné problémy s dýchaním,
- akékoľvek ochorenie pečene, ako napr. hepatitída,
- závažnú poruchu funkcie obličiek,
- určité stavy týkajúce sa srdcového rytmu (syndróm dlhého intervalu QT alebo predĺženého intervalu QT),

- nízky tlak krvi,
  - nedávne poranenie hlavy alebo ochorenie mozgu,
  - poruchu močových ciest (u mužov hlavne spojené so zväčšenou prostatou),
  - problémy so štítnou žľazou,
  - poruchy nadobličiek (napr. Addisonova choroba),
  - problémy so žľezami,
  - depresiu alebo iné ochorenia, ktoré sa liečia antidepresívami.
- Použitie týchto liekov súbežne s Buvidal môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť „Iné lieky a Buvidal“),
- ak ste niekedy mali alergickú reakciu na latex.

#### Dôležité veci, na ktoré treba dbať

- **Ťažkosti s dýchaním:** Niektorí ľudia zomreli v dôsledku veľmi pomalého alebo plytkého dýchania spôsobeného užívaním buprenorfinu s inými látkami tlmiacimi centrálny nervový systém (látky, ktoré spomaľujú určitú činnosť mozgu), ako sú benzodiazepíny, alkohol alebo iné opioidy.
- **Ospalosť:** Tento liek môže spôsobiť ospalosť, najmä ak sa používa s alkoholom alebo inými látkami tlmiacimi centrálny nervový systém (látky, ktoré spomaľujú určitú činnosť mozgu), ako sú benzodiazepíny, iné lieky, ktoré znižujú úzkosť alebo spôsobujú ospalosť, pregabalín alebo gabapentín.
- **Závislosť:** Tento liek môže spôsobiť závislosť.
- **Poškodenie pečene:** Po buprenorfine môže dôjsť k poškodeniu pečene, najmä ak sa používa nesprávne. Môže sa tiež vyskytnúť v dôsledku vírusových infekcií (chronická hepatitída typu C), nadmernej spotreby alkoholu, anorexie (porucha jedenia) alebo používania iných liekov, ktoré poškodzujú pečeň. Váš lekár vás môže požiadať o pravidelné krvné testy na kontrolu vašej pečene. Skôr než začnete liečbu Buvidalom, oznámte vášmu lekárovi, ak máte akékoľvek problémy s pečeňou.
- **Abstinénne príznaky:** Tento liek môže vyvolať abstinénne príznaky, ak ho užijete skôr ako 6 hodín po použití krátkodobo pôsobiacich opioidov (napr. morfinu, heroínu) alebo skôr ako 24 hodín po použití dlhodobo pôsobiacich opioidov, ako je metadón.
- **Krvný tlak:** Tento liek môže spôsobiť prudký pokles krvného tlaku, čo vyvolá závraty, ak vstanete príliš rýchlo zo sedu alebo ľahu.
- **Diagnostika nesúvisiaceho zdravotného stavu:** Tento liek môže maskovať bolesť a sťažiť diagnostiku niektorých ochorení. Nezabudnite povedať svojmu lekárovi, že ste liečení týmto liekom.
- **Poruchy dýchania súvisiace so spánkom:** Buvidal môže spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, ako napríklad spánkové apnoe (prerušenia dýchania počas spánku) a hypoxémiu súvisiacu so spánkom (nízka hladina kyslíka v krvi). Príznaky môžu zahŕňať prerušovanie dýchania počas spánku, nočné budenie kvôli dýchavičnosti, problémy s udržaním spánku alebo nadmerná ospalosť počas dňa. Ak vy alebo iná osoba spozorujete tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár môže zväziť zníženie dávky.

#### **Deti a dospelí**

Buvidal sa nemá používať u detí mladších ako 16 rokov. Váš lekár vás bude pozornejšie sledovať, ak ste dospelí (vo veku 16 – 17 rokov).

#### **Iné lieky a Buvidal**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky môžu zvýšiť vedľajšie účinky Buvidalu a môžu vyvolať veľmi vážne reakcie.

#### Je obzvlášť dôležité informovať svojho lekára, ak užívate:

- **benzodiazepíny** (používané na liečbu úzkosti alebo porúch spánku). Užívanie príliš veľkého množstva benzodiazepínu spolu s Buvidalom môže viesť k smrti, pretože oba lieky môžu



spôsobíť veľmi pomalé a plytké dýchanie (útlm dýchania). Ak potrebujete benzodiazepín, lekár vám predpíše správnu dávku;

- **gabapentinoídy (gabapentín alebo pregabalín)** (používané na liečbu epilepsie alebo neuropatickej bolesti). Užívanie príliš veľkého množstva gabapentinoídu môže viesť k smrti, pretože oba lieky môžu spôsobiť veľmi pomalé a plytké dýchanie (útlm dýchania). Musíte použiť dávku, ktorú vám lekár predpísal;
- **alkohol alebo lieky obsahujúce alkohol.** Alkohol môže zhoršiť sedatívny účinok tohto lieku;
- **iné lieky, ktoré môžu spôsobovať ospalosť,** ktoré sa používajú na liečbu ochorení, ako napr. úzkosť, nespavosť, kŕče (záchvaty) a bolesť. Tieto lieky, keď sa užívajú spolu s Buvidalom, môžu do určitej miery spomaliť činnosť mozgu a znížiť bdelosť a vašu schopnosť správne viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Medzi lieky, ktoré môžu viesť k ospalosti alebo zníženiu pozornosti, patria napríklad:

- iné opioídy, ako napr. metadón, niektoré lieky proti bolesti a kašľu. Tieto lieky môžu tiež zvýšiť riziko predávkovania opioídmí,
  - antidepresíva (používané na liečbu depresie),
  - sedatívne antihistaminiká (používané na liečbu alergických reakcií),
  - barbituráty (používané na vyvolanie spánku a útlmu),
  - niektoré anxiolytiká (používané na liečbu úzkostných porúch),
  - antipsychotiká (používané na liečbu psychických porúch, ako je schizofrénia),
  - klonidín (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku).
- **opioídové lieky proti bolesti.** Tieto lieky nemusia správne fungovať, keď sa užívajú spolu s Buvidalom a môžu zvýšiť riziko predávkovania,
  - **naltrexón a nalmefén** (používané na liečbu porúch závislosti), pretože môžu zabrániť správne fungovaniu Buvidalu. Nemali by ste ich užívať súbežne s týmto liekom.
  - **niektoré antiretrovírusové lieky** (používané na liečbu infekcie HIV), ako je ritonavir, nelfinavir alebo indinavir, môžu zvýšiť účinky tohto lieku,
  - **niektoré antimykotiká** (používané na liečbu plesňových infekcií), ako napr. ketokonazol, itrakonazol, pretože môžu zvýšiť účinky tohto lieku,
  - **makrolidové antibiotiká** (používané na liečbu bakteriálnych infekcií), ako je klaritromycín a erytromycín, pretože môžu zvýšiť účinky tohto lieku,
  - **niektoré antiepileptiká** (používané na liečbu epilepsie), ako je fenobarbital, karbamazepín a fenytoín, pretože môžu znižovať účinok Buvidalu,
  - **rifampicín** (používaný na liečbu tuberkulózy). Rifampicín môže znižovať účinok Buvidalu,
  - **inhibítory monoaminoxidázy** (používané na liečbu depresie), ako napr. fenelzín, izokarboxazid, iponiazid a tranlycypromín, pretože môžu zvýšiť účinky tohto lieku,
  - **antidepresíva**, ako je moklobemid, tranlycypromín, citalopram, escitalopram, fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín, duloxetín, venlafaxín, amitriptylín, doxepín alebo trimipramín. Tieto lieky sa môžu s Buvidal vzájomne ovplyvňovať a môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú mimovoľné rytmické sťahy svalov vrátane svalov, ktoré ovládajú pohyb oka, nepokoj, halucinácie (videnie, cítenie alebo počutie neexistujúcich vecí), kóma, nadmerné potenie, triaška, zosilnenie reflexov, zvýšené svalové napätie, telesná teplota nad 38 °C. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

## Buvidal a alkohol

Počas používania Buvidalu nepožívajzte alkohol (pozri časť 2 Upozornenia a opatrenia). Užívanie alkoholu s týmto liekom môže zvýšiť ospalosť a môže zvýšiť riziko problémov s dýchaním.

## Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Riziká používania Buvidalu u tehotných žien nie sú známe. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť, či máte pokračovať v používaní lieku počas tehotenstva.

Používanie tohto lieku počas tehotenstva môže vyvolať abstinenčné príznaky vrátane problémov s dýchaním u novorodenca. Môže sa to stať niekoľko hodín až niekoľko dní po narodení.

Kontaktujte svojho lekára skôr, ako použijete Buvidal počas dojčenia, pretože tento liek prechádza do materského mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Buvidal u vás môže spôsobiť ospalosť a závrat. Je to pravdepodobnejšie na začiatku liečby a pri zmene dávky. Tieto účinky môžu byť horšie, ak pijete alkohol alebo užívate iné utlmujúce lieky. Nevedzte vozidlá, neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje a nevykonávajte nebezpečné činnosti, kým nebudete vedieť, ako na vás tento liek pôsobí.

### **Buvidal obsahuje alkohol**

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg a 32 mg obsahuje v každom ml 95,7 mg alkoholu (etanolu) (10% w/w). Množstvo v 1 dávke tohto lieku zodpovedá menej ako 2 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

## **3. Ako dostanete Buvidal**

Buvidal smú podávať iba zdravotníci.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg a 32 mg sa podáva týždenne. Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg a 160 mg sa podáva mesačne.

Váš lekár vám určí optimálnu dávku. Počas liečby môže lekár dávku upraviť v závislosti od toho, ako dobre účinkuje liek.

#### Začatie liečby

Prvá dávka Buvidalu vám bude poskytnutá, keď preukážete jasné známky abstinenčného syndrómu. Ak ste závislí od krátkodobo pôsobiacich opioidov (napríklad morfínu alebo heroínu), prvá dávka Buvidalu vám bude podaná najmenej 6 hodín po poslednom použití opioidu.

Ak ste závislí od dlhodobo pôsobiacich opioidov (napríklad metadónu), dávka metadónu sa pred podaním Buvidalu zníži na menej ako 30 mg denne. Prvá dávka tohto lieku vám bude podaná najmenej 24 hodín po poslednom užití metadónu.

Ak ešte nedostávate sublingválny (pod jazyk) buprenorfín (rovnakú účinnú látku ako v prípade Buvidalu), odporúčaná začiatková dávka je 16 mg s jednou alebo dvoma dodatočnými 8 mg dávkami Buvidalu podávanými najmenej 1 deň od seba prvý týždeň liečby. To znamená cieľovú dávku 24 mg alebo 32 mg počas prvého týždňa liečby.

Ak ste predtým nepoužívali buprenorfín, dostanete dávku 4 mg sublingválneho buprenorfínu a budete pozorovaný jednu hodinu pred prvou dávkou Buvidalu.

Môže byť použitý Buvidal na mesačnú liečbu, ak je to pre vás vhodné po dosiahnutí stabilizovanej týždennej liečby Buvidalom (po dobu najmenej štyroch týždňov, ak je to relevantné).

Ak už užívate sublingválny buprenorfín, môžete začať užívať Buvidal deň po poslednej liečbe. Váš lekár vám predpíše správnu začiatkovú dávku Buvidalu v závislosti od dávky sublingválneho buprenorfínu, ktorý teraz užívate.

#### Pokračovanie liečby a úprava dávky

Počas pokračovania liečby Buvidalom môže váš lekár znížiť alebo zvýšiť vašu dávku podľa vašich potrieb. Môžete prejsť z týždennej na mesačnú liečbu a z mesačnej na týždennú liečbu. Váš lekár vám predpíše správnu dávku.

Počas pretrvávajúcej liečby môžete dostať medzi vašou týždennou alebo mesačnou liečbou ďalšiu dávku Buvidalu 8 mg, ak to váš lekár považuje za vhodné pre vás.

Maximálna týždenná dávka, ak užívate týždennú liečbu Buvidalom, je 32 mg s ďalšou 8 mg dávkou. Maximálna mesačná dávka, ak užívate mesačnú liečbu Buvidalom, je 160 mg.

### Cesta podávania

Buvidal sa podáva ako jedna injekcia pod kožu (subkutánne) v ľubovoľnej z povolených oblastí podania injekcie, teda do zadku, stehna, brucha alebo hornej časti ramena. Môžete dostať niekoľko injekcií do tej istej oblasti podania injekcie, ale presné miesta podania injekcie sa budú líšiť pre každú týždennú a mesačnú injekciu počas minimálne 8 týždňov.

### **Ak použijete viac buprenorfínu, ako máte**

Ak ste dostali viac buprenorfínu, ako máte, musíte ihneď kontaktovať svojho lekára, pretože to môže spôsobiť veľmi pomalé a plytké dýchanie, ktoré môže viesť k smrti.

Ak použijete príliš veľa buprenorfínu, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, pretože predávkovanie môže spôsobiť vážne a život ohrozujúce dýchacie problémy. Príznaky predávkovania môžu zahŕňať pomalšie a slabšie dýchanie ako obvykle, väčší pocit ospalosti, nevoľnosť, vracanie a/alebo nezreteľnú reč alebo problémy s rečou. Môžete mať aj menšie zreničky. Ak začnete pociťovať mdloby, môže to byť prejavom nízkeho krvného tlaku.

### **Ak zabudnete užiť Buvidal**

Je veľmi dôležité dodržiavať všetky vaše návštevy, aby ste dostali Buvidal. Ak vynecháte návštevu, požiadať svojho lekára, aby naplánoval ďalšiu dávku.

### **Ak prestanete používať Buvidal**

Nepreerušujte liečbu bez toho, aby ste sa o tom poradili s lekárom, ktorý vás lieči. Pri prerušení liečby môžu vzniknúť abstinenčné príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

**Bezodkladne informujte svojho lekára alebo vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc**, ak sa u vás prejavujú vedľajšie účinky, ako napríklad:

- náhly sipot, ťažkosti s dýchaním, opuch očných viečok, tváre, jazyka, pier, hrdla alebo rúk, vyrážka alebo svrbenie najmä po celom tele. Môžu to byť prejavy život ohrozujúcej alergickej reakcie,
- ak začnete dýchať pomalšie alebo slabšie ako obvykle (útlm dýchania),
- ak začnete cítiť mdloby, pretože môže byť prejavom nízkeho krvného tlaku.

Tiež bezodkladne informujte svojho lekára, ak pociťujete vedľajšie účinky, ako napríklad:

- ťažká únava, nemáte žiadnu chuť do jedla alebo ak vaša pokožka alebo oči vyzerajú žlté. Môžu to byť príznaky poškodenia pečene.

### Ďalšie vedľajšie účinky:

*Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí):*

- nespavosť (neschopnosť spať),
- bolesť hlavy,
- nevoľnosť (nauzea),
- potenie, syndróm vysadenia drog, bolesť.

*Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 ľudí):*

- infekcia, chrípka, bolesť hrdla a bolesť pri prehltnutí, nádcha,
- zdurené žľazy (lymfatické uzliny),
- precitlivosť,

- znížená chuť do jedla,
- úzkosť, agitácia, depresia, nepriateľstvo, nervozita, abnormálne myslenie, paranoja,
- ospalosť, pocit závratu, migréna, pálenie alebo mravčenie v rukách a nohách, mdloby, tras,
- zvýšené svalové napätie, poruchy reči,
- slzenie očí, abnormálne rozšírené alebo zúžené zreničky (tmavá časť oka),
- palpitácie,
- nízky tlak krvi,
- kašeľ, dýchavičnosť, zívanie, astma, bronchitída,
- zápcha, vracanie (pocit na vracanie), bolesť brucha, plynatosť (vetry), porucha trávenia, sucho v ústach, hnačka,
- vyrážka, svrbenie, žihľavka,
- bolesti kĺbov, bolesť chrbta, svalová bolesť, svalové kŕče, bolesť krku, bolesť kostí,
- bolestivé obdobie,
- reakcie v mieste vpichu, napr. bolesť, svrbenie, červená koža, opuch a stvrdnutie kože, opuch členkov, chodidiel alebo prstov, slabosť, pocit choroby, horúčka, triaška, syndróm vysadenia drogy u novorodencov, bolesť v hrudníku,
- abnormálne výsledky pečeneových testov.

*Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 zo 100 ľudí):*

- infekcia kože v mieste vpichu,
- pocit závratov alebo točenia (vertigo).

*Neznáme (mieru výskytu nie je možné určiť z dostupných údajov):*

- halucinácie, pocit šťastia a vzrušenia (eufória),
- abnormálne začervenanie kože,
- bolestivé alebo ťažké močenie,
- reakcie v mieste vpichu injekcie, napr. otvorené rany, opuchnutá oblasť s nahromadeným hnisom a odumretie buniek alebo tkaniva v mieste vpichu injekcie.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Buvidal**

Buvidal je určený len na podávanie zdravotníkmi. Užívanie na domáce použitie alebo samo-podávanie lieku pacientmi nie je povolené.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo na označení striekačky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné čiastočky alebo ak je zakalený.

Buvidal je určený len na jedno použitie. Každá použitá striekačka sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Buvidal obsahuje

- Liečivo je buprenorfín
- Ďalšie zložky sú sójový fosfatidylcholín, glycerol-dioleát, bezvodý etanol (pozri časť 2 Buvidal obsahuje alkohol) (iba v týždňovej forme) a *N*-metylpiperidín (iba v mesačnej forme).

K dispozícii sú nasledujúce striekačky:

#### *Týždenná injekcia:*

8 mg: Naplnená injekčná striekačka obsahujúca 8 mg buprenorfínu v 0,16 ml roztoku  
16 mg: Naplnená injekčná striekačka obsahujúca 16 mg buprenorfínu v 0,32 ml roztoku  
24 mg: Naplnená injekčná striekačka obsahujúca 24 mg buprenorfínu v 0,48 ml roztoku  
32 mg: Naplnená injekčná striekačka obsahujúca 32 mg buprenorfínu v 0,64 ml roztoku

#### *Mesačná injekcia:*

64 mg: Naplnená injekčná striekačka obsahujúca 64 mg buprenorfínu v 0,18 ml roztoku  
96 mg: Naplnená injekčná striekačka obsahujúca 96 mg buprenorfínu v 0,27 ml roztoku  
128 mg: Naplnená injekčná striekačka obsahujúca 128 mg buprenorfínu v 0,36 ml roztoku  
160 mg: Naplnená injekčná striekačka obsahujúca 160 mg buprenorfínu v 0,45 ml roztoku

### Ako vyzerá Buvidal a obsah balenia

Buvidal je injekčný roztok s predĺženým uvoľňovaním. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje žltkastú až žltú číru tekutinu.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia:

Naplnená injekčná striekačka obsahujúca 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg a 160 mg injekčného roztoku.

Každé balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku s uzáverom, ihlou, krytom ihly, bezpečnostným zariadením a 1 piestom.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Camurus AB  
Ideon Science Park  
SE-223 70 Lund  
Švédsko  
[medicalinfo@camurus.com](mailto:medicalinfo@camurus.com)

### Výrobca

Rechon Life Science AB  
Soldattorpsvägen 5  
216 13 Limhamn  
Švédsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

### Návod na použitie pre zdravotníckych pracovníkov

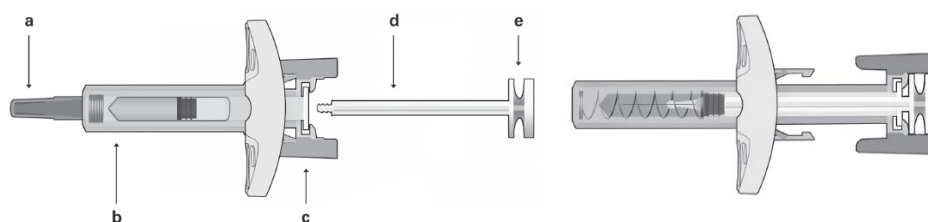
## Obsah:

1. **Dôležitá informácia**
2. **Časti bezpečnostnej striekačky**
3. **Podávanie**
4. **Likvidácia striekačky**

### 1. Dôležitá informácia

- Injekcia sa má podať do podkožného tkaniva. Nepoužívajte ju, ak je bezpečnostná striekačka zlomená alebo je poškodený obal.
- Kryt ihly bezpečnostnej striekačky môže obsahovať gumový latex, ktorý môže spôsobiť alergické reakcie u osôb citlivých na latex.
- S bezpečnostnou striekačkou manipulujte opatrne, aby ste zabránili pichnutiu ihlou. Bezpečnostná striekačka obsahuje bezpečnostné zariadenie na ochranu ihly, ktoré sa aktivuje na konci injekcie. Ochranný kryt ihly pomôže predchádzať zraneniam spôsobeným pichnutím ihly.
- Neodkrývajte bezpečnostnú striekačku, kým nie ste pripravení na jej podanie. Keď je odkrytá, nikdy sa nepokúšajte znova nasadiť ihlu.
- Po použití bezpečnú striekačku ihneď zlikvidujte. Bezpečnostnú striekačku nepoužívajte opakovane.

### 2. Časti bezpečnostnej striekačky



**Obrázok č. 1 Bezpečnostná striekačka: Pred použitím**

- a) kryt ihly
- b) ochranné telo striekačky
- c) ochranné krídla striekačky
- d) piest
- e) hlava piestu

**Bezpečnostná striekačka: Po použití (s aktivovaným mechanizmom na ochranu ihly)**

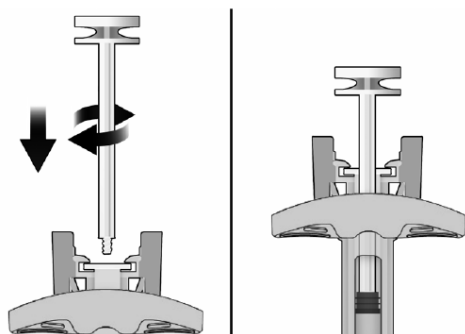
**Upozorňujeme, že najmenší objem injekcie je sotva viditeľný v zobrazovacom okienku, pretože pružina bezpečnostného zariadenia „prekrýva“ časť skleneného valca blízko ihly.**

- Nedotýkajte sa ochranných krídel striekačky, kým nebudete pripravený/pripravená na podanie injekcie. Ich dotykom sa môže ochrana striekačky aktivovať príliš skoro.
- Produkt nepoužívajte, ak spadol na tvrdý povrch alebo je poškodený. Na podanie injekcie použite nový produkt.

### 3. Podávanie

- Vytiahnite injekčnú striekačku zo škatuľky: vytiahnite injekčnú striekačku za ochranné telo striekačky.

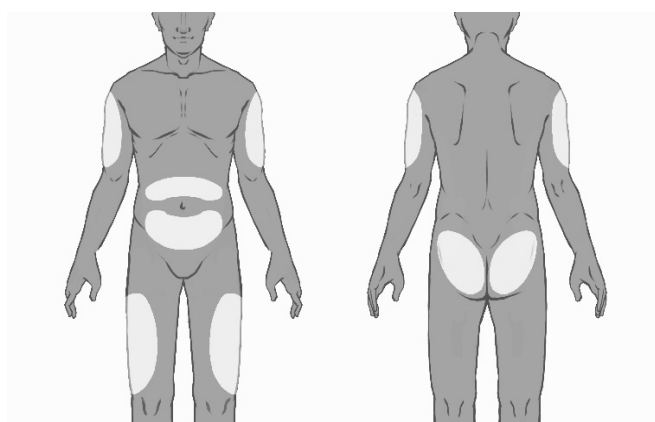
- Kým budete držať injekčnú striekačku pevným úchopom za kontrolné okienko vložte piest do zátky piestu jemným otáčaním piestu v smere hodinových ručičiek, až kým sa nezaistí (pozri obrázok č. 2).



**Obrázok č. 2 Pred**

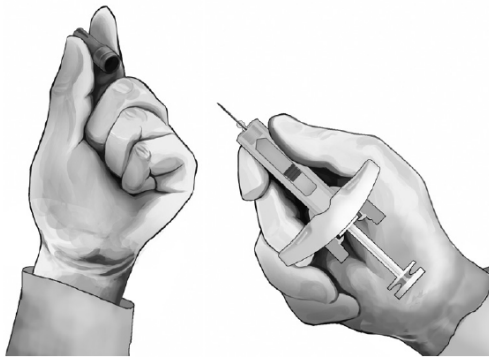
**Po**

- Bezpečnostnú striekačku dôkladne skontrolujte:
  - Nepoužívajte bezpečnostnú striekačku po dátume expirácie uvedenom na škatuli alebo na štítku striekačky.
  - Môžete vidieť malú vzduchovú bublinu, ktorá je normálna.
  - Tekutina by mala byť číra. Nepoužívajte bezpečnostnú striekačku, ak kvapalina obsahuje častičky alebo je zakalená.
- Vyberte miesto podania injekcie. Miesto podanie by sa malo meniť a podávať striedavo v oblasti zadku, stehna, brucha alebo hornej časti ramena (pozri obrázok č. 3) minimálne 8 týždňov pred opakovaným podaním na to isté miesto injekcie. Mali by ste sa vyhnúť injekcii v oblasti pásu alebo do vzdialenosti 5 cm od pupka.



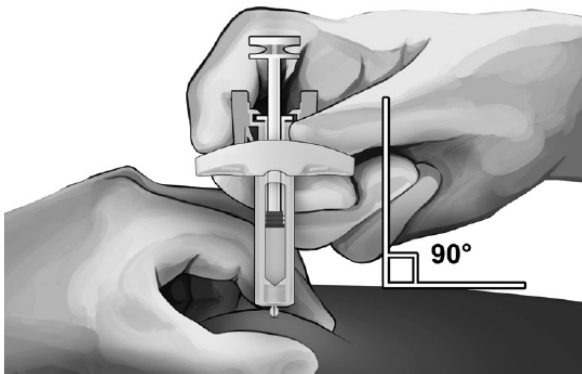
**Obrázok č. 3**

- Oblečte si rukavice a očistite miesto vpichu kruhovým pohybom pomocou tampónu namočeného v etanole (nie je súčasťou balenia). Pred podaním injekcie sa vyčisteného miesta už nedotýkajte.
- Pridržte bezpečnostnú striekačku za telo ochranej striekačky tak, ako je to znázornené (pozri obrázok č. 4), a opatrne vytiahnite kryt ihly. Kryt ihly okamžite zlikvidujte (nikdy sa nepokúšajte znovu zatvoriť ihlu). Na konci ihly môžete spozorovať kvapku roztoku. To je normálne.



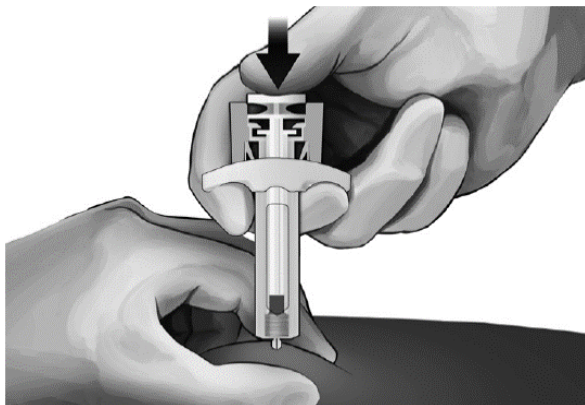
Obrázok č. 4

- Pevne stlačte kožu medzi palcom a ukazovákom, ako je to znázornené (pozri obrázok č. 5).
- Držte bezpečnostnú striekačku podľa obrázka a zasuňte ihlu pod uhlom približne 90° (pozri obrázok č. 5). Zatlačte ihlu úplne dovnútra.



Obrázok č. 5

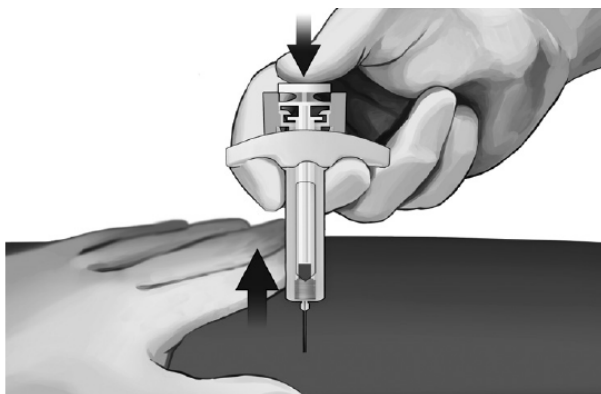
- Zatlačte injekčnú striekačku tak, ako je znázornené (pozri obrázok č. 6), pomaly stlačte piest, až kým hlava piesta nezapadne medzi ochranné krídla striekačky a všetok roztok sa nevstrekne.



Obrázok č. 6

- Jemne vytiahnite ihlu z kože. Odporúča sa, aby bol piest úplne stlačený, kým sa ihla opatrne zdvihne priamo z miesta vpichu (pozri obrázok č. 7).





**Obrázok č. 7**

- Ihneď po úplnom vybratí ihly z kože, pomaly odložte palec z piestu a nechajte kryt striekačky automaticky zakryť exponovanú ihlu (pozri obrázok č. 8). V mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi. Ak je to potrebné, utrite ho vatovou guľôčkou alebo gázou.



**Obrázok č. 8**

#### **4. Likvidácia striekačky**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.