

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Buvidal 8 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
Buvidal 16 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
Buvidal 24 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
Buvidal 32 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Buvidal 8 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține buprenorfină 8 mg

Buvidal 16 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține buprenorfină 16 mg

Buvidal 24 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține buprenorfină 24 mg

Buvidal 32 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține buprenorfină 32 mg

Excipient cu efect cunoscut

Concentrațiile de 8 mg, 16 mg, 24 mg și 32 mg conțin 95,7 mg de alcool (etanol) în fiecare ml (10% g/g).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă cu eliberare prelungită.  
Lichid transparent de culoare gălbuie spre galben.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratament pentru dependența de opioide, în cadrul tratamentului medical, social și psihologic.  
Tratamentul este destinat utilizării la adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Administrarea de Buvidal este restricționată la profesioniști din domeniul sănătății. Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea tratamentelor pentru dependența de opioide și trebuie să rămână sub supravegherea acestuia. La prescrierea și eliberarea buprenorfinei trebuie adoptate măsuri de precauție adecvate, cum este efectuarea de vizite de urmărire a pacientului, cu monitorizare clinică în funcție de nevoile pacientului. Administrarea la domiciliu sau autoadministrarea medicamentului de către pacienți nu este permisă.

### Precauții care trebuie luate înainte de inițierea tratamentului

Pentru a evita precipitarea simptomelor de sevraj, tratamentul cu Buvidal trebuie inițiat atunci când sunt evidente semne obiective și clare de sevraj ușor până la moderat (vezi pct. 4.4). Trebuie luat în considerare tipul de opioide utilizat (adică opioide cu acțiune de durată lungă sau scurtă), durata de timp scursă de la ultima utilizare de opioide și gradul dependenței de opioide.

- Pentru pacienții care folosesc heroină sau opioide cu durată scurtă de acțiune, doza inițială de Buvidal nu trebuie administrată până la cel puțin 6 ore după ultima doză de opioide.
- Pentru pacienții tratați cu metadonă, doza de metadonă trebuie redusă la maxim 30 mg/zi înainte de începerea tratamentului cu Buvidal care nu trebuie administrat timp de cel puțin 24 de ore după ultima doză de metadonă administrată pacientului. Buvidal poate declanșa simptomele de sevraj la pacienții dependenți de metadonă.

### Doze

#### *Inițierea tratamentului la pacienții cărora nu li se administrează deja buprenorfină*

Pacienților care nu au fost expuși anterior la buprenorfină trebuie să li se administreze sublingual o doză de buprenorfină de 4 mg și să fie ținuti sub observație înainte de prima administrare săptămânală de Buvidal pentru a confirma tolerabilitatea la buprenorfină.

Doza de început recomandată de Buvidal este 16 mg, cu una sau două doze suplimentare de 8 mg la distanță de cel puțin 1 zi, la o doză țintă de 24 mg sau 32 mg în timpul primei săptămâni de tratament. Doza recomandată pentru a doua săptămână de tratament este doza totală administrată în timpul săptămânii de inițiere.

Tratamentul cu Buvidal lunar poate fi început după inițierea tratamentului cu Buvidal săptămânal, în conformitate cu conversia dozei din Tabelul 1 și după ce pacienții sunt stabiliți sub tratamentul săptămânal (patru săptămâni sau mai mult, atunci când este posibil).

#### *Conversia de la medicamentele care conțin buprenorfină sublinguală la Buvidal*

Pacienții tratați cu buprenorfină sublinguală pot fi comutați direct la administrarea săptămânală sau lunară de Buvidal, începând în ziua ulterioară administrării ultimei doze de tratament cu buprenorfină sublinguală în conformitate cu recomandările de dozare din Tabelul 1. După conversie, în timpul perioadei de dozare, se recomandă monitorizarea pacienților.

<b>Tabelul 1. Dozele de tratament zilnic cu buprenorfină sublinguală și dozele corespondente recomandate de tratament săptămânal și lunar cu Buvidal</b>		
<b>Doză de buprenorfină zilnică sublinguală</b>	<b>Doza de Buvidal administrat săptămânal</b>	<b>Doza de Buvidal administrat lunar</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

Pacienții pot fi comutați de la buprenorfină 26-32 mg administrată sublingual direct la Buvidal 160 mg, cu monitorizare atentă pe parcursul perioadei de dozare după comutare.

Doza de buprenorfină în mg poate varia între medicamentele sublinguale, care trebuie luată în considerare la administrare în funcție de fiecare medicament. Proprietățile farmacocinetice ale Buvidal sunt descrise la pct. 5.2.

#### *Ajustările tratamentului și dozei de întreținere*

Buvidal poate fi administrat săptămânal sau lunar. Dozele pot fi crescute sau reduse, iar pacienții pot fi comutați între medicamentele săptămânale și lunare conform necesităților individuale ale pacientului

și opinia clinică a medicului curant conform recomandărilor din Tabelul 1. După comutare, pacienții au nevoie de monitorizare atentă. Evaluarea tratamentului de lungă durată se bazează pe datele obținute pe o durată de 48 de săptămâni.

#### *Doze suplimentare*

Se poate administra o doză suplimentară maximă de Buvidal 8 mg la o vizită neprogramată între dozele săptămânale și lunare regulate, pe baza necesităților temporare individuale ale pacientului. Doza maximă pe săptămână pentru pacienții sub tratament săptămânal cu Buvidal este de 32 mg cu o doză suplimentară de 8 mg. Doza maximă pe lună pentru pacienții sub tratament lunar cu Buvidal este de 160 mg.

#### *Doze omise*

Pentru a evita dozele omise, doza săptămânală poate fi administrată până la 2 zile înainte sau după reperul orar săptămânal, iar doza lunară poate fi administrată cu până la 1 săptămână înainte sau după reperul orar lunar.

Dacă se omite o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil.

#### *Obiectivele tratamentului și întreruperea acestuia*

Înainte de inițierea tratamentului cu Buvidal, obiectivele tratamentului trebuie stabilite împreună cu pacientul. Dacă tratamentul cu Buvidal este întrerupt, trebuie luate în considerare caracteristicile sale de eliberare prelungită și se poate recomanda reducerea treptată a dozei pentru a preveni simptomele de sevraj (vezi pct. 4.4). Dacă pacientul este comutat la tratamentul cu buprenorfină sublinguală, aceasta trebuie efectuată în decurs de o săptămână de la administrarea ultimei doze de Buvidal conform recomandărilor din Tabelul 1.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Siguranța și eficacitatea buprenorfinei la pacienți cu vârsta > 65 ani nu au fost stabilite. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

În general, dozarea recomandată pentru pacienții în vârstă cu funcție renală normală este aceeași cu cea pentru pacienții adulți tineri cu funcție renală normală. Cu toate acestea, întrucât este posibil ca pacienților vârstnici să li se fi diminuat funcția renală/hepatică, poate fi necesară ajustarea dozei (vezi mai jos).

##### *Insuficiență hepatică*

Buprenorfină trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă, utilizarea buprenorfinei este contraindicată (vezi pct. 4.3).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară modificarea dozei de buprenorfină la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea buprenorfinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4). Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Buvidal este destinat numai administrării subcutanate. Acesta trebuie injectat lent și complet în țesut subcutanat din zone diverse (fese, coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului), cu condiția să existe suficient țesut subcutanat. Fiecare zonă poate avea mai multe locuri de injectare. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație atât pentru injecțiile săptămânale, cât și pentru cele lunare.

Trebuie să existe o perioadă minimă de 8 săptămâni înainte de reinjectarea într-un loc de injectare utilizat anterior a dozei săptămânale. Nu există date clinice care să susțină reinjectarea dozei lunare în același loc. Este puțin probabil ca aceasta să reprezinte o preocupare privind siguranța. Decizia de a efectua reinjectarea în același loc trebuie să se bazeze pe opinia clinică a medicului curant. Doza administrată trebuie să fie administrată sub forma unei singure injecții și nu divizată. Doza nu trebuie administrată intravascular (intravenos), intramuscular sau intradermic (în piele) (vezi pct. 4.4). Pentru instrucțiuni de administrare, vezi pct. 6.6.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.  
Insuficiență respiratorie severă  
Insuficiență hepatică severă  
Alcoolism acut sau *delirium tremens*

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Administrare

Trebuie manifestată atenție pentru a evita injectarea accidentală cu Buvidal. Doza nu trebuie administrată intravascular (intravenos), intramuscular sau intradermic.

Administrarea intravasculară, cum este injectarea intravenoasă, ar comporta riscul vătămării grave, întrucât Buvidal formează o masă solidă la contactul cu lichidele corporale, care ar putea cauza vătămarea, ocluzia vasului de sânge sau evenimente tromboembolice.

Pentru a reduce riscul utilizării neadecvate, al abuzului sau al utilizării în alt scop, trebuie adoptate măsuri de precauție la prescrierea și eliberarea buprenorfinei. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să administreze Buvidal direct pacientului. Administrarea la domiciliu sau autoadministrarea medicamentului de către pacienți nu este permisă. Orice încercare de a elimina depozitul trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului.

#### Proprietăți de eliberare prelungită

Proprietățile de eliberare prelungită ale medicamentului trebuie luate în considerare în timpul tratamentului, incluzând inițierea și încheierea (vezi pct. 4.2). În special, pacienții cu medicamente concomitente și/sau comorbidități trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de toxicitate, supradoză sau sevraj provocate de concentrațiile crescute sau reduse de buprenorfină (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### Detresă respiratorie

Au fost raportate câteva cazuri de deces din cauza detresei respiratorii pentru pacienții tratați cu buprenorfină, în special în cazul în care buprenorfină a fost utilizată în asociere cu benzodiazepine (vezi pct. 4.5) sau în cazul în care buprenorfină nu a fost utilizată conform informațiilor de prescriere. Au fost raportate și decese asociate administrării concomitente de buprenorfină concomitent cu alte medicamente care provoacă detresă, cum sunt alcoolul etilic, gabapentinoide (cum sunt pregabalina și gabapentinul) (vezi pct. 4.5) sau alte opioide.

Buprenorfină trebuie utilizată cu precauție la pacienți care prezintă insuficiență respiratorie (de exemplu, boală pulmonară obstructivă cronică, cord pulmonar, rezervă respiratorie scăzută, hipoxie, hipercapnie, detresă respiratorie pre-existentă sau cifoscolioză).

Buprenorfină poate produce detresă respiratorie severă, posibil letală, la copii și la persoanele nedependente care ingerează accidental sau o folosesc deliberat.

## Depresia sistemului nervos central

Buprenorfina poate provoca somnolență, în special dacă este luată împreună cu alcool etilic sau alte substanțe deprimante ale sistemului nervos central, cum sunt benzodiazepinele, gabapentinoidele sau hipnoticele (vezi pct. 4.5 și 4.7).

## Toleranță și tulburări legate de consumul de opioide (abuz și dependență)

Buprenorfina este un agonist parțial al receptorului opioid  $\mu$ , iar administrarea cronică produce dependență de tip opioid.

În urma administrării repetate de opioide, precum buprenorfina, pot apărea toleranța, dependența fizică și psihologică și tulburarea asociată consumului de opioide (TCO). Abuzul sau utilizarea greșită intenționată a buprenorfinei pot duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări legate de consumul de substanțe (inclusiv tulburări legate de consumul de alcool), la fumători sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de a iniția tratamentul cu buprenorfină și pe parcursul tratamentului, trebuie stabilite cu pacientul obiectivele tratamentului, precum și un plan de întrerupere a acestuia (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista semnele de comportament de căutare a medicamentului (de exemplu, solicitări prea timpurii de reînnoire a prescripției). Aceasta include revizuirea opioidelor și a medicamentelor psihoactive (precum benzodiazepinele) administrate concomitent. În cazul pacienților care prezintă semne și simptome ale TCO, trebuie să se ia în considerare consultarea unui specialist în dependență.

## Sindrom serotoninergic

Administrarea concomitentă a Buvidal cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepressive triciclice, poate determina sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.5). Dacă tratamentul concomitent cu alte medicamente serotoninergice se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei. Printre simptomele sindromului serotoninergic se pot număra modificări ale stării psihice, instabilitate autonomă, tulburări neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale. Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor.

## Hepatită și evenimente hepatice

Înainte de începerea terapiei, se recomandă efectuarea de teste funcționale hepatice inițiale și documentarea statusului aferent hepatitelor virale. Pacienții cu rezultat pozitiv la testele de hepatită virală, cărora li se administrează concomitent alte medicamente (vezi pct. 4.5) și/sau cei cu disfuncții hepatice existente prezintă un risc mai mare de leziuni hepatice. Se recomandă monitorizarea regulată a funcției hepatice.

Au fost raportate cazuri de leziuni hepatice acute la pacienții dependenți de opioide, atât în studii clinice, cât și în raportările de reacții adverse în urma punerii pe piață cu medicamente care conțin buprenorfină. Tulburările variază de la creșteri asimptomatice tranzitorii ale valorilor transaminazelor hepatice la raportări de cazuri de hepatită citolitică, insuficiență hepatică, necroză hepatică, sindrom hepatorenal, encefalopatie hepatică și deces. În multe cazuri, prezența anomaliilor enzimactice hepatice preexistente, infecții cu virusul hepatitic B sau C, abuz de alcool etilic, anorexie, utilizarea concomitentă de alte medicamente cu potențial hepatotoxic și continuarea injectării de medicamente intravenoase pot avea un rol cauzal sau favorizant. Acești factori subiacenți trebuie luați în considerare

înainte de a prescrie buprenorfină și în timpul tratamentului. Atunci când se suspectează un eveniment hepatic, este necesară o evaluare biologică și etiologică suplimentară. În funcție de rezultate, Buvidal poate fi întrerupt. Poate fi necesară monitorizarea în afara perioadei de tratament săptămânale și lunare. Dacă se continuă tratamentul, trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică.

#### Precipitarea sindromului de sevraj la opioide

Când se începe tratamentul cu buprenorfină, este important să cunoașteți profilul parțial agonist al buprenorfinei. Medicamentele cu buprenorfină au provocat simptome de sevraj la pacienții dependenți de opioide când au fost administrate înainte de dispariția efectelor agoniste ale utilizării recente sau utilizării neadecvate de opioide. Pentru a evita precipitarea sevrajului, inducția trebuie efectuată atunci când sunt evidente semnele obiective și clare de sevraj ușor până la moderat (vezi pct. 4.2). Întreruperea a tratamentului poate duce la un sindrom de sevraj care ar putea avea un debut tardiv.

#### Insuficiență hepatică

Buprenorfina este metabolizată în mare proporție la nivel hepatic. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie monitorizați pentru prezența semnelor și simptomelor de precipitare a sevrajului, toxicității sau supradozajului cu opioide, provocate de nivelurile crescute de buprenorfină. Buprenorfina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2 și 5.2). În timpul tratamentului, trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică. Utilizarea buprenorfinei este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

#### Insuficiență renală

Metaboliții buprenorfinei se acumulează la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Prelungirea intervalului QT

Trebuie adoptate precauții la administrarea în asociere a Buvidal cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT și la pacienții cu antecedente de sindrom QT lung sau alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QT.

#### Abordarea terapeutică a durerii acute

Pentru abordarea terapeutică a durerii acute în timpul utilizării continue a Buvidal, poate fi necesară administrarea concomitentă de opioide cu medicamente cu afinitate înaltă a receptorului miu-opioid (de exemplu, fentanil) și anestezice locale. Titarea medicamentelor analgezice opioide orale sau intravenoase cu durată scurtă de acțiune (morfină cu eliberare imediată, oxycodonă sau fentanil) pentru efectul analgezic dorit la pacienții tratați cu Buvidal poate necesita doze foarte crescute. În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați.

#### Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea buprenorfinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2). Din cauza datelor limitate la adolescenți (cu vârsta de 16 sau 17 ani), pacienții din această grupă de vârstă trebuie monitorizați mai îndeaproape pe parcursul tratamentului.

#### Tulburări de respirație în somn

Opiioidele pot provoca tulburări de respirație în somn, inclusiv apneea centrală în somn (CSA) și hipoxemie în somn. Utilizarea opiaceelor crește riscul de CSA într-o manieră dependentă de doză. A se lua în considerare scăderea dozei totale de opioides în cazul pacienților care prezintă CSA.

#### Efectele clasei de medicamente

Opiioidele pot produce hipotensiune arterială ortostatică.

Opiioidele pot crește presiunea lichidului cefalorahidian, fapt care poate duce la convulsii. Prin urmare, opioides trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu traumatisme craniene, leziuni intracraniene, alte circumstanțe în care presiunea lichidului cefalorahidian poate fi crescută, sau la cei cu istoric de convulsii.

Opioides trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială, cu hipertrofie a prostatei sau cu stenoză uretrală.

Mioza indusă de opioides, modificările stării de conștiință sau modificările de percepție a durerii ca simptom al bolii pot interfera cu evaluarea pacientului sau pot complica stabilirea diagnosticului sau evoluția clinică a bolii concomitente.

Opioides trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu mixedem, hipotiroidie sau insuficiență corticală suprarenală (de e., boală Addison).

S-a demonstrat că opioides determină creșterea presiunii intracoleleociene și trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu disfuncție a tractului biliar.

#### Latex

Nu se utilizează cauciuc natural sau latex în compoziția protecției pentru ac. Cu toate acestea, prezența unor urme neglijabile nu poate fi exclusă și, prin urmare, există un risc potențial de reacții alergice la persoanele sensibile la latex, care nu poate fi complet exclus.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Buvidal.

Buprenorfina trebuie utilizată cu prudență în cazul administrării concomitente cu:

- naltrexonă și nalmefenă: Acestea sunt antagoniști ai opioidelor care pot bloca efectele farmacologice ale buprenorfinei. Pentru pacienții dependenți de opioides cărora în prezent li se administrează tratament cu buprenorfină, naltrexona poate precipita debutul brusc al unor simptome prelungite și intense de sevraj la opioides. Pentru pacienții cărora în prezent li se administrează tratament cu naltrexonă, efectele terapeutice vizate ale administrării de buprenorfină pot fi blocate de naltrexonă.
- băuturi alcoolice sau medicamente ce conțin alcool etilic, deoarece alcoolul etilic amplifică efectul sedativ al buprenorfinei (vezi pct. 4.7).
- benzodiazepine: Această asociere poate duce la deces din cauza detresei respiratorii cu origine centrală. Prin urmare, dozele trebuie monitorizate atent, iar această asociere trebuie evitată în cazurile în care există un risc de utilizare neadecvată. Pacienții trebuie preveniți că este extrem de periculos să își auto-administreze benzodiazepine neprescrise atunci când iau acest medicament și trebuie, de asemenea, atenționați să utilizeze benzodiazepine în același timp cu acest medicament doar conform instrucțiunilor medicului lor (vezi pct. 4.4).
- gabapentinoide: Utilizarea concomitentă a Buvidal cu gabapentinoide (gabapentină și pregabalină) poate cauza detresă respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces. Prin urmare, dozele trebuie monitorizate atent, iar această asociere trebuie evitată în cazurile în care există un risc de utilizare necorespunzătoare. Pacienții trebuie preveniți cu



privire la utilizarea gabapentinoidelor concomitent cu acest medicament doar conform instrucțiunilor medicului lor (vezi pct. 4.4).

- medicamente serotonergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepressive triciclice, întrucât riscul de sindrom serotonergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, este crescut (vezi pct. 4.4).
- alte substanțe deprimante ale sistemului nervos central: alți derivați de opioide (de exemplu, metadona, analgezicele și antitusivele); anumite antidepressive, antagoniști sedativi ai receptorilor  $H_1$ , barbiturice, anxiolitice, altele decât benzodiazepinele, neurolepticele, clonidina și substanțele înrudite. Aceste combinații pot crește deprimarea sistemului nervos central. Nivelul redus al vigilenței poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor (vezi pct. 4.7).
- analgezice opioide: poate fi dificil de obținut analgezia adecvată în condițiile administrării unui agonist complet de opioid la pacienți cărora li se administrează buprenorfină. Prin urmare, există riscul supradozării cu un agonist complet, în special atunci când se încearcă depășirea efectelor parțial agoniste ale buprenorfinei sau atunci când scad concentrațiile plasmatice ale buprenorfinei (vezi pct. 4.4)
- Buprenorfină este metabolizată în norbuprenorfină în principal de CYP3A4. Efectele expunerii la buprenorfină la pacienții tratați cu Buvidal nu au fost studiate. Interacțiunea cu inductorii sau inhibitorii administrați concomitent a fost stabilită în studii care au utilizat buprenorfină transmucozal și transdermic. Buprenorfină este metabolizată, de asemenea, în buprenorfină-3 $\beta$ -glucuronidă prin intermediul UGT1A1.
  - Inhibitorii CYP3A4 pot inhiba metabolizarea buprenorfinei, ducând la valori crescute ale  $C_{max}$  și ASC ale buprenorfinei și norbuprenorfinei. Buvidal evită efectele metabolizării de prim pasaj și se estimează că inhibitorii CYP3A4 (de exemplu, inhibitori de protează cum sunt ritonavirul, nelfinavirul sau indinavirul, antifungice azolice, cum sunt ketoconazolul, itraconazolul sau antibioticele macrolide) au mai puține efecte la metabolizarea buprenorfinei la administrarea în asociere cu Buvidal în comparație cu administrarea în asociere cu buprenorfină sublinguală. La comutarea de la buprenorfină sublinguală la Buvidal, este posibil ca pacienții să aibă nevoie de monitorizare pentru a garanta faptul că nivelurile plasmatice de buprenorfină sunt adecvate. Pacienților cărora deja li se administrează Buvidal și care încep tratamentul cu inhibitori ai CYP3A4 trebuie tratați cu Buvidal săptămânal și trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele tratamentului în exces. În schimb, dacă un pacient care este tratat concomitent cu Buvidal și un inhibitor CYP3A4 oprește tratamentul cu inhibitorul CYP3A4, pacientul trebuie monitorizat pentru simptomele de sevraj (vezi pct. 4.4).
  - Inductorii CYP3A4 pot induce metabolizarea buprenorfinei, ducând la concentrații scăzute ale buprenorfinei. Buvidal evită efectele metabolizării de prim pasaj și se estimează că inhibitorii CYP3A4 (de exemplu, fenobarbitalul, carbamazepina, fenitoina sau rifampicina) au mai puține efecte la metabolizarea buprenorfinei la administrarea în asociere cu Buvidal în comparație cu administrarea în asociere cu buprenorfină sublinguală. La comutarea de la buprenorfină sublinguală la Buvidal, este posibil ca pacienții să aibă nevoie de monitorizare pentru a garanta faptul că nivelurile plasmatice de buprenorfină sunt adecvate. Pacienților cărora deja li se administrează Buvidal și care încep tratamentul cu inductorii CYP3A4 trebuie tratați cu Buvidal săptămânal și trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele tratamentului în exces. În schimb, dacă un pacient căruia este tratat concomitent cu Buvidal și un inductor CYP3A4 oprește tratamentul cu inductorul CYP3A4, pacientul trebuie monitorizat pentru simptomele de sevraj.
  - Inhibitorii UGT1A1 pot afecta expunerea sistemică la buprenorfină.
- inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO): Pe baza experienței cu morfina, posibila exacerbare a efectelor opioidelor.
- administrarea concomitentă a buprenorfinei cu anticolinergice sau cu medicamente anticolinergice (de exemplu, antidepressive triciclice, antihistaminice, antipsihotice, relaxante musculare, medicamente anti-Parkinson) poate duce la creșterea efectelor adverse anticolinergice.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea buprenorfinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Buprenorfina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă potențialul beneficiu depășește riscul potențial pentru făt.

Spre finalul sarcinii, buprenorfina poate induce detresă respiratorie la nou-născut, chiar și după o perioadă scurtă de administrare. Administrarea de lungă durată în timpul ultimelor trei luni de sarcină poate determina sindrom de sevraj la nou-născut (de exemplu hipertonie, tremor neonatal, agitație neonatală, mioclonie sau convulsii). Sindromul apare în general cu o întârziere de câteva ore până la câteva zile după naștere.

Ca urmare a timpului lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare al buprenorfinei, după naștere trebuie luată în considerare monitorizarea nou-născutului timp de câteva zile pentru a preveni riscul de detresă respiratorie sau de sindrom de sevraj la nou-născut.

### Alăptarea

Buprenorfina și metaboliții acesteia se excretă în laptele uman, iar Buvidal trebuie utilizat cu atenție în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date sau există date limitate privind efectele buprenorfinei asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-au observat un efect al buprenorfinei asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Buprenorfina are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje atunci când se administrează pacienților dependenți de opioide. Buprenorfina poate determina somnolență, amețeli sau afectarea gândirii, în special în perioada de inițiere a tratamentului și de ajustare a dozei. Dacă este utilizată în asociere cu alcool etilic sau cu substanțe deprimante ale sistemului nervos central, este posibil ca efectul să fie accentuat (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pacientul trebuie atenționat să nu conducă și să nu folosească utilaje periculoase în timp ce ia acest medicament, până ce nu se cunoaște modul în care pacientul este afectat de medicament. Profesionistul curant din domeniul sănătății trebuie să furnizeze o recomandare individuală.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate pentru buprenorfină sunt cefaleea, greața, hiperhidroza, insomnia, sindrom de sevraj la medicament și durere.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse raportate pentru buprenorfină, inclusiv Buvidal. Se aplică următorii termeni și frecvențe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Tabelul 2. Lista reacțiilor adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe</b>				
<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Infecții și infestări</b>		Infecție Gripă Faringită Rinită	Celulită la locul de injectare	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Limfadenopatie		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Hipersensibilitate		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar		
<b>Tulburări psihice</b>	Insomnie	Anxietate Agitație Depresie Ostilitate Nervozitate Gânduri anormale Paranoia Dependență medicală		Halucinații Dispoziție euforică
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Somnolență Amețeală Migrenă Parestezie Sincopă Tremur Hipertonie Tulburări de vorbire		
<b>Tulburări oculare</b>		Tulburări lacrimale Midriază Mioză		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			Vertij	
<b>Tulburări cardiace</b>		Palpitații		
<b>Tulburări vasculare</b>		Vasodilatație Hipotensiune arterială		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Tuse Dispnee Căscat Astm Bronșită		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață	Constipație Vărsături Durere abdominală Flatulență Dispepsie Xerostomie Diaree Tulburări gastro-intestinale		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Creștere a valorilor alanin-aminotransferazei	

			Creștere a valorilor aspartat-aminotransferazei Creștere a valorilor enzimelor hepatice	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupție cutanată tranzitorie Prurit Urticarie	Erupție cutanată maculară	Eritem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Artralgie Durere de spate Mialgie Spasme musculare Durere la nivelul gâtului Osteoalgie		
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>				Retenție urinară
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>		Dismenoree		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Hiperhidroză Sindromul sevrajului de droguri Durere	Durere la nivelul locului de injectare Prurit la nivelul locului de injectare Eritem la nivelul locului de injectare Tumefiere la nivelul locului de injectare Reacție la locul injectării Indurație la locul injectării Masă la nivelul locului de injectare Edem periferic Astenie Stare generală de rău Pirexie Frisoane Sindrom de sevraj la nou-născut Durere în piept	Inflamație la locul injectării Învinețire la nivelul locului de injectare Urticarie la nivelul locului de injectare	Abces la locul injectării Ulcerație la locul injectării Necroză la locul injectării
<b>Investigații diagnostice</b>		Rezultate anormale la testele funcției hepatice		
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			Amețeală procedurală	

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Reacții la locul de injectare*

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, de fază 3 privind eficacitatea, reacțiile adverse aferente locului de injectare au fost observate la 36 (16,9%) din 213 pacienți (5% din injecțiile administrate) în grupul de tratament cu Buvidal. Cele mai frecvente reacții la locul de injectare au fost durerea (8,9%),

pruritul la locul de injectare (6,1%) și eritemul la locul de injectare (4,7%). Reacțiile la locul de injectare au fost de severitate ușoară și majoritatea evenimentelor au fost temporare.

Reacții adverse la locul de injectare al Buvidal: abces, ulceratie și necroză, au fost raportate în perioada de după punerea pe piață.

#### Dependența de medicament

Utilizarea repetată a buprenorfinei poate duce la dependență de medicament, chiar și în cazul dozelor terapeutice. Riscul dependenței de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doză și de durata tratamentului cu opioide (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

Detresa respiratorie ca rezultat al deprimării sistemului nervos central este principalul simptom ce necesită intervenție în cazul unui supradozaj cu buprenorfină, deoarece ar putea duce la stop respirator și deces. Simptomele preliminare ale supradozajului pot include, de asemenea, transpirație excesivă, somnolență, ambliopie, mioză, hipotensiune arterială, greață, vărsături și/sau tulburări de vorbire.

#### Abordare terapeutică

Trebuie instituite măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea atentă a statusului respirator și cardiac al pacientului. Trebuie instituit tratamentul simptomatic al detresei respiratorii, conform măsurilor standard de terapie intensivă. Trebuie asigurate o cale respiratorie accesibilă și o ventilație asistată sau controlată a pacientului. Pacientul trebuie transferat într-un mediu în care sunt disponibile echipamente complete de resuscitare. Dacă pacientul vomită, trebuie luate măsuri de precauție pentru a preveni aspirarea. Este recomandată utilizarea unui antagonist de opioide (cu alte cuvinte naloxonă), în pofida efectului modest pe care l-ar putea avea în ameliorarea simptomelor respiratorii determinate de buprenorfină, comparativ cu efectele sale asupra opioidelor cu efect agonist complet.

Durata lungă de acțiune a buprenorfinei și eliberarea prelungită de Buvidal, trebuie luată în considerare atunci când se stabilește durata tratamentului și a supravegherii medicale necesare pentru dispariția efectelor supradozajului, (vezi pct. 4.4). Naloxona poate fi eliminată mai rapid decât buprenorfină, permițând revenirea simptomelor controlate anterior ale supradozajului cu buprenorfină.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, medicamente folosite pentru dependența de opioide, codul ATC: N07BC01

#### Mecanism de acțiune

Buprenorfină este un agonist parțial/antagonist de opioide, care se leagă de receptorii cerebrali  $\mu$  (miu) și  $\kappa$  (kappa). Activitatea sa în cadrul tratamentului de întreținere opioid este atribuită proprietăților sale

lent reversibile în ceea ce privește receptorii  $\mu$  pentru opioide care, pe o perioadă prelungită, pot minimiza nevoia de opioide ilicite pentru pacienții cu dependență de opioide.

Efectele de limitare a nivelului superior al agoniștilor de opioide au fost observate în studii de farmacologie clinică la persoanele dependente de opioide.

### Eficacitate clinică

Siguranța și eficacitatea Buvidal în tratamentul dependenței de opioide au fost stabilite în cadrul unui studiu pivot de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, cu dubla mascare a formulei farmaceutice, controlat activ, cu doză flexibilă la pacienți cu dependență de opioide moderată până la severă. În acest studiu, 428 de pacienți au fost randomizați la unul dintre cele două grupuri de tratament. Pacienților din grupul cu Buvidal ( $n = 213$ ) li s-au administrat injecții săptămânale (16 mg până la 32 mg) în timpul primelor 12 săptămâni urmate de injecții lunare (64 mg până la 160 mg) în timpul primelor 12 săptămâni, plus doze zilnice de comprimate placebo sublinguale în timpul perioadei complete de tratament. Pacienților din grupul cu buprenorfină/naloxonă sublinguală ( $n = 215$ ) li s-au administrat injecții săptămânale cu placebo în timpul primelor 12 săptămâni urmate de injecții lunare cu placebo în ultimele 12 săptămâni, plus comprimate buprenorfină/naloxonă sublinguale în timpul perioadei complete de tratament (8 mg până la 24 mg în timpul primelor 12 săptămâni și 8 mg până la 32 mg în timpul ultimelor 12 săptămâni). În timpul celor 12 săptămâni cu injecții lunare, pacienții din ambele grupuri ar putea lua o doză suplimentară săptămânală de 8 mg de Buvidal pe lună, dacă este cazul. Pacienții au participat la 12 vizite săptămânale în timpul primelor 12 săptămâni și 6 vizite în timpul ultimelor 12 săptămâni (3 vizite lunare programate și 3 vizite aleatorii de toxicologie a urinei). La fiecare vizită, s-a evaluat determinările eficacității și siguranței.

Din 428 de pacienți randomizați, 69,0% (147/213) de pacienți din grupul de tratament cu Buvidal și 72,6% (156/215) dintre pacienții din grupul de tratament cu buprenorfină/naloxonă sublinguală au încheiat perioada de tratament de 24 de săptămâni.

Studiul a întrunit criteriul primar de evaluare a eficacității în procente medii de rezultate negative ale probelor de urină pentru opioide ilicite în timpul săptămânilor de tratament 1 până la 24 pentru grupul cu Buvidal în comparație cu grupul cu buprenorfină/naloxonă sublinguală (Tabelul 3).

Superioritatea Buvidal față de buprenorfină/naloxonă sublinguală a fost îndeplinită (comandă de test pre-specificat) pentru al doilea criteriu final de evaluare a funcție de distribuție cumulată (FDC) pentru procentul de rezultate negative ale probelor de urină în timpul săptămânilor de tratament 4 până la 24 (Tabelul 3).

<b>Tabelul 3. Variabilele de eficacitate în cadrul unui studiu pivot de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, cu dubla mascare a formulei farmaceutice, controlat activ, cu doză flexibilă la pacienți cu dependență de opioide moderată până la severă</b>					
<b>Variabila de eficacitate</b>	<b>Date statistice</b>	<b>Buvidal</b>	<b>SL BPN/NX</b>	<b>Diferența între tratamente (%)<sup>a</sup> (ÎI 95 %)</b>	<b>Valoarea p</b>
<b>Procentul de rezultate negative ale probelor de urină pentru opioidele ilicite</b>	N	213	215		
	Media CMP (%) (ES)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	ÎI 95%	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
<b>FDC a procentului de rezultate negative ale probelor de urină pentru opioidele ilicite în săptămânile 4-24</b>	N	213	215		
	Mediana	26,7	6,7	-	0,008 <sup>b</sup>

FDC = funcție de distribuție cumulată, ÎI = interval de încredere, CMP = cele mai mici pătrate; ES = eroare standard, SL BPN/NX = buprenorfină/naloxonă sublinguală

<sup>a</sup> Diferență = Buvidal - SL BPN/NX.

<sup>b</sup> Valoarea p a fost superioară

S-a desfășurat un studiu de lungă durată, în regim deschis, de fază 3 cu dozare flexibilă săptămânală și lunară cu Buvidal timp de 48 de săptămâni. Studiul a înrolat în total 227 de pacienți cu dependență de opioide moderată până la severă, dintre care 190 de pacienți au comutat de la buprenorfina sublinguală (cu sau fără naloxonă), iar 37 de pacienți au fost neexpuși la tratamentul cu buprenorfină. În timpul perioadei de tratament de 48 de săptămâni pacienții ar putea tranzitiona între injecțiile săptămânale și lunare cu Buvidal și între doze (8 mg până la 32 mg Buvidal săptămânal și 64 mg până la 160 mg Buvidal lunar) conform opiniei clinice a medicului.

Pentru pacienții care au comutat de la buprenorfina sublinguală, procentul de pacienții cu rezultate negative ale probelor de urină pentru opioide ilicite a fost de 78,8% la intrarea în studiu și 84,0% la sfârșitul perioadei de tratament de 48 de săptămâni. Pentru pacienții neexpuși tratamentului, procentul de pacienți cu rezultate negative ale probelor de urină pentru opioide ilicite a fost de 0,0% la intrarea în studiu și 63,0% la sfârșitul perioadei de tratament de 48 de săptămâni. În total, 156 de pacienți (68,7%) au finalizat perioada de tratament de 48 de săptămâni.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Buvidal săptămânal**

#### Absorbție

După injectare, concentrația plasmatică de buprenorfină crește cu un timp mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime ( $t_{max}$ ) de aproximativ 24 de ore. Buvidal are biodisponibilitate completă absolută. Expunerea la starea de echilibru a fost atinsă la a patra doză săptămânală.

Creșterile proporționale cu doza ale expunerii au fost constatate în intervalul de doze de la 8 mg până la 32 mg.

#### Distribuție

Volumul aparent al distribuției pentru buprenorfină este de aproximativ 1900 l. Buprenorfina se leagă în procent aproximativ de 96%, în principal la globulina alfa și beta.

#### Metabolizare și eliminare

Buprenorfina este metabolizată prin oxidare prin 14-N-dezalchilarea în buprenorfină-N-dezalchilată (cunoscută și sub denumirea de norbuprenorfină) prin citocromul P450 CYP3A4 și glucuroconjugarea moleculei sub formă nemodificată și a metabolitului dezalchilat. Norbuprenorfina este un agonist opioid  $\mu$  cu activitate intrinsecă slabă.

Administrarea subcutanată de Buvidal duce la concentrații plasmatice mai scăzute semnificativ de metabolit al norbuprenorfinei în comparație cu administrarea de buprenorfină sublinguală, datorită evitării metabolizării de prim pasaj.

Eliminarea buprenorfinei din Buvidal este limitată de rata de eliberare cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal care variază de la 3 la 5 zile.

Buprenorfina este eliminată în principal în materiile fecale prin excreția biliară a metaboliților glucuroconjugăți (70%), restul fiind eliminată în urină. Clearance-ul total al buprenorfinei este de aproximativ 68 l/oră.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu sunt disponibile date farmacocinetice de la pacienți vârstnici (> 65 ani).

#### *Insuficiență renală*

Eliminarea pe cale renală deține un rol relativ minor ( $\approx 30\%$ ) în eliminarea totală a buprenorfinei. Nu este necesară ajustarea dozei în raport cu funcția renală, însă se recomandă prudență în cazul administrării la subiecți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

Tabelul 4 sintetizează rezultatele unui studiu clinic în care expunerea la buprenorfină a fost determinată după administrarea unui comprimat sublingual de buprenorfină/naloxonă 2,0/0,5 mg la subiecți sănătoși și la subiecți cu diverse grade de insuficiență hepatică.

<b>Tabelul 4. Efectul insuficienței hepatice (modificarea relativă la subiecții sănătoși) asupra parametrilor de farmacocinetică ai buprenorfinei în urma administrării buprenorfinei/naloxonei sublinguale (2,0/0,5 mg) la subiecții sănătoși, și la subiecții cu diverse grade de insuficiență hepatică</b>			
<b>Parametru farmacocinetic</b>	<b>insuficiență hepatică ușoară</b>  <b>(Clasa A conform clasificării Child-Pugh) (n=9)</b>	<b>insuficiență hepatică moderată</b>  <b>(Clasa B conform clasificării Child-Pugh) (n=8)</b>	<b>insuficiență hepatică severă</b>  <b>(Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (n=8)</b>
<b>Buprenorfină</b>			
$C_{max}$	Creștere de 1,2 ori	Creștere de 1,1 ori	Creștere de 1,7 ori
$ASC_{ultimă}$	Similar cu grupul de control	Creștere de 1,6 ori	Creștere de 2,8 ori

În total, expunerea plasmatică la buprenorfină a crescut de aproximativ 3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică provenite de la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani). Datele simulate privind expunerea la buprenorfină la adolescenți cu vârsta de 16 ani au evidențiat valori mai scăzute ale  $C_{max}$  și  $ASC$  în comparație cu valorile observate la adulți pentru administrarea săptămânală și lunară de Buvidal.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea acută a buprenorfinei a fost determinată la șoareci și șobolani după administrarea orală și parenterală (intravenos, intraperitoneal). Efectele nedorite s-au bazat pe activitatea farmacologică cunoscută a buprenorfinei.

Buprenorfina a indicat toxicități tisulare și biochimice scăzute când câinii din rasa beagle au fost dozați subcutanat timp de o lună, maimuțele rhesus oral timp de o lună și șobolanii și babuinii intramuscular timp de șase luni.

Studiile privind efectul teratogen și de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri prin administrarea intramusculară au concluzionat că buprenorfina nu este embriotoxică sau teratogenă și nu are efecte asupra potențialului de înțărcat. La șobolani nu au existat reacții adverse asupra fertilității funcției generale de reproducere.

Studiile de toxicitate cronică la șobolani și câine a substanței vehicul utilizate pentru Buvidal nu au indicat pericole speciale pentru om.



## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fosfatidilcolină din boabe de soia  
Glicerol dioleat  
Etanol anhidru

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la frigider sau congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

O seringă de 1 ml preumplută (sticlă, tipul I) cu opritor al pistonului (cauciuc bromobutilic acoperit cu fluoropolimer) cu ac (1/2-inci, calibrul 23, 12 mm) și protecție pentru ac (cauciuc stireno-butadienic). Seringa preumplută este asamblată într-un dispozitiv de siguranță pentru prevenirea înțepării cu acul după injectare. Protecția acului a seringii de siguranță poate conține latex din cauciuc.

#### Dimensiunile ambalajului

Ambalajul conține 1 seringă preumplută cu dop, ac, protecție pentru ac, dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### Informații importante

- Administrarea trebuie efectuată în țesutul subcutanat
- Administrarea intravasculară, intramusculară sau intradermică trebuie evitată.
- Nu trebuie utilizată dacă seringă de siguranță este deteriorată sau dacă ambalajul este deteriorat.
- Protecția acului a seringii poate conține latex din cauciuc care poate provoca reacții alergice la persoanele sensibile la latex.
- Manipulați cu atenție seringă de siguranță pentru a evita înțeparea cu acul. Seringă de siguranță include un dispozitiv de siguranță pentru protecția acului care se va activa la sfârșitul injectării. Nu trageți de capacul seringii de siguranță până când nu sunteți pregătit(ă) pentru injectare. După scoaterea capacului, nu încercați niciodată să puneți la loc capacul acului.
- A se elimina seringă de siguranță utilizată imediat după utilizare. Nu reutilizați seringă de siguranță.

Pentru instrucțiuni complete de utilizare, vă rugăm să consultați prospectul pentru pacient.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**Buvidal soluție injectabilă cu eliberare prelungită (săptămânal)**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 noiembrie 2018  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 iulie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Buvidal 64 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
Buvidal 96 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
Buvidal 128 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
Buvidal 160 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Buvidal 64 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține buprenorfină 64 mg

Buvidal 96 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține buprenorfină 96 mg

Buvidal 128 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține buprenorfină 128 mg

Buvidal 160 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită

Fiecare seringă preumplută conține buprenorfină 160 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă cu eliberare prelungită.  
Lichid transparent de culoare gălbuie spre galben.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratament pentru dependența de opioide, în cadrul tratamentului medical, social și psihologic.  
Tratamentul este destinat utilizării la adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Administrarea de Buvidal este restricționată la profesioniști din domeniul sănătății. Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea tratamentelor pentru dependența de opioide și trebuie să rămână sub supravegherea acestuia. La prescrierea și eliberarea buprenorfinei trebuie adoptate măsuri de precauție adecvate, cum este efectuarea de vizite de urmărire a pacientului, cu monitorizare clinică în funcție de nevoile pacientului. Administrarea la domiciliu sau autoadministrarea medicamentului de către pacienți nu este permisă.

#### Precauții care trebuie luate înainte de inițierea tratamentului

Pentru a evita precipitarea simptomelor de sevraj, tratamentul cu Buvidal trebuie inițiat atunci când sunt evidente semne obiective și clare de sevraj ușor până la moderat (vezi pct. 4.4). Trebuie luat în considerare tipul de opioide utilizat (adică opioide cu acțiune de durată lungă sau scurtă), durata de timp scursă de la ultima utilizare de opioide și gradul dependenței de opioide.

- Pentru pacienții care folosesc heroină sau opioide cu durată scurtă de acțiune, doza inițială de Buvidal nu trebuie administrată până la cel puțin 6 ore după ultima doză de opioide.
- Pentru pacienții tratați cu metadonă, doza de metadonă trebuie redusă la maxim 30 mg/zi înainte de începerea tratamentului cu Buvidal care nu trebuie administrat timp de cel puțin 24 de ore după ultima doză de metadonă administrată pacientului. Buvidal poate declanșa simptomele de sevraj la pacienții dependenți de metadonă.

## Doze

### *Inițierea tratamentului la pacienții cărora nu li se administrează deja buprenorfină*

Pacienților care nu au fost expuși anterior la buprenorfină trebuie să li se administreze sublingual o doză de buprenorfină de 4 mg și să fie ținuti sub observație înainte de prima administrare săptămânală de Buvidal pentru a confirma tolerabilitatea la buprenorfină.

Doza de început recomandată de Buvidal este 16 mg, cu una sau două doze suplimentare de 8 mg la distanță de cel puțin 1 zi, la o doză țintă de 24 mg sau 32 mg în timpul primei săptămâni de tratament. Doza recomandată pentru a doua săptămână de tratament este doza totală administrată în timpul săptămânii de inițiere.

Tratamentul cu Buvidal lunar poate fi început după inițierea tratamentului cu Buvidal săptămânal, în conformitate cu conversia dozei din Tabelul 1 și după ce pacienții sunt stabiliți sub tratamentul săptămânal (patru săptămâni sau mai mult, atunci când este posibil).

### *Conversia de la medicamentele care conțin buprenorfină sublinguală la Buvidal*

Pacienții tratați cu buprenorfină sublinguală pot fi comutați direct la administrarea săptămânală sau lunară de Buvidal, începând în ziua ulterioară administrării ultimei doze de tratament cu buprenorfină sublinguală în conformitate cu recomandările de dozare din Tabelul 1. După conversie, în timpul perioadei de dozare, se recomandă monitorizarea pacienților.

<b>Tabelul 1. Dozele de tratament zilnic cu buprenorfină sublinguală și dozele corespundente recomandate de tratament săptămânal și lunar cu Buvidal</b>		
<b>Doză de buprenorfină zilnică sublinguală</b>	<b>Doza de Buvidal administrat săptămânal</b>	<b>Doza de Buvidal administrat lunar</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

Pacienții pot fi comutați de la buprenorfină 26-32 mg administrată sublingual direct la Buvidal 160 mg, cu monitorizare atentă pe parcursul perioadei de dozare după comutare.

Doza de buprenorfină în mg poate varia între medicamentele sublinguale, care trebuie luată în considerare la administrare în funcție de fiecare medicament. Proprietățile farmacocinetice ale Buvidal sunt descrise la pct. 5.2.

### *Ajustările tratamentului și dozei de întreținere*

Buvidal poate fi administrat săptămânal sau lunar. Dozele pot fi crescute sau reduse, iar pacienții pot fi comutați între medicamentele săptămânale și lunare conform necesităților individuale ale pacientului și opinia clinică a medicului curant conform recomandărilor din Tabelul 1. După comutare, pacienții au nevoie de monitorizare atentă. Evaluarea tratamentului de lungă durată se bazează pe datele obținute pe o durată de 48 de săptămâni.

### *Doze suplimentare*

Se poate administra o doză suplimentară maximă de Buvidal 8 mg la o vizită neprogramată între dozele săptămânale și lunare regulate, pe baza necesităților temporare individuale ale pacientului. Doza maximă pe săptămână pentru pacienții sub tratament săptămânal cu Buvidal este de 32 mg cu o doză suplimentară de 8 mg. Doza maximă pe lună pentru pacienții sub tratament lunar cu Buvidal este de 160 mg.

### *Doze omise*

Pentru a evita dozele omise, doza săptămânală poate fi administrată până la 2 zile înainte sau după reperul orar săptămânal, iar doza lunară poate fi administrată cu până la 1 săptămână înainte sau după reperul orar lunar.

Dacă se omite o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil.

### *Obiectivele tratamentului și întreruperea acestuia*

Înainte de inițierea tratamentului cu Buvidal, obiectivele tratamentului trebuie stabilite împreună cu pacientul. Dacă tratamentul cu Buvidal este întrerupt, trebuie luate în considerare caracteristicile sale de eliberare prelungită și se poate recomanda reducerea treptată a dozei pentru a preveni simptomele de sevraj (vezi pct. 4.4). Dacă pacientul este comutat la tratamentul cu buprenorfină sublinguală, aceasta trebuie efectuată în decurs de o săptămână de la administrarea ultimei doze de Buvidal conform recomandărilor din Tabelul 1.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Siguranța și eficacitatea buprenorfinei la pacienți cu vârsta > 65 ani nu au fost stabilite. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

În general, dozarea recomandată pentru pacienții în vârstă cu funcție renală normală este aceeași cu cea pentru pacienții adulți tineri cu funcție renală normală. Cu toate acestea, întrucât este posibil ca pacienților vârstnici să li se fi diminuat funcția renală/hepatică, poate fi necesară ajustarea dozei (vezi mai jos).

#### *Insuficiență hepatică*

Buprenorfină trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă, utilizarea buprenorfinei este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară modificarea dozei de buprenorfină la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea buprenorfinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4). Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Buvidal este destinat numai administrării subcutanate. Acesta trebuie injectat lent și complet în țesut subcutanat din zone diverse (fese, coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului), cu condiția să existe suficient țesut subcutanat. Fiecare zonă poate avea mai multe locuri de injectare. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație atât pentru injecțiile săptămânale, cât și pentru cele lunare. Trebuie să existe o perioadă minimă de 8 săptămâni înainte de reinjectarea într-un loc de injectare utilizat anterior a dozei săptămânale. Nu există date clinice care să susțină reinjectarea dozei lunare în același loc. Este puțin probabil ca aceasta să reprezinte o preocupare privind siguranța. Decizia de a efectua reinjectarea în același loc trebuie să se bazeze pe opinia clinică a medicului curant. Doza

administrată trebuie să fie administrată sub forma unei singure injecții și nu divizată. Doza nu trebuie administrată intravascular (intravenos), intramuscular sau intradermic (în piele) (vezi pct. 4.4). Pentru instrucțiuni de administrare, vezi pct. 6.6.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență respiratorie severă

Insuficiență hepatică severă

Alcoolism acut sau *delirium tremens*

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Administrare

Trebuie manifestată atenție pentru a evita injectarea accidentală cu Buvidal. Doza nu trebuie administrată intravascular (intravenos), intramuscular sau intradermic.

Administrarea intravasculară, cum este injectarea intravenoasă, ar comporta riscul vătămării grave, întrucât Buvidal formează o masă solidă la contactul cu lichidele corporale, care ar putea cauza vătămarea, ocluzia vasului de sânge sau evenimente tromboembolice.

Pentru a reduce riscul utilizării neadecvate, al abuzului sau al utilizării în alt scop, trebuie adoptate măsuri de precauție la prescrierea și eliberarea buprenorfinei. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să administreze Buvidal direct pacientului. Administrarea la domiciliu sau autoadministrarea medicamentului de către pacienți nu este permisă. Orice încercare de a elimina depozitul trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului.

#### Proprietăți de eliberare prelungită

Proprietățile de eliberare prelungită ale medicamentului trebuie luate în considerare în timpul tratamentului, incluzând inițierea și încheierea (vezi pct. 4.2). În special, pacienții cu medicamente concomitente și/sau comorbidități trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de toxicitate, supradozaj sau sevraj provocate de concentrațiile crescute sau reduse de buprenorfină (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### Detresă respiratorie

Au fost raportate câteva cazuri de deces din cauza detresei respiratorii pentru pacienții tratați cu buprenorfină, în special în cazul în care buprenorfină a fost utilizată în asociere cu benzodiazepine (vezi pct. 4.5) sau în cazul în care buprenorfină nu a fost utilizată conform informațiilor de prescriere. Au fost raportate și decese asociate administrării concomitente de buprenorfină concomitent cu alte medicamente care provoacă detresă, cum sunt alcoolul etilic, gabapentinoide (cum sunt pregabalina și gabapentinul) (vezi pct. 4.5) sau alte opioide.

Buprenorfină trebuie utilizată cu precauție la pacienți care prezintă insuficiență respiratorie (de exemplu, boală pulmonară obstructivă cronică, cord pulmonar, rezervă respiratorie scăzută, hipoxie, hipercapnie, detresă respiratorie pre-existentă sau cifoscolioză).

Buprenorfină poate produce detresă respiratorie severă, posibil letală, la copii și la persoanele nedependente care îngerează accidental sau o folosesc deliberat.

#### Depresia sistemului nervos central

Buprenorfină poate provoca somnolență, în special dacă este luată împreună cu alcool etilic sau alte substanțe deprimante ale sistemului nervos central, cum sunt benzodiazepinele, gabapentinoidele sau hipnoticele (vezi pct. 4.5 și 4.7).

### Toleranță și tulburări legate de consumul de opioide (abuz și dependență)

Buprenorfina este un agonist parțial al receptorului opioid  $\mu$ , iar administrarea cronică produce dependență de tip opioid.

În urma administrării repetate de opioide, precum buprenorfina, pot apărea toleranța, dependența fizică și psihologică și tulburarea asociată consumului de opioide (TCO). Abuzul sau utilizarea greșită intenționată a buprenorfinei pot duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări legate de consumul de substanțe (inclusiv tulburări legate de consumul de alcool), la fumători sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de a iniția tratamentul cu buprenorfină și pe parcursul tratamentului, trebuie stabilite cu pacientul obiectivele tratamentului, precum și un plan de întrerupere a acestuia (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista semnele de comportament de căutare a medicamentului (de exemplu, solicitări prea timpurii de reînnoire a prescripției). Aceasta include revizuirea opioidelor și a medicamentelor psihoactive (precum benzodiazepinele) administrate concomitent. În cazul pacienților care prezintă semne și simptome ale TCO, trebuie să se ia în considerare consultarea unui specialist în dependență.

### Sindrom serotoninergic

Administrarea concomitentă a Buvidal cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepressive triciclice, poate determina sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.5). Dacă tratamentul concomitent cu alte medicamente serotoninergice se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.

Printre simptomele sindromului serotoninergic se pot număra modificări ale stării psihice, instabilitate autonomă, tulburări neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale. Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor.

### Hepatită și evenimente hepatice

Înainte de începerea terapiei, se recomandă efectuarea de teste funcționale hepatice inițiale și documentarea statusului aferent hepatitelor virale. Pacienții cu rezultat pozitiv la testele de hepatită virală, cărora li se administrează concomitent alte medicamente (vezi pct. 4.5) și/sau cei cu disfuncții hepatice existente prezintă un risc mai mare de leziuni hepatice. Se recomandă monitorizarea regulată a funcției hepatice.

Au fost raportate cazuri de leziuni hepatice acute la pacienții dependenți de opioide, atât în studii clinice, cât și în raportările de reacții adverse în urma punerii pe piață cu medicamente care conțin buprenorfină. Tulburările variază de la creșteri asimptomatice tranzitorii ale valorilor transaminazelor hepatice la raportări de cazuri de hepatită citolitică, insuficiență hepatică, necroză hepatică, sindrom hepatorenal, encefalopatie hepatică și deces. În multe cazuri, prezența anomaliilor enzimactice hepatice preexistente, infecții cu virusul hepatitic B sau C, abuz de alcool etilic, anorexie, utilizarea concomitentă de alte medicamente cu potențial hepatotoxic și continuarea injectării de medicamente intravenoase pot avea un rol cauzal sau favorizant. Acești factori subiacenți trebuie luați în considerare înainte de a prescrie buprenorfină și în timpul tratamentului. Atunci când se suspectează un eveniment hepatic, este necesară o evaluare biologică și etiologică suplimentară. În funcție de rezultate, Buvidal poate fi întrerupt. Poate fi necesară monitorizarea în afara perioadei de tratament săptămânale și lunare. Dacă se continuă tratamentul, trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică.

### Precipitarea sindromului de sevraj la opioide

Când se începe tratamentul cu buprenorfină, este important să cunoașteți profilul parțial agonist al buprenorfinei. Medicamentele cu buprenorfină au provocat simptome de sevraj la pacienții dependenți de opioide când au fost administrate înainte de dispariția efectelor agoniste ale utilizării recente sau utilizării neadecvate de opioide. Pentru a evita precipitarea sevrajului, inducția trebuie efectuată atunci când sunt evidente semnele obiective și clare de sevraj ușor până la moderat (vezi pct. 4.2).

Întreruperea a tratamentului poate duce la un sindrom de sevraj care ar putea avea un debut tardiv.

### Insuficiență hepatică

Buprenorfina este metabolizată în mare proporție la nivel hepatic. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie monitorizați pentru prezența semnelor și simptomelor de precipitare a sevrajului, toxicității sau supradozajului cu opioide, provocate de nivelurile crescute de buprenorfină. Buprenorfina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2 și 5.2). În timpul tratamentului, trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică. Utilizarea buprenorfinei este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

### Insuficiență renală

Metaboliții buprenorfinei se acumulează la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Prelungirea intervalului QT

Trebuie adoptate precauții la administrarea în asociere a Buvidal cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT și la pacienții cu antecedente de sindrom QT lung sau alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QT.

### Abordarea terapeutică a durerii acute

Pentru abordarea terapeutică a durerii acute în timpul utilizării continue a Buvidal, poate fi necesară administrarea concomitentă de opioide cu medicamente cu afinitate înaltă a receptorului miu-opioid (de exemplu, fentanil) și anestezice locale. Titrarea medicamentelor analgezice opioide orale sau intravenoase cu durată scurtă de acțiune (morfină cu eliberare imediată, oxycodonă sau fentanil) pentru efectul analgezic dorit la pacienții tratați cu Buvidal poate necesita doze foarte crescute. În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați.

### Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea buprenorfinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2). Din cauza datelor limitate la adolescenți (cu vârsta de 16 sau 17 ani), pacienții din această grupă de vârstă trebuie monitorizați mai îndeaproape pe parcursul tratamentului.

### Tulburări de respirație în somn

Opioidul pot provoca tulburări de respirație în somn, inclusiv apneea centrală în somn (CSA) și hipoxemie în somn. Utilizarea opiaceelor crește riscul de CSA într-o manieră dependentă de doză. A se lua în considerare scăderea dozei totale de opioide în cazul pacienților care prezintă CSA.

### Efectele clasei de medicamente

Opioidul pot produce hipotensiune arterială ortostatică.



Opioidele pot crește presiunea lichidului cefalorahidian, fapt care poate duce la convulsii. Prin urmare, opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu traumatisme craniene, leziuni intracraniene, alte circumstanțe în care presiunea lichidului cefalorahidian poate fi crescută, sau la cei cu istoric de convulsii.

Opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială, cu hipertrofie a prostatei sau cu stenoză uretrală.

Mioza indusă de opioide, modificările stării de conștiență sau modificările de percepție a durerii ca simptom al bolii pot interfera cu evaluarea pacientului sau pot complica stabilirea diagnosticului sau evoluția clinică a bolii concomitente.

Opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu mixedem, hipotiroidie sau insuficiență corticală suprarenală (de e., boală Addison).

S-a demonstrat că opioidele determină creșterea presiunii intracoleleociene și trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu disfuncție a tractului biliar.

#### Latex

Nu se utilizează cauciuc natural sau latex în compoziția protecției pentru ac. Cu toate acestea, prezența unor urme neglijabile nu poate fi exclusă și, prin urmare, există un risc potențial de reacții alergice la persoanele sensibile la latex, care nu poate fi complet exclus.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Buvidal.

Buprenorfina trebuie utilizată cu prudență în cazul administrării concomitente cu:

- naltrexonă și nalmefenă: Acestea sunt antagoniști ai opioidelor care pot bloca efectele farmacologice ale buprenorfinei. Pentru pacienții dependenți de opioide cărora în prezent li se administrează tratament cu buprenorfină, naltrexona poate precipita debutul brusc al unor simptome prelungite și intense de sevraj la opioide. Pentru pacienții cărora în prezent li se administrează tratament cu naltrexonă, efectele terapeutice vizate ale administrării de buprenorfină pot fi blocate de naltrexonă.
- băuturi alcoolice sau medicamente ce conțin alcool etilic, deoarece alcoolul etilic amplifică efectul sedativ al buprenorfinei (vezi pct. 4.7).
- benzodiazepine: Această asociere poate duce la deces din cauza detresei respiratorii cu origine centrală. Prin urmare, dozele trebuie monitorizate atent, iar această asociere trebuie evitată în cazurile în care există un risc de utilizare neadecvată. Pacienții trebuie preveniți că este extrem de periculos să își auto-administreze benzodiazepine neprescrise atunci când iau acest medicament și trebuie, de asemenea, atenționați să utilizeze benzodiazepine în același timp cu acest medicament doar conform instrucțiunilor medicului lor (vezi pct. 4.4).
- gabapentinoide: Utilizarea concomitentă a Buvidal cu gabapentinoide (gabapentină și pregabalină) poate cauza detresă respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces. Prin urmare, dozele trebuie monitorizate atent, iar această asociere trebuie evitată în cazurile în care există un risc de utilizare necorespunzătoare. Pacienții trebuie preveniți cu privire la utilizarea gabapentinelor concomitent cu acest medicament doar conform instrucțiunilor medicului lor (vezi pct. 4.4).
- medicamente serotonergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepressive triciclice, întrucât riscul de sindrom serotonergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, este crescut (vezi pct. 4.4).
- alte substanțe deprimante ale sistemului nervos central: alți derivați de opioide (de exemplu, metadona, analgezicele și antitusivele); anumite antidepressive, antagoniști sedativi ai receptorilor H<sub>1</sub>, barbiturice, anxiolitice, altele decât benzodiazepinele, neurolepticele, clonidina

și substanțele înrudite. Aceste combinații pot crește deprimarea sistemului nervos central. Nivelul redus al vigilenței poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor (vezi pct. 4.7).

- analgezice opioide: poate fi dificil de obținut analgezia adecvată în condițiile administrării unui agonist complet de opioid la pacienți cărora li se administrează buprenorfină. Prin urmare, există riscul supradozării cu un agonist complet, în special atunci când se încearcă depășirea efectelor parțial agoniste ale buprenorfinei sau atunci când scad concentrațiile plasmatice ale buprenorfinei (vezi pct. 4.4)
- Buprenorfina este metabolizată în norbuprenorfină în principal de CYP3A4. Efectele expunerii la buprenorfină la pacienții tratați cu Buvidal nu au fost studiate. Interacțiunea cu inductorii sau inhibitorii administrați concomitent a fost stabilită în studii care au utilizat buprenorfină transmucozal și transdermic. Buprenorfina este metabolizată, de asemenea, în buprenorfină-3 $\beta$ -glucuronidă prin intermediul UGT1A1.
  - Inhibitorii CYP3A4 pot inhiba metabolizarea buprenorfinei, ducând la valori crescute ale  $C_{max}$  și ASC ale buprenorfinei și norbuprenorfinei. Buvidal evită efectele metabolizării de prim pasaj și se estimează că inhibitorii CYP3A4 (de exemplu, inhibitori de protează cum sunt ritonavirul, nelfinavirul sau indinavirul, antifungice azolice, cum sunt ketoconazolul, itraconazolul sau antibioticele macrolide) au mai puține efecte la metabolizarea buprenorfinei la administrarea în asociere cu Buvidal în comparație cu administrarea în asociere cu buprenorfina sublinguală. La comutarea de la buprenorfina sublinguală la Buvidal, este posibil ca pacienții să aibă nevoie de monitorizare pentru a garanta faptul că nivelurile plasmatice de buprenorfină sunt adecvate. Pacienților cărora deja li se administrează Buvidal și care încep tratamentul cu inhibitori ai CYP3A4 trebuie tratați cu Buvidal săptămânal și trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele tratamentului în exces. În schimb, dacă un pacient care este tratat concomitent cu Buvidal și un inhibitor CYP3A4 oprește tratamentul cu inhibitorul CYP3A4, pacientul trebuie monitorizat pentru simptomele de sevraj (vezi pct. 4.4).
  - Inductorii CYP3A4 pot induce metabolizarea buprenorfinei, ducând la concentrații scăzute ale buprenorfinei. Buvidal evită efectele metabolizării de prim pasaj și se estimează că inhibitorii CYP3A4 (de exemplu, fenobarbitalul, carbamazepina, fenitoina sau rifampicina) au mai puține efecte la metabolizarea buprenorfinei la administrarea în asociere cu Buvidal în comparație cu administrarea în asociere cu buprenorfina sublinguală. La comutarea de la buprenorfina sublinguală la Buvidal, este posibil ca pacienții să aibă nevoie de monitorizare pentru a garanta faptul că nivelurile plasmatice de buprenorfină sunt adecvate. Pacienților cărora deja li se administrează Buvidal și care încep tratamentul cu inductorii CYP3A4 trebuie tratați cu Buvidal săptămânal și trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele tratamentului în exces. În schimb, dacă un pacient căruia este tratat concomitent cu Buvidal și un inductor CYP3A4 oprește tratamentul cu inductorul CYP3A4, pacientul trebuie monitorizat pentru simptomele de sevraj.
  - Inhibitorii UGT1A1 pot afecta expunerea sistemică la buprenorfină.
- inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO): Pe baza experienței cu morfina, posibila exacerbare a efectelor opioidelor.
- administrarea concomitentă a buprenorfinei cu anticolinergice sau medicamente anticolinergice (de exemplu, antidepressive triciclice, antihistaminice, antipsihotice, relaxante musculare, medicamente anti-Parkinson) poate duce la creșterea efectelor adverse anticolinergice.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea buprenorfinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Buprenorfina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă potențialul beneficiu depășește riscul potențial pentru făt.

Spre finalul sarcinii, buprenorfina poate induce detresă respiratorie la nou-născut, chiar și după o perioadă scurtă de administrare. Administrarea de lungă durată în timpul ultimelor trei luni de sarcină poate determina sindrom de sevraj la nou-născut (de exemplu hipertonie, tremor neonatal, agitație neonatală, mioclonie sau convulsii). Sindromul apare în general cu o întârziere de câteva ore până la câteva zile după naștere.

Ca urmare a timpului lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare al buprenorfinei, după naștere trebuie luată în considerare monitorizarea nou-născutului timp de câteva zile pentru a preveni riscul de detresă respiratorie sau de sindrom de sevraj la nou-născut.

### Alăptarea

Buprenorfina și metabolizii acesteia se excretă în laptele uman, iar Buvidal trebuie utilizat cu atenție în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date sau există date limitate privind efectele buprenorfinei asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-au observat un efect al buprenorfinei asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Buprenorfina are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje atunci când se administrează pacienților dependenți de opioide. Buprenorfina poate determina somnolență, amețeli sau afectarea gândirii, în special în perioada de inițiere a tratamentului și de ajustare a dozei. Dacă este utilizată în asociere cu alcool etilic sau cu substanțe deprimante ale sistemului nervos central, este posibil ca efectul să fie accentuat (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pacientul trebuie atenționat să nu conducă și să nu folosească utilaje periculoase în timp ce ia acest medicament, până ce nu se cunoaște modul în care pacientul este afectat de medicament. Profesionistul curant din domeniul sănătății trebuie să furnizeze o recomandare individuală.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate pentru buprenorfină sunt cefaleea, greața, hiperhidroza, insomnia, sindrom de sevraj la medicament și durere.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse raportate pentru buprenorfină, inclusiv Buvidal. Se aplică următorii termeni și frecvențe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Tabelul 2. Lista reacțiilor adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe</b>				
<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Infecții și infestări</b>		Infecție Gripă Faringită Rinită	Celulită la locul de injectare	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Limfadenopatie		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Hipersensibilitate		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar		
<b>Tulburări psihice</b>	Insomnie	Anxietate Agitație Depresie Ostilitate Nervozitate Gânduri anormale Paranoia Dependență medicală		Halucinații Dispoziție euforică
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Somnolență Amețeală Migrenă Parestezie Sincopă Tremur Hipertonie Tulburări de vorbire		
<b>Tulburări oculare</b>		Tulburări lacrimale Midriază Mioză		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			Vertij	
<b>Tulburări cardiace</b>		Palpitații		
<b>Tulburări vasculare</b>		Vasodilatație Hipotensiune arterială		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Tuse Dispnee Căscat Astm Bronșită		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață	Constipație Vărsături Durere abdominală Flatulență Dispepsie Xerostomie Diaree Tulburări gastro-intestinale		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Creștere a valorilor alanin-aminotransferazei Creștere a valorilor aspartat-aminotransferazei	

<b>Tabelul 2. Lista reacțiilor adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe</b>				
<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
			Creștere a valorilor enzimelor hepatice	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupție cutanată tranzitorie Prurit Urticarie	Erupție cutanată maculară	Eritem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Artralgie Durere de spate Mialgie Spasme musculare Durere la nivelul gâtului Osteoalgie		
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>				Retenție urinară
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>		Dismenoree		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Hiperhidroză Sindromul sevrajului de droguri Durere	Durere la nivelul locului de injectare Prurit la nivelul locului de injectare Eritem la nivelul locului de injectare Tumefiere la nivelul locului de injectare Reacție la locul injectării Indurație la locul injectării Masă la nivelul locului de injectare Edem periferic Astenie Stare generală de rău Pirexie Frisoane Sindrom de sevraj la nou-născut Durere în piept	Inflamație la locul injectării Învinețire la nivelul locului de injectare Urticarie la nivelul locului de injectare	Abces la locul injectării Ulcerație la locul injectării Necroză la locul injectării
<b>Investigații diagnostice</b>		Rezultate anormale la testele funcției hepatice		
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			Amețeală procedurală	

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Reacții la locul de injectare*

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, de fază 3 privind eficacitatea, reacțiile adverse aferente locului de injectare au fost observate la 36 (16,9%) din 213 pacienți (5% din injecțiile administrate) în grupul de tratament cu Buvidal. Cele mai frecvente reacții la locul de injectare au fost durerea (8,9%),

prurit la locul de injectare (6,1%) și eritemul la locul de injectare (4,7%). Reacțiile la locul de injectare au fost de severitate ușoară și majoritatea evenimentelor au fost temporare.

Reacții adverse la locul de injectare al Buvidal: abces, ulceratie și necroză, au fost raportate în perioada de după punerea pe piață.

#### Dependența de medicament

Utilizarea repetată a buprenorfinei poate duce la dependență de medicament, chiar și în cazul dozelor terapeutice. Riscul dependenței de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doză și de durata tratamentului cu opioide (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

Detresa respiratorie ca rezultat al deprimării sistemului nervos central este principalul simptom ce necesită intervenție în cazul unui supradozaj cu buprenorfină, deoarece ar putea duce la stop respirator și deces. Simptomele preliminare ale supradozajului pot include, de asemenea, transpirație excesivă, somnolență, ambliopie, mioză, hipotensiune arterială, greață, vărsături și/sau tulburări de vorbire.

#### Abordare terapeutică

Trebuie instituite măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea atentă a statusului respirator și cardiac al pacientului. Trebuie instituit tratamentul simptomatic al detresei respiratorii, conform măsurilor standard de terapie intensivă. Trebuie asigurate o cale respiratorie accesibilă și o ventilație asistată sau controlată a pacientului. Pacientul trebuie transferat într-un mediu în care sunt disponibile echipamente complete de resuscitare. Dacă pacientul vomită, trebuie luate măsuri de precauție pentru a preveni aspirarea. Este recomandată utilizarea unui antagonist de opioide (cu alte cuvinte naloxonă), în pofida efectului modest pe care l-ar putea avea în ameliorarea simptomelor respiratorii determinate de buprenorfină, comparativ cu efectele sale asupra opioidelor cu efect agonist complet.

Durata lungă de acțiune a buprenorfinei și eliberarea prelungită de Buvidal, trebuie luată în considerare atunci când se stabilește durata tratamentului și a supravegherii medicale necesare pentru dispariția efectelor supradozajului, (vezi pct. 4.4). Naloxona poate fi eliminată mai rapid decât buprenorfină, permițând revenirea simptomelor controlate anterior ale supradozajului cu buprenorfină.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, medicamente folosite pentru dependența de opioide, codul ATC: N07BC01

#### Mecanism de acțiune

Buprenorfină este un agonist parțial/antagonist de opioide, care se leagă de receptorii cerebrali  $\mu$  (miu) și  $\kappa$  (kappa). Activitatea sa în cadrul tratamentului de întreținere opioid este atribuită proprietăților sale

lent reversibile în ceea ce privește receptorii  $\mu$  pentru opioide care, pe o perioadă prelungită, pot minimiza nevoia de opioide ilicite pentru pacienții cu dependență de opioide.

Efectele de limitare a nivelului superior al agoniștilor de opioide au fost observate în studii de farmacologie clinică la persoanele dependente de opioide.

### Eficacitate clinică

Siguranța și eficacitatea Buvidal în tratamentul dependenței de opioide au fost stabilite în cadrul unui studiu pivot de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, cu dubla mascare a formulei farmaceutice, controlat activ, cu doză flexibilă la pacienți cu dependență de opioide moderată până la severă. În acest studiu, 428 de pacienți au fost randomizați la unul dintre cele două grupuri de tratament. Pacienților din grupul cu Buvidal ( $n = 213$ ) li s-au administrat injecții săptămânale (16 mg până la 32 mg) în timpul primelor 12 săptămâni urmate de injecții lunare (64 mg până la 160 mg) în timpul primelor 12 săptămâni, plus doze zilnice de comprimate placebo sublinguale în timpul perioadei complete de tratament. Pacienților din grupul cu buprenorfină/naloxonă sublinguală ( $n = 215$ ) li s-au administrat injecții săptămânale cu placebo în timpul primelor 12 săptămâni urmate de injecții lunare cu placebo în ultimele 12 săptămâni, plus comprimate buprenorfină/naloxonă sublinguale în timpul perioadei complete de tratament (8 mg până la 24 mg în timpul primelor 12 săptămâni și 8 mg până la 32 mg în timpul ultimelor 12 săptămâni). În timpul celor 12 săptămâni cu injecții lunare, pacienții din ambele grupuri ar putea lua o doză suplimentară săptămânală de 8 mg de Buvidal pe lună, dacă este cazul. Pacienții au participat la 12 vizite săptămânale în timpul primelor 12 săptămâni și 6 vizite în timpul ultimelor 12 săptămâni (3 vizite lunare programate și 3 vizite aleatorii de toxicologie a urinei). La fiecare vizită, s-a evaluat determinările eficacității și siguranței.

Din 428 de pacienți randomizați, 69,0% (147/213) de pacienți din grupul de tratament cu Buvidal și 72,6% (156/215) dintre pacienții din grupul de tratament cu buprenorfină/naloxonă sublinguală au încheiat perioada de tratament de 24 de săptămâni.

Studiul a întrunit criteriul primar de evaluare a eficacității în procente medii de rezultate negative ale probelor de urină pentru opioide ilicite în timpul săptămânilor de tratament 1 până la 24 pentru grupul cu Buvidal în comparație cu grupul cu buprenorfină/naloxonă sublinguală (Tabelul 3).

Superioritatea Buvidal față de buprenorfină/naloxonă sublinguală a fost îndeplinită (comandă de test pre-specificat) pentru al doilea criteriu final de evaluare a funcție de distribuție cumulată (FDC) pentru procentul de rezultate negative ale probelor de urină în timpul săptămânilor de tratament 4 până la 24 (Tabelul 3).

<b>Tabelul 3. Variabilele de eficacitate în cadrul unui studiu pivot de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, cu dubla mascare a formulei farmaceutice, controlat activ, cu doză flexibilă la pacienți cu dependență de opioide moderată până la severă</b>					
<b>Variabila de eficacitate</b>	<b>Date statistice</b>	<b>Buvidal</b>	<b>SL BPN/NX</b>	<b>Diferența între tratamente (%)<sup>a</sup> (ÎI 95 %)</b>	<b>Valoarea p</b>
<b>Procentul de rezultate negative ale probelor de urină pentru opioidele ilicite</b>	N	213	215		
	Media CMP (%) (ES)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	ÎI 95%	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
<b>FDC a procentului de rezultate negative ale probelor de urină pentru opioidele ilicite în săptămânile 4-24</b>	N	213	215		
	Mediana	26,7	6,7	-	0,008 <sup>b</sup>

FDC = funcție de distribuție cumulată, ÎI = interval de încredere, CMP = cele mai mici pătrate; ES = eroare standard, SL BPN/NX = buprenorfină/naloxonă sublinguală

<sup>a</sup> Diferență = Buvidal - SL BPN/NX.

<sup>b</sup> Valoarea p a fost superioară

S-a desfășurat un studiu de lungă durată, în regim deschis, de fază 3 cu dozare flexibilă săptămânală și lunară cu Buvidal timp de 48 de săptămâni. Studiul a înrolat în total 227 de pacienți cu dependență de opioide moderată până la severă, dintre care 190 de pacienți au comutat de la buprenorfina sublinguală (cu sau fără naloxonă), iar 37 de pacienți au fost neexpuși la tratamentul cu buprenorfină. În timpul perioadei de tratament de 48 de săptămâni pacienții ar putea tranzitiona între injecțiile săptămânale și lunare cu Buvidal și între doze (8 mg până la 32 mg Buvidal săptămânal și 64 mg până la 160 mg Buvidal lunar) conform opiniei clinice a medicului.

Pentru pacienții care au comutat de la buprenorfina sublinguală, procentul de pacienții cu rezultate negative ale probelor de urină pentru opioide ilicite a fost de 78,8% la intrarea în studiu și 84,0% la sfârșitul perioadei de tratament de 48 de săptămâni. Pentru pacienții neexpuși tratamentului, procentul de pacienți cu rezultate negative ale probelor de urină pentru opioide ilicite a fost de 0,0% la intrarea în studiu și 63,0% la sfârșitul perioadei de tratament de 48 de săptămâni. În total, 156 de pacienți (68,7%) au finalizat perioada de tratament de 48 de săptămâni.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Buvidal lunar**

#### Absorbție

După injectare, concentrația plasmatică de buprenorfină crește cu un  $t_{max}$  mediu de 6-10 ore. Buvidal are biodisponibilitate completă absolută. Expunerea la starea de echilibru a fost atinsă la a patra doză lunară.

Creșterile proporționale cu doza ale expunerii globale au fost constatate în intervalul de doze de la 64 mg până la 160 mg.

#### Distribuție

Volumul aparent al distribuției pentru buprenorfină este de aproximativ 1900 l. Buprenorfina se leagă în procent aproximativ de 96%, în principal la globulina alfa și beta.

#### Metabolizare și eliminare

Buprenorfina este metabolizată prin oxidare prin 14-N-dezalchilarea în buprenorfină-N-dezalchilată (cunoscută și sub denumirea de norbuprenorfină) prin citocromul P450 CYP3A4 și glucuroconjugarea moleculei sub formă nemodificată și a metabolitului dezalchilat. Norbuprenorfina este un agonist opioid  $\mu$  cu activitate intrinsecă slabă.

Administrarea subcutanată de Buvidal duce la concentrații plasmatice mai scăzute semnificativ de metabolit al norbuprenorfinei în comparație cu administrarea de buprenorfină sublinguală, datorită evitării metabolizării de prim pasaj.

Eliminarea buprenorfinei din Buvidal este limitată de rata de eliberare cu o perioadă de înjumătățire plasmatică terminală care variază de la 19 la 25 zile.

Buprenorfina este eliminată în principal în materiile fecale prin excreția biliară a metabolitelor glucuroconjugate (70%), restul fiind eliminată în urină. Clearance-ul total al buprenorfinei este de aproximativ 68 l/oră.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu sunt disponibile date farmacocinetice de la pacienți vârstnici (> 65 ani).



#### *Insuficiență renală*

Eliminarea pe cale renală deține un rol relativ minor ( $\approx 30\%$ ) în eliminarea totală a buprenorfinei. Nu este necesară ajustarea dozei în raport cu funcția renală, însă se recomandă prudență în cazul administrării la subiecți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

Tabelul 4 sintetizează rezultatele unui studiu clinic în care expunerea la buprenorfină a fost determinată după administrarea unui comprimat sublingual de buprenorfină/naloxonă 2,0/0,5 mg la subiecți sănătoși și la subiecți cu diverse grade de insuficiență hepatică.

<b>Tabelul 4. Efectul insuficienței hepatice (modificarea relativă la subiecții sănătoși) asupra parametrilor de farmacocinetică ai buprenorfinei în urma administrării buprenorfinei/naloxonei sublinguale (2,0/0,5 mg) la subiecții sănătoși, și la subiecții cu diverse grade de insuficiență hepatică</b>			
<b>Parametru farmacocinetic</b>	<b>insuficiență hepatică ușoară</b>  (Clasa A conform clasificării Child-Pugh) (n=9)	<b>insuficiență hepatică moderată</b>  (Clasa B conform clasificării Child-Pugh) (n=8)	<b>insuficiență hepatică severă</b>  (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (n=8)
<b>Buprenorfină</b>			
$C_{max}$	Creștere de 1,2 ori	Creștere de 1,1 ori	Creștere de 1,7 ori
$ASC_{ultimă}$	Similar cu grupul de control	Creștere de 1,6 ori	Creștere de 2,8 ori

În total, expunerea plasmatică la buprenorfină a crescut de aproximativ 3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică provenite de la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani). Datele simulate privind expunerea la buprenorfină la adolescenți cu vârsta de 16 ani au evidențiat valori mai scăzute ale  $C_{max}$  și  $ASC$  în comparație cu valorile observate la adulți pentru administrarea săptămânală și lunară de Buvidal.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea acută a buprenorfinei a fost determinată la șoareci și șobolani după administrarea orală și parenterală (intravenos, intraperitoneal). Efectele nedorite s-au bazat pe activitatea farmacologică cunoscută a buprenorfinei.

Buprenorfina a indicat toxicități tisulare și biochimice scăzute când câinii din rasa beagle au fost dozați subcutanat timp de o lună, maimuțele rhesus oral timp de o lună și șobolanii și babuinii intramuscular timp de șase luni.

Studiile privind efectul teratogen și de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri prin administrarea intramusculară au concluzionat că buprenorfina nu este embriotoxică sau teratogenă și nu are efecte asupra potențialului de înțărcat. La șobolani nu au existat reacții adverse asupra fertilității funcției generale de reproducere.

Studiile de toxicitate cronică la șobolani și câine a substanței vehicul utilizate pentru Buvidal nu au indicat pericole speciale pentru om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fosfatidilcolină din boabe de soia  
Glicerol dioleat  
N-metilpirolidonă

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la frigider sau congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

O seringă de 1 ml preumplută (sticlă, tipul I) cu opritor al pistonului (cauciuc bromobutlic acoperit cu fluoropolimer) cu ac (½-inci, calibrul 23, 12 mm) și protecție pentru ac (cauciuc stireno-butadienic). Seringa preumplută este asamblată într-un dispozitiv de siguranță pentru prevenirea înțepării cu acul după injectare. Protecția acului a seringii de siguranță poate conține latex din cauciuc.

#### Dimensiunile ambalajului

Ambalajul conține 1 seringă preumplută cu dop, ac, protecție pentru ac, dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### Informații importante

- Administrarea trebuie efectuată în țesutul subcutanat
- Administrarea intravasculară, intramusculară sau intradermică trebuie evitată.
- Nu trebuie utilizată dacă seringă de siguranță este deteriorată sau dacă ambalajul este deteriorat.
- Protecția acului a seringii poate conține latex din cauciuc care poate provoca reacții alergice la persoanele sensibile la latex.
- Manipulați cu atenție seringă de siguranță pentru a evita înțeparea cu acul. Seringă de siguranță include un dispozitiv de siguranță pentru protecția acului care se va activa la sfârșitul injectării. Nu trageți de capacul seringii de siguranță până când nu sunteți pregătit(ă) pentru injectare. După scoaterea capacului, nu încercați niciodată să puneți la loc capacul acului.
- A se elimina seringă de siguranță utilizată imediat după utilizare. Nu reutilizați seringă de siguranță.

Pentru instrucțiuni complete de utilizare, vă rugăm să consultați prospectul pentru pacient.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**Buvidal soluție injectabilă cu eliberare prelungită (lunar)**

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

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

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

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 noiembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 iulie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

#### **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Rechon Life Science AB  
Soldatorpsvägen 5  
Limhamn  
216 13  
Suedia

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE**

Seringă preumplută

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Buvidal 8 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

O seringă preumplută conține buprenorfină 8 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Fosfatidilcolină din boabe de soia, glicerol dioleat, etanol anhidru

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă cu eliberare prelungită

1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**NUMAI** pentru administrare subcutanată

O dată pe săptămână

Destinat unei singure utilizări

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la frigider sau congela



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1336/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Buvidal 8 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

8 mg/0,16 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****Seringă preumplută****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Buvidal 16 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

O seringă preumplută conține buprenorfină 16 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Fosfatidilcolină din boabe de soia, glicerol dioleat, etanol anhidru

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă cu eliberare prelungită

1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**NUMAI** pentru administrare subcutanată

Destinat unei singure utilizări

O dată pe săptămână

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la frigider sau congela

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1336/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Buvidal 16 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

16 mg/0,32 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****Seringă preumplută****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Buvidal 24 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

O seringă preumplută conține buprenorfină 24 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Fosfatidilcolină din boabe de soia, glicerol dioleat, etanol anhidru

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă cu eliberare prelungită

1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**NUMAI** pentru administrare subcutanată

Destinat unei singure utilizări

O dată pe săptămână

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la frigider sau congela

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1336/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Buvidal 24 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

24 mg / 0,48 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****Seringă preumplută****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Buvidal 32 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

O seringă preumplută conține buprenorfină 32 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Fosfatidilcolină din boabe de soia, glicerol dioleat, etanol anhidru

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă cu eliberare prelungită

1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**NUMAI** pentru administrare subcutanată

Destinat unei singure utilizări

O dată pe săptămână

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la frigider sau congela

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1336/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Buvidal 32 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

32 mg/0,64 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****Seringă preumplută****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Buvidal 64 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

O seringă preumplută conține buprenorfină 64 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Fosfatidilcolină din boabe de soia, glicerol dioleat, etanol anhidru

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă cu eliberare prelungită

1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**NUMAI** pentru administrare subcutanată

Destinat unei singure utilizări

O dată pe lună

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la frigider sau congela

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1336/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Buvidal 64 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

64 mg/0,18 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****Seringă preumplută****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Buvidal 96 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

O seringă preumplută conține buprenorfină 96 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Fosfatidilcolină din boabe de soia, glicerol dioleat, N-metilpirolidonă

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă cu eliberare prelungită

1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**NUMAI** pentru administrare subcutanată

Destinat unei singure utilizări

O dată pe lună

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la frigider sau congela

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1336/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Buvidal 96 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

96 mg/0,27 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****Seringă preumplută****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Buvidal 128 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

O seringă preumplută conține buprenorfină 128 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Fosfatidilcolină din boabe de soia, glicerol dioleat, N-metilpirolidonă

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă cu eliberare prelungită

1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**NUMAI** pentru administrare subcutanată

Destinat unei singure utilizări

O dată pe lună

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la frigider sau congela

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1336/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Buvidal 128 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

128 mg/0,36 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****Seringă preumplută****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Buvidal 160 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

O seringă preumplută conține buprenorfină 160 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Fosfatidilcolină din boabe de soia, glicerol dioleat, N-metilpirolidonă

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă cu eliberare prelungită

1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**NUMAI** pentru administrare subcutanată

Destinat unei singure utilizări

O dată pe lună

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la frigider sau congela

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1336/009

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Buvidal 160 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită  
buprenorfină  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

160 mg / 0,45 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

**Buvidal 8 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită**  
**Buvidal 16 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită**  
**Buvidal 24 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită**  
**Buvidal 32 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită**  
**Buvidal 64 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită**  
**Buvidal 96 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită**  
**Buvidal 128 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită**  
**Buvidal 160 mg soluție injectabilă cu eliberare prelungită**

buprenorfină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vă administrați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Buvidal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Buvidal
3. Cum se administrează Buvidal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Buvidal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Buvidal și pentru ce se utilizează**

Buvidal conține substanța activă buprenorfină, care este un tip de medicament opioid. Acesta este utilizat pentru a trata dependența la pacienți care primesc și asistență medicală, socială și psihologică. Buvidal este destinat utilizării la adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Buvidal**

#### **Trebuie să nu luați Buvidal**

- dacă sunteți alergic la buprenorfină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți probleme grave cu respirația
- dacă aveți probleme grave cu ficatul
- dacă aveți intoxicație alcoolică sau dacă aveți tremur, transpirații, anxietate, stare de confuzie sau halucinații cauzate de alcool.

#### **Atenționări și precauții**

Înainte să vi se administreze Buvidal, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți:

- astm bronșic sau probleme cu respirația
- orice boală de ficat, cum este hepatita
- insuficiență renală severă
- anumite afecțiuni de ritm al inimii (sindrom de QT lung sau interval QT prelungit)

- tensiune arterială mică
  - ați avut recent un traumatism la cap sau o boală cerebrală
  - o afecțiune urinară (afecțiune în special prostatei mărite la bărbați)
  - probleme tiroidiene
  - o afecțiune adrenocorticală (de exemplu, boala Addison)
  - probleme cu vezica biliară
  - depresie sau alte afecțiuni care sunt tratate cu antidepresive.
- Utilizarea acestor medicamente împreună cu Buvidal poate duce la sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi „Buvidal împreună cu alte medicamente”)
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică la latex.

#### Lucruri importante pe care trebuie să le cunoașteți

- **Probleme respiratorii:** Unele persoane au decedat din cauza respirației lente sau superficiale cauzate de administrarea de buprenorfină cu alte substanțe deprimante ale sistemului nervos central (substanțe care încetinesc o parte a activității cerebrale), cum sunt benzodiazepinele, alcoolul etilic sau alte opioide.
- **Somnolență:** Acest medicament poate cauza somnolență, în special la utilizarea cu alcool etilic sau alte substanțe deprimante ale sistemului nervos central (substanțe care încetinesc o parte a activității cerebrale), cum sunt benzodiazepinele, alte medicamente care reduc anxietatea sau provoacă somnolență, pregabalin sau gabapentină.
- **Dependență:** Acest medicament poate crea dependență.
- **Afectarea ficatului:** Afectarea ficatului a fost raportată la buprenorfină, în special dacă este utilizată necorespunzător. Aceasta poate apărea și din cauza infecțiilor virale (hepatită cronică C), abuzului de alcool etilic, anorexiei (tulburare de alimentație) sau utilizării altor medicamente cu capacitatea de a vă afecta ficatul. Puteți solicita medicului dumneavoastră să vă efectueze analize de sânge regulate pentru a vă verifica ficatul. Înainte de a începe tratamentul cu Buvidal, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu ficatul.
- **Simptome de sevraj:** Acest medicament poate determina apariția simptomelor de sevraj dacă îl luați la mai puțin de 6 ore după utilizarea unui opioid cu durată scurtă de acțiune (de exemplu, morfină, heroină) sau la mai puțin de 24 de ore după utilizarea unui opioid cu durată lungă de acțiune, cum este metadona.
- **Tensiunea arterială:** Acest medicament poate determina scăderea bruscă a tensiunii arteriale, făcându-vă să vă simțiți amețit dacă vă ridicați prea brusc în picioare după ce ați stat așezat sau întins.
- **Diagnosticarea altor afecțiuni medicale neasociate:** Acest medicament poate masca durerea și poate îngreuna diagnosticarea unor boli. Nu uitați să-i comunicați medicului dumneavoastră că sunteți tratat(ă) cu acest medicament.
- **Tulburări de respirație în somn:** Buvidal poate provoca tulburări de respirație în somn, precum apneea în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie în somn (un nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezirea în timpul nopții din pricina respirației dificile, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau o altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acesta poate lua în considerare reducerea dozei.

#### **Toleranță, dependență și adicție**

Acest medicament conține buprenorfină, un medicament opioid. Utilizarea repetată a opioidelor poate scădea eficiența medicamentului (vă obișnuieți cu el, ceea ce se numește toleranță). De asemenea,

utilizarea repetată a buprenorfinei poate duce la dependență, abuz și adicție, ce pot duce la supradozaj care poate pune viața în pericol.

Dependența sau adicția vă pot face să simțiți că nu mai dețineți controlul asupra cantității de medicament pe care trebuie să o luați sau asupra frecvenței cu care trebuie să îl luați.

Riscul de a deveni dependent sau de a dezvolta o adicție variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de dependență sau adicție la buprenorfină dacă:

- Dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră ați /a abuzat vreodată de alcool, medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală sau de droguri ilegale sau ați/a fost dependent/ă de acestea („adicție”).
- Sunteți fumător.
- Ați avut vreodată probleme legate de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timpul utilizării buprenorfinei, acest lucru poate fi un semn al dependenței sau adicției:

- Aveți nevoie să luați medicamentul pentru o perioadă mai lungă de timp decât v-a recomandat medicul dumneavoastră
- Aveți nevoie să luați o doză mai mare decât doza recomandată
- Simțiți că trebuie să continuați să luați medicamentul, chiar și atunci când acesta nu contribuie la ameliorarea durerii.
- Utilizați medicamentul din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a vă păstra calmul” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”
- Ați făcut încercări repetate și nereușite de a renunța la medicament sau de a controla utilizarea acestuia
- Când încetați să luați medicamentul vă simțiți rău și vă simțiți mai bine dacă îl luați din nou („efecte de sevraj”)

Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre cea mai bună cale de tratament pentru dvs., inclusiv despre momentul potrivit pentru a întrerupe tratamentul și cum să faceți acest lucru în siguranță (vezi pct. 3, Dacă încetați să utilizați Buvidal).

## Copii și adolescenți

Buvidal nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 16 ani. Veți fi monitorizat(ă) mai atent de către medicul dumneavoastră dacă sunteți adolescent (cu vârsta de 16-17 ani).

## Buvidal împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot intensifica reacțiile adverse produse de Buvidal și uneori pot produce reacții foarte grave.

Este important, în special, să spuneți medicului dumneavoastră sau dacă luați:

- **benzodiazepine** (utilizate pentru a trata anxietatea sau tulburările de somn). Dacă luați prea multe benzodiazepine concomitent cu Buvidal, acest lucru poate duce la deces, deoarece ambele medicamente pot provoca respirație foarte lentă sau superficială (detresă respiratorie). Dacă aveți nevoie de benzodiazepine, medicul dumneavoastră vă poate prescrie doza corectă.
- **gabapentinoidele (gabapentină sau pregabalin)** (utilizate pentru a trata epilepsia sau durerea neuropatică). Dacă luați prea multe gabapentinoide, poate duce la deces, deoarece ambele medicamente pot provoca respirație foarte lentă sau superficială (detresă respiratorie). Trebuie să utilizați doza pe care v-a prescris-o medicul dumneavoastră.
- **alcool sau medicamente care conțin alcool.** Alcoolul poate agrava efectul sedativ al acestui medicament.

- **alte medicamente care vă pot provoca somnolență**, utilizate pentru tratarea unor boli precum anxietatea, insomnia, convulsiile (crizele epileptice) și durerea. Aceste medicamente luate concomitent cu Buvidal pot încetini o parte a activității cerebrale și poate reduce vigilența și cât de bine conduceți și folosiți utilajele.  
Exemplele de medicamente care vă pot induce somnolență sau nivelul scăzut al vigilenței includ:
  - alte opioide, cum este metadona, anumite analgezice și medicamente de combatere a tusei. Aceste medicament pot crește și riscul de supradozare cu opioide
  - antidepresive (utilizate pentru a trata depresia)
  - antihistaminice sedative (utilizate pentru a trata reacțiile alergice)
  - barbituricele (utilizate pentru a induce somnul sau sedarea)
  - anumite anxiolitice (utilizate pentru a trata tulburările de anxietate)
  - antipsihoticele (utilizate pentru a trata tulburările psihiatrice, cum este schizofrenia)
  - clonidina (utilizată pentru a trata tensiunea arterială mare).
- **analgezicele opioide**. Aceste medicamente pot să nu funcționeze corespunzător când sunt luate concomitent cu Buvidal și pot crește riscul de supradozaj.
- **naltrexonă și nalmefenă** (medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor de dependență), deoarece acestea pot împiedica funcționarea corespunzătoare a Buvidal. Nu trebuie să le luați în același timp cu medicamentul.
- **anumite antiretrovirale** (utilizate pentru a trata infecția cu HIV), cum sunt ritonavirul, nelfinavirul sau indinavirul, întrucât pot amplifica efectele acestui medicament.
- **anumite medicamente antifungice** (utilizate pentru a trata infecțiile fungice), cum sunt ketoconazolul, itraconazolul și anumite antibiotice, pot prelungi efectele acestui medicament.
- **anumite antibiotice macrolide** (utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene), cum sunt claritromicina sau eritromicina, întrucât pot amplifica efectele acestui medicament.
- **anumite medicamente antiepileptice** (utilizate pentru a trata epilepsie), cum sunt fenobarbitalul, carbamazepina și fenitoina, întrucât pot reduce efectele Buvidal.
- **rifampicina** (utilizată pentru a trata tuberculoza). Rifampicina poate reduce efectul Buvidal.
- **unii inhibitori ai monoaminoxidazei** (utilizați pentru a trata depresia), cum sunt fenelzina, izocarboxazidul, iponazidul și tranilcipromina, întrucât acestea pot amplifica efectele acestui medicament.
- **antidepresive**, de exemplu moclobemidă, tranilcipromină, citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, duloxetină, venlafaxină, amitriptilină, doxepină sau trimipramină. Aceste medicamente pot interacționa cu Buvidal și puteți avea simptome cum sunt contracții musculare involuntare, ritmice, inclusiv ale mușchilor care controlează mișcările ochilor, agitație, halucinații, comă, transpirație excesivă, tremurături, exagerare a reflexelor, creștere a tensiunii musculare, temperatură corporală peste 38°C. Adresați-vă medicului dumneavoastră când aveți astfel de simptome.
- **medicamente utilizate pentru tratarea alergiilor, a răului de mișcare sau a greței** (antihistaminice sau antiemetice)
- **relaxante musculare**
- **medicamente utilizate în tratamentul bolii Parkinson**

### **Buvidal împreună cu alcool**

Nu consumați alcool în timp ce utilizați Buvidal (vezi pct. 2 Atenționări și precauții). Ingerarea de alcool cu acest medicament poate amplifica somnolența și poate crește riscul de probleme de respirație.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Nu se cunosc riscurile utilizării Buvidal la femeile gravide. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă veți continua să luați medicamentul în timp ce sunteți gravidă.

Utilizarea acestui medicament în timpul ultimului trimestru al sarcinii poate produce simptome de sevraj, inclusiv probleme de respirație ale copilului nou-născut. Acesta poate apărea în general cu o întârziere de câteva ore până la câteva zile după naștere.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Buvidal în timpul alăptării, întrucât acest medicament trece în laptele matern.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Buvidal vă poate induce somnolența și amețeala. Cel mai probabil la începutul tratamentului și atunci când vi se modifică doza. Aceste efecte se pot agrava dacă consumați alcool sau luați alte medicamente sedative. Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și unelte și nu efectuați activități periculoase până când nu constatați în ce mod vă afectează acest medicament.

### **Buvidal conține alcool**

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg și 32 mg conține 95,7 mg de alcool (etanol) per ml (10% g/g). Cantitatea prezentă în 1 doză din acest medicament este echivalentul a mai puțin de 2 ml de bere sau 1 ml de vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte vizibile.

## **3. Cum se administrează Buvidal**

Buvidal trebuie administrat numai de profesioniștii din domeniul sănătății.

Buvidal 8 mg, 16 mg, 24 mg și 32 mg se administrează săptămânal. Buvidal 64 mg, 96 mg, 128 mg și 160 mg se administrează lunar.

Medicul dumneavoastră va stabili care este cea mai potrivită doză pentru dumneavoastră. Pe parcursul tratamentului medicul vă poate ajusta doza, în funcție de cât de bine acționează medicamentul.

### Începerea tratamentului

Prima doză de Buvidal vi se va administra atunci când manifestați semne clare de sevraj.

Dacă sunteți dependent de opioide cu durată scurtă de acțiune (de exemplu, morfină sau heroină), prima doză de Buvidal trebuie administrată la cel puțin 6 ore de la ultima doză de opioid.

Dacă sunteți dependent(ă) de opioid cu durată lungă de acțiune (de exemplu, metadonă), doza de metadonă va fi redusă la mai puțin de 30 mg pe zi înainte de a începe terapia cu Buvidal. Prima doză de Buvidal trebuie administrată la cel puțin 24 de ore de la ultima doză de metadonă.

Dacă nu vi se administrează deja buprenorfină (aceeași substanță activă ca în Buvidal) sublinguală (sub limbă), doza de început recomandată este de 16 mg, cu una sau două doze suplimentare de 8 mg de Buvidal administrate la distanță de cel puțin 1 zi în timpul primei săptămâni de tratament. Aceasta înseamnă o doză țintă de 24 de mg sau 32 mg în timpul primei săptămâni de tratament.

Dacă nu ați mai utilizat buprenorfină, vi se administra sublingual o doză de buprenorfină de 4 mg și veți fi ținută sub observație o oră înainte de prima doză de Buvidal.

Poate fi utilizat Buvidal pentru tratamentul lunar, dacă vă este la îndemână, după ce s-a obținut stabilizarea cu Buvidal pentru tratamentul săptămânal (patru săptămâni de tratament sau mai mult, atunci când este posibil).

Dacă luați deja buprenorfină sublinguală, puteți începe administrarea tratamentului cu Buvidal în ziua după ultima doză de tratament. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza potrivită de Buvidal în funcție de doza de buprenorfină pe care o luați în prezent.

### Continuarea tratamentului și ajustarea dozei

În timpul tratamentului continuat cu Buvidal, medicul dumneavoastră vă poate reduce sau crește doza, în funcție de nevoia dumneavoastră. Puteți comuta de la tratamentul săptămânal și lunar și de la cel lunar la cel săptămânal. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza potrivită pentru dumneavoastră. În timpul tratamentului continuat, vi se poate administra o doză suplimentară de Buvidal 8 mg între tratamentele săptămânale sau lunare dacă medicul dvs. consideră că este adecvat pentru dumneavoastră.

Doza maximă pe săptămână dacă vă aflați sub tratament săptămânal cu Buvidal este de 32 mg, cu o doză suplimentară de 8 mg. Doza maximă pe lună dacă vă aflați sub tratament lunar cu Buvidal este de 160 mg.

### Mod de administrare

Buvidal se administrează ca injecție unică sub piele (subcutanat) în oricare dintre zonele permise de injectare, fese, coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului. Vi se pot administra câteva injecții în aceeași zonă de injectare, dar locurile exacte de injectare vor varia pentru fiecare injecție săptămânală și lunară pentru o perioadă minimă de 8 săptămâni.

### **Dacă utilizați mai mult Buvidal decât trebuie**

Dacă vi s-a administrat mai multă buprenorfină decât trebuie, trebuie să contactați imediat medicul dumneavoastră, întrucât aceasta poate cauza respirație foarte lentă sau superficială care poate duce la deces.

Dacă utilizați prea multă buprenorfină, trebuie să solicitați imediat îngrijire medicală, întrucât o supradoză poate cauza probleme de respirație grave și letale. Simptomele supradozajului pot include respirație mai lentă și mai slabă față de normal, somnolență mai mare față de normal, greață, vărsături și/sau tulburări de vorbire sau dificultăți de vorbire. Este posibil să aveți pupile de dimensiune redusă. Dacă începeți să resimțiți senzația de leșin, acesta poate fi un semn al tensiunii arteriale mici.

### **Dacă uitați să luați Buvidal**

Este foarte important să mențineți toate vizitele în vederea administrării Buvidal. Dacă omiteți o programare, întrebați-1 pe medicul dumneavoastră când să programați următoarea dvs. doză.

### **Dacă încetați să utilizați Buvidal**

Nu opriți tratamentul fără a vă adresa medicului care vă tratează. Oprirea tratamentului poate provoca simptome de sevraj.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau solicitați asistență medicală de urgență** dacă prezentați reacții adverse, cum sunt:

- respirație șuierătoare brusc instalată, dificultăți de respirație, umflarea pleoapelor, feței, limbii, buzelor, gâtului sau mâinilor; erupție trecătoare pe piele sau mâncărime, în special pe întreg corpul. Acestea ar putea fi semne ale unei reacții alergice care poate pune viața în pericol.
- dacă începeți să respirați mai lent sau mai slab decât de obicei (detresă respiratorie).
- dacă începeți să resimțiți senzația de leșin, întrucât acesta un semn al tensiunii arteriale mici.

De asemenea, spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați reacții adverse, cum sunt:

- oboseală severă, lipsa apetitului alimentar sau dacă pielea sau ochii au aspect galben. Acestea ar putea fi simptome ale unei afectări a ficatului.

#### Alte reacții adverse:

*Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):*

- Insomnie (incapacitatea de a dormi)
- Durere de cap
- Greață
- Transpirație, sindrom de sevraj, durere.

*Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):*

- infecție, gripă, dureri în gât și durere la înghițire, secreții nazale
- umflarea unor glande (ganglioni limfatici)
- hipersensibilitate
- lipsa apetitului alimentar
- anxietate, agitație, depresie, nervozitate, gânduri anormale, paranoia
- somnolență, senzația de amețală, migrenă, senzație de arsură la nivelul mâinilor și al picioarelor, senzație de leșin, creșterea tensiunii musculare, tulburări de vorbire
- ochi înlăcrimați, mărirea sau îngustarea anormală a pupilei (partea închisă la culoare a ochiului)
- palpitații
- tensiune arterială mică
- tuse, dificultăți de respirație, căscat, astm bronșic, bronșită
- constipație, vărsături, durere abdominală, flatulență (vânturi), indigestie, gură uscată, diaree
- erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, urticarie
- durere articulară, durere la nivelul spatelui, durere musculară, spasme musculare, durere la nivelul gâtului, durere de oase
- menstruații dureroase
- Reacții la locul de injectare, de exemplu, durere, mâncărime, piele înroșită, umflare și întărire a pielii, umflarea gleznelor, a picioarelor sau a degetelor, slăbiciune, senzație generală de rău, febră, frisoane, sindrom de sevraj de medicament la copilul nou-născut, durere în piept
- Rezultate anormale la testele hepatice.

*Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):*

- infecția pielii la locul injectării
- o senzație de amețală sau învârtire (vertij).

*Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):*

- halucinații, senzația de fericire și bucurie (euforie)
- înroșirea anormală a pielii
- urinare dureroasă sau dificilă
- reacții la locul injectării, de exemplu răni deschise, o zonă umflată cu puroi colectat și celule moarte sau țesut mort la locul de injectare.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Buvidal**

Buvidal este destinat administrării numai de către profesioniști din domeniul sănătății. Administrarea la domiciliu sau autoadministrarea medicamentului de către pacienți nu este permisă. Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia și eticheta seringii după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la frigider sau congela.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule vizibile sau dacă este tulbure.

Buvidal este destinat unei singure utilizări. Orice seringă utilizată trebuie eliminată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Buvidal**

- Substanța activă este buprenorfina
- Celelalte componente sunt fosfatidilcolină din boabe de soia, glicerol dioleat, etanol anhidru (vezi pct. 2 Buvidal conține alcool) (numai în formula săptămânală) și N-metilpirolidonă (numai în formula lunară).

Sunt disponibile următoarele seringi:

#### *Injectarea săptămânală:*

8 mg: Seringă preumplută care conține 8 mg de buprenorfina în 0,16 ml de soluție

16 mg: Seringă preumplută care conține 16 mg de buprenorfina în 0,32 ml de soluție

24 mg: Seringă preumplută care conține 24 mg de buprenorfina în 0,48 ml de soluție

32 mg: Seringă preumplută care conține 32 mg de buprenorfina în 0,64 ml de soluție

#### *Injectarea lunară:*

64 mg: Seringă preumplută care conține 64 mg de buprenorfina în 0,18 ml de soluție

96 mg: Seringă preumplută care conține 96 mg de buprenorfina în 0,27 ml de soluție

128 mg: Seringă preumplută care conține 128 mg de buprenorfina în 0,36 ml de soluție

160 mg: Seringă preumplută care conține 160 mg de buprenorfina în 0,45 ml de soluție

### **Cum arată Buvidal și conținutul ambalajului**

Buvidal este o soluție injectabilă cu eliberare prelungită. Fiecare seringă preumplută conține un lichid transparent gălbui spre galben.

Sunt disponibile următoarele dimensiuni de ambalaj:

Seringă preumplută care conține 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg și 160 mg soluție injectabilă.

Fiecare ambalaj conține 1 seringă preumplută cu dop, ac, protecție pentru ac, dispozitiv de siguranță și 1 tijă de piston.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Camurus AB

Ideon Science Park

SE-223 70 Lund

Suedia

[medicalinfo@camurus.com](mailto:medicalinfo@camurus.com)

### **Fabricantul**

Rechon Life Science AB

Soldatorpsvägen 5

216 13 Limhamn

Suedia

**Acest prospect a fost revizuit în .**



Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

### Instrucțiuni de utilizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății

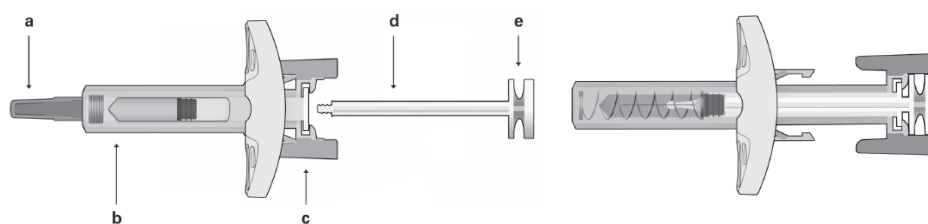
#### Conținut:

1. Informații importante
2. Părțile seringii de siguranță
3. Administrare
4. Eliminarea seringii

#### 1. Informații importante

- Injectarea trebuie efectuată **NUMAI** în țesutul subcutanat. Nu utilizați dacă seringă de siguranță este deteriorată sau dacă ambalajul este deteriorat.
- Protecțiile acului ale seringii de siguranță pot conține latex din cauciuc care poate provoca reacții alergice la persoanele sensibile la latex.
- Manipulați cu atenție seringă de siguranță pentru a evita înțeparea cu acul. Seringa de siguranță include un dispozitiv de siguranță pentru protecția acului care se va activa la sfârșitul injectării. Protecția acului va ajuta să preveniți leziunile prin înțeparea cu acul.
- Nu trageți de capacul seringii de siguranță până când nu sunteți pregătit(ă) pentru injectare. După scoaterea capacului, nu încercați niciodată să puneți la loc capacul acului.
- A se elimina seringă de siguranță utilizată imediat după utilizare. Nu reutilizați seringă de siguranță.

#### 2. Părțile seringii de siguranță



**Figura 1:** Seringa de siguranță: Înainte de utilizare

- a) Protecția acului
- b) Corpul protecției seringii
- c) Aripioarele protecției seringii
- d) Piston
- e) Capul pistonului

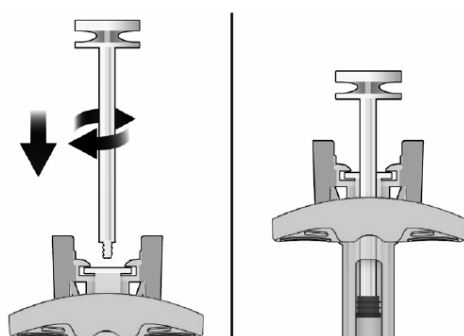
**Seringa de siguranță: După utilizare**  
(cu mecanismul de protecție a acului activat)

Rețineți că cel mai mic volum de injectat abia este vizibil în fereastra de vizitare, întrucât arcul dispozitivului de siguranță „acoperă” partea de cilindrului de sticlă din apropierea acului.

- Nu atingeți aripioarele protecției seringii dacă nu sunteți gata să administrați injecția. Atingându-le, protecția seringii poate fi activată prea devreme.
- Nu utilizați medicamentul dacă a fost scăpat pe o suprafață dură sau dacă a fost deteriorat. Folosiți un medicament nou pentru injecție.

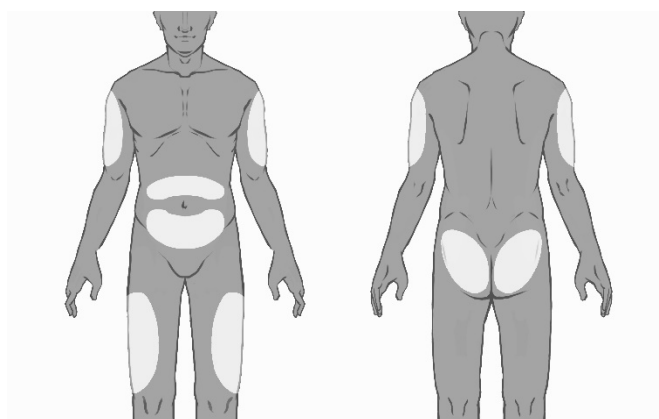
### 3. Administrare

- Scoateți seringă din cutia de carton: apucați seringă de corpul protecției seringii.
- În timp ce țineți ferm seringă de fereastra de vizitare, introduceți tija pistonului în dopul pistonului rotind ușor tija pistonului în sens orar până la fixare (vezi Figura 2)



**Figura 2**      **Înainte de**                      **După**

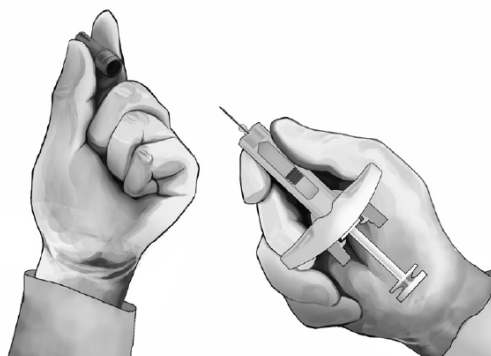
- Inspectați atent seringă de siguranță:
  - Nu utilizați seringă de siguranță după data de expirare înscrisă pe cutia din carton sau pe eticheta seringii.
  - Poate apărea o mică bulă de aer, lucru care este normal.
  - Lichidul trebuie să fie limpede. Nu utilizați seringă de siguranță dacă lichidul conține particule sau este tulbure.
- Alegeți locul injecției. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație între fese, coapsă, abdomen sau brațul superior (vezi Figura 3) cu minim 8 săptămâni înainte de reinjectarea unui loc de injectare utilizat anterior. Injecțiile în zona taliei sau la distanță de 5 cm de buric trebuie evitate.



**Figura 3**

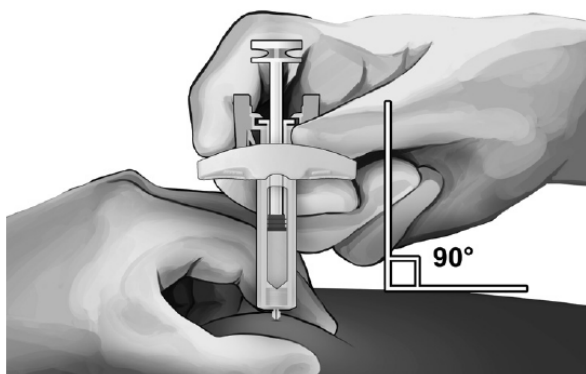
- Puneți-vă mănușile și curățați locul de injectare cu o mișcare circulară utilizând un tampon cu alcool (nu este furnizat în ambalaj). Nu atingeți din nou zona curățată înainte de a injecta.
- În timp ce țineți seringă de siguranță de corpul protecției acesteia (vezi Figura 4), trageți cu atenție drept protecția acului. Eliminați imediat protecția acului (nu încercați niciodată să puneți

la loc capacul acului). Puteți observa o picătură de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal.



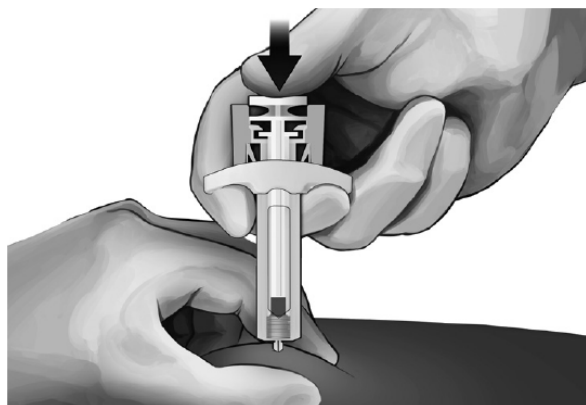
**Figura 4**

- Apucați pielea la locul de injectare între degetul mare și deget conform ilustrației (vezi Figura 5).
- Țineți seringă de siguranță conform ilustrației și introduceți acul în unghi de aproximativ 90° (vezi Figura 5). Împingeți acul până la capăt.



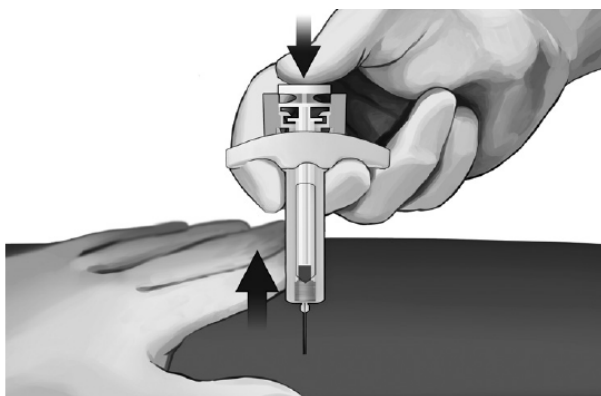
**Figura 5**

- În timp ce țineți seringă conform ilustrației (vezi Figura 6), apăsați lent pistonul până când capul acestuia se fixează între aripioarele protecției seringii și întreaga soluție este injectată.



**Figura 6**

- Scoateți ușor acul din piele. Se recomandă ca pistonul să fie ținut complet apăsat în timp ce acul este ridicat cu atenție din locul de injectare (vezi Figura 7).



**Figura 7**

- Imediat ce acul a fost scos complet din piele, luați încet degetul de pe piston și lăsați protecția seringii să acopere automat acul expus (vezi Figura 8). Poate exista o cantitate mică de sânge la locul de injectare, dacă trebuie, ștergeți cu un tampon de vată sau tifon.



**Figura 8**

#### **4. Eliminarea seringii**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **ANEXA IV**

#### **CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru buprenorfină (toate formele de prezentare, cu excepția implanturilor), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din surse spontane și din literatura de specialitate cu privire la interacțiunile dintre opioide și gabapentinoide, precum și anticolinergice, și ținând cont de atenționările existente în informațiile despre medicament ale altor medicamente care conțin opioide, PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin buprenorfină (toate formele de prezentare, cu excepția implanturilor) trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și rapoartele spontane privind riscurile de intoxicație la copii, inclusiv unele cazuri letale, PRAC a concluzionat că prospectul medicamentelor care conțin buprenorfină (toate formele de prezentare, cu excepția implanturilor) trebuie modificat în consecință (cu excepția celor pentru care nu este permisă utilizarea la domiciliu de către pacienți, conform instrucțiunilor din informațiile despre medicament).

Având în vedere datele disponibile privind riscul de erori de medicație legate de utilizarea unei căi greșite de administrare (de exemplu, intradermică, intramusculară, intravenoasă), PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin buprenorfină (toate formele de prezentare, cu excepția implanturilor) trebuie modificate în consecință numai pentru cele administrate prin injecție subcutanată.

Având în vedere datele disponibile privind riscul de dependență de medicamente/abuz de medicamente din rapoartele de caz după punerea pe piață și din literatura de specialitate și ținând cont de atenționările existente în informațiile despre medicament pentru alte medicamente care conțin opioide, PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin buprenorfină (toate formulările, cu excepția implanturilor) trebuie actualizate pentru a aduce în atenție informațiile privind riscul de dependență de medicamente/abuz de medicamente prin adăugarea consecințelor negative ale tulburărilor legate de consumul de opioide și a factorilor de risc identificați în conformitate cu textele deja implementate pentru alte opioide.

Având în vedere datele disponibile în literatura de specialitate privind cariile dentare și rapoartele spontane, inclusiv, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între buprenorfină (toate formele de prezentare, cu excepția implanturilor) pentru administrare bucofaringiană și apariția cariilor dentare este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicamentele care conțin buprenorfină (toate formele de prezentare, cu excepția implanturilor) pentru administrare bucofaringiană trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

## Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru buprenorfină (toate formele de prezentare, cu excepția implanturilor), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin buprenorfină (toate formele de prezentare, cu excepția implanturilor) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.