**ΠΧΠ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BUVERA 35 μικρογραμμάρια/ώρα, διαδερμικά έμπλαστρα

BUVERA 52,5 μικρογραμμάρια/ώρα, διαδερμικά έμπλαστρα

BUVERA 70 μικρογραμμάρια/ώρα, διαδερμικά έμπλαστρα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

BUVERA 35 μικρογραμμάρια/ώρα

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο περιέχει 20 mg βουπρενορφίνης.

Επιφάνεια που περιέχει τη δραστική ουσία: 25 cm²

Ονομαστικός ρυθμός αποδέσμευσης: 35 μικρογραμμάρια βουπρενορφίνης ανά ώρα.

***Έκδοχο με γνωστή δράση: σογιέλαιο 16 mg***

BUVERA 52,5 μικρογραμμάρια/ώρα

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο περιέχει 30 mg βουπρενορφίνης.

Επιφάνεια που περιέχει τη δραστική ουσία: 37,5 cm²

Ονομαστικός ρυθμός αποδέσμευσης: 52,5 μικρογραμμάρια βουπρενορφίνης ανά ώρα.

***Έκδοχο με γνωστή δράση: σογιέλαιο 24 mg***

BUVERA 70 μικρογραμμάρια/ώρα

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο περιέχει 40 mg βουπρενορφίνης.

Επιφάνεια που περιέχει τη δραστική ουσία: 50 cm²

Ονομαστικός ρυθμός αποδέσμευσης: 70 μικρογραμμάρια βουπρενορφίνης ανά ώρα.

***Έκδοχο με γνωστή δράση: σογιέλαιο 32 mg***

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Διαδερμικό έμπλαστρο

Τα έμπλαστρα είναι ανοιχτού καφέ χρώματος, ορθογώνιου σχήματος με τέσσερις στρογγυλεμένες άκρες και κομμένες γωνίες, επισημασμένα με την ένδειξη "Buprenorphin 35 µg/h". Τα έμπλαστρα έχουν το ακόλουθο μέγεθος, όπου το "BF" σηματοδοτεί τις διαστάσεις του εμπλάστρου και το "RL" σηματοδοτεί τις διαστάσεις της αυτοκόλλητης μεμβράνης (η οποία θα πρέπει να αφαιρείται από το έμπλαστρο πριν από τη χρήση).

BF: 59,00 x 43,00mm / 25cm2

RL: 64,00 x 48,00mm

Τα έμπλαστρα είναι ανοιχτού καφέ χρώματος, ορθογώνιου σχήματος με τέσσερις στρογγυλεμένες άκρες και κομμένες γωνίες, επισημασμένα με την ένδειξη "Buprenorphin 52,5 µg/h". Τα έμπλαστρα έχουν το ακόλουθο μέγεθος, όπου το "BF" σηματοδοτεί τις διαστάσεις του εμπλάστρου και το "RL" σηματοδοτεί τις διαστάσεις της αυτοκόλλητης μεμβράνης (η οποία θα πρέπει να αφαιρείται από το έμπλαστρο πριν από τη χρήση).

BF: 59,00 x 64,50mm / 37,5cm2

RL: 64,00 x 69,50mm

Τα έμπλαστρα είναι ανοιχτού καφέ χρώματος, ορθογώνιου σχήματος με τέσσερις στρογγυλεμένες άκρες και κομμένες γωνίες, επισημασμένα με την ένδειξη "Buprenorphin 70 µg/h". Τα έμπλαστρα έχουν το ακόλουθο μέγεθος, όπου το "BF" σηματοδοτεί τις διαστάσεις του εμπλάστρου και το "RL" σηματοδοτεί τις διαστάσεις της αυτοκόλλητης μεμβράνης (η οποία θα πρέπει να αφαιρείται από το έμπλαστρο πριν από τη χρήση).

BF: 59,00 x 86,00mm / 50cm2

RL: 64,00 x 91,00mm

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις**

Μέτριος έως έντονος καρκινικός πόνος και έντονος πόνος που δεν ανταποκρίνεται σε μη οπιοειδή αναλγητικά.

Το BUVERA δεν είναι κατάλληλο για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

*Δοσολογία*

*Ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών*

Η δοσολογία του BUVERA θα πρέπει να προσαρμόζεται στην κατάσταση κάθε ασθενούς (ένταση πόνου, βαθμός δυσφορίας, εξατομικευμένη αντίδραση). Θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη δυνατή δοσολογία που παρέχει επαρκή ανακούφιση από τον πόνο. Τα διαδερμικά έμπλαστρα διατίθενται σε τρεις περιεκτικότητες, προκειμένου να παρέχεται η δυνατότητα προσαρμογής της δοσολογίας της θεραπείας: BUVERA 35 μικρογραμμάρια/ώρα, BUVERA 52,5 μικρογραμμάρια/ώρα και BUVERA 70 μικρογραμμάρια/ώρα.

*Επιλογή αρχικής δόσης:*

Οι ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως ένα αναλγητικό επιπέδου I (μη οπιοειδές) ή ένα αναλγητικό επιπέδου IΙ (ήπιο οπιοειδές) σύμφωνα με την Κλίμακα Αναλγητικών του ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) θα πρέπει επίσης να ξεκινούν με το BUVERA 35 μικρογραμμάρια/ώρα. Σύμφωνα με τις συστάσεις του ΠΟΥ, η χορήγηση ενός μη οπιοειδούς αναλγητικού μπορεί να συνεχιστεί, ανάλογα με τη συνολική ιατρική κατάσταση του ασθενούς.

Κατά την αλλαγή από ένα αναλγητικό επιπέδου III (ισχυρό οπιοειδές) στο BUVERA και κατά την επιλογή της αρχικής περιεκτικότητας του διαδερμικού εμπλάστρου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν η φύση του προηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος, ο τρόπος χορήγησης και η μέση ημερήσια δόση, προκειμένου να αποφεύγεται η επανεμφάνιση του πόνου. Σε γενικές γραμμές, συνιστάται η εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης για κάθε ασθενή, ξεκινώντας με τη χαμηλότερη περιεκτικότητα του διαδερμικού εμπλάστρου (BUVERA 35 μικρογραμμάρια/ώρα). Η κλινική πείρα έχει δείξει ότι οι ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως θεραπεία με υψηλότερες ημερήσιες δόσεις ισχυρού οπιοειδούς (σε τάξη μεγέθους περίπου 120 mg από του στόματος χορηγούμενης μορφίνης) μπορούν να ξεκινήσουν τη θεραπεία με την επόμενη υψηλότερη περιεκτικότητα του διαδερμικού εμπλάστρου (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Για να καταστεί δυνατή η εξατομικευμένη προσαρμογή της δόσης για κάθε ασθενή εντός μίας επαρκούς χρονικής περιόδου, θα πρέπει να διατίθενται αρκετά συμπληρωματικά αναλγητικά άμεσης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της δόσης.

Μετά την εφαρμογή του πρώτου διαδερμικού εμπλάστρου BUVERA, οι συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στον ορό αυξάνονται με αργούς ρυθμούς, τόσο σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναλγητικά όσο και σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναλγητικά. Συνεπώς, είναι μάλλον απίθανο να παρατηρηθεί αρχικά ταχεία έναρξη δράσης. Κατά συνέπεια, μία πρώτη αξιολόγηση της αναλγητικής δράσης θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά την παρέλευση 24 ωρών.

Το προηγούμενο αναλγητικό φαρμακευτικό προϊόν (με την εξαίρεση των διαδερμικών οπιοειδών) θα πρέπει να χορηγείται στην ίδια δόση κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 ωρών μετά την αλλαγή στο BUVERA, ενώ ένα κατάλληλο φαρμακευτικό προϊόν διάσωσης θα πρέπει να είναι διαθέσιμο για χορήγηση, εάν χρειαστεί, κατά τις επόμενες 12 ώρες.

*Τιτλοποίηση της δόσης και θεραπεία συντήρησης*

Το BUVERA θα πρέπει να αντικαθίσταται το αργότερο μετά από 72 ώρες (3 ημέρες). Η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται με εξατομικευμένο τρόπο έως την επίτευξη αναλγητικής αποτελεσματικότητας. Εάν η αναλγητική δράση είναι ανεπαρκής κατά το τέλος της περιόδου της πρώτης εφαρμογής, η δόση μπορεί να αυξηθεί, είτε μέσω εφαρμογής περισσότερων του ενός διαδερμικών εμπλάστρων είτε μέσω αλλαγής στην επόμενη περιεκτικότητα του διαδερμικού εμπλάστρου. Πάντως, δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται την ίδια χρονική στιγμή περισσότερα από δύο διαδερμικά έμπλαστρα, ανεξαρτήτως της περιεκτικότητάς τους.

Πριν από την εφαρμογή της επόμενης περιεκτικότητας του BUVERA, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η συνολική ποσότητα οπιοειδών που έχει χορηγηθεί επιπροσθέτως του προηγούμενου διαδερμικού εμπλάστρου (δηλαδή η συνολική απαιτούμενη ποσότητα οπιοειδών) και η δοσολογία να προσαρμόζεται ανάλογα. Οι ασθενείς που χρειάζονται ένα συμπληρωματικό αναλγητικό (π.χ. για παροξυσμικό πόνο) κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης μπορούν να λαμβάνουν π.χ. 0,2mg – 0,4mg υπογλώσσιας βουπρενορφίνης κάθε 24 ώρες, επιπροσθέτως του διαδερμικού εμπλάστρου. Εάν είναι απαραίτητη η τακτική προσθήκη 0,4 – 0,6 mg υπογλώσσιας βουπρενορφίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η επόμενη περιεκτικότητα του διαδερμικού εμπλάστρου.

*Διάρκεια της θεραπείας*

Το BUVERA δεν θα πρέπει σε οποιαδήποτε περίπτωση να χορηγείται για διάστημα μεγαλύτερο από αυτό που είναι απολύτως απαραίτητο.

Διακοπή του BUVERA

Μετά την αφαίρεση του BUVERA, οι συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στον ορό μειώνονται σταδιακά και, συνεπώς, η αναλγητική δράση διατηρείται για κάποιο χρονικό διάστημα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν τη θεραπεία με το BUVERA πρόκειται να ακολουθήσει η χορήγηση άλλων οπιοειδών. Ως γενικός κανόνας, δεν θα πρέπει να χορηγείται το επόμενο οπιοειδές εντός 24 ωρών μετά την αφαίρεση του BUVERA. Επί του παρόντος, περιορισμένες μόνο πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με τη δόση έναρξης άλλων οπιοειδών που χορηγούνται μετά τη διακοπή του BUVERA.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν απαιτείται οποιαδήποτε ρύθμιση της δοσολογίας του BUVERA για ηλικιωμένους ασθενείς.

*Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Καθώς η φαρμακοκινητική της βουπρενορφίνης δεν μεταβάλλεται στην πορεία της νεφρικής ανεπάρκειας, η χρήση της σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, είναι εφικτή.

*Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Η βουπρενορφίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η ένταση και η διάρκεια της δράσης της μπορεί να επηρεαστούν σε ασθενείς με πλημμελή ηπατική λειτουργία. Συνεπώς, οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BUVERA.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Καθώς το BUVERA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, δεν συνιστάται η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε τέτοιους ασθενείς.

*Τρόπος χορήγησης*

Το BUVERA θα πρέπει να εφαρμόζεται σε μη ερεθισμένο και καθαρό δέρμα, σε μία άτριχη επίπεδη επιφάνεια, αλλά όχι σε σημεία του δέρματος με μεγάλες ουλές. Τα προτιμώμενα σημεία στο άνω μέρος του σώματος είναι: το άνω μέρος της πλάτης ή κάτω από την κλείδα στον θώρακα. Εάν υπάρχουν κάποιες τρίχες στο σημείο εφαρμογής του εμπλάστρου, θα πρέπει να κόβονται με ψαλίδι (και όχι να ξυρίζονται). Εάν είναι απαραίτητος ο καθαρισμός του σημείου εφαρμογής, αυτός θα πρέπει να γίνεται με νερό. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαπούνι ή κάποιο άλλο καθαριστικό προϊόν. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση δερματολογικών προϊόντων που μπορεί να επηρεάσουν την προσκόλληση του διαδερμικού εμπλάστρου στην επιφάνεια που έχει επιλεχθεί για την εφαρμογή του BUVERA.

Το δέρμα θα πρέπει να είναι εντελώς στεγνό πριν από την εφαρμογή του εμπλάστρου. Το BUVERA θα πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως μετά την αφαίρεσή του από τον φακελλίσκο. Μετά την αφαίρεση του προστατευτικού καλύμματος, το διαδερμικό έμπλαστρο θα πρέπει να πιέζεται σταθερά στο σημείο εφαρμογής του με την παλάμη του χεριού για περίπου 30 δευτερόλεπτα. Το διαδερμικό έμπλαστρο δεν επηρεάζεται όταν ο ασθενής κάνει μπάνιο ή ντους ή κολυμπά.

Μετά την αφαίρεση του προηγούμενου διαδερμικού εμπλάστρου, ένα νέο διαδερμικό έμπλαστρο BUVERA θα πρέπει να εφαρμόζεται σε διαφορετική περιοχή του δέρματος. Τουλάχιστον μία εβδομάδα θα πρέπει να έχει παρέλθει πριν από την εφαρμογή ενός νέου διαδερμικού εμπλάστρου στην ίδια περιοχή του δέρματος.

Στη μάλλον απίθανη περίπτωση αποκόλλησης ενός διαδερμικού εμπλάστρου πριν από την ώρα της αλλαγής του, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ξανά το ίδιο διαδερμικό έμπλαστρο. Ένα νέο έμπλαστρο θα πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως, λαμβάνοντας επίσης υπ' όψιν τις πληροφορίες που αναφέρονται πιο πάνω.

**4.3 Αντενδείξεις**

* υπερευαισθησία στη δραστική ουσία βουπρενορφίνη, τη σόγια, τα φιστίκια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
* ασθενείς εξαρτημένοι από οπιοειδή και ως θεραπεία αντιμετώπισης συμπτωμάτων στέρησης ναρκωτικών ουσιών
* παθήσεις στις οποίες υφίσταται ή μπορεί να προκύψει σοβαρή δυσλειτουργία του αναπνευστικού κέντρου και της αναπνευστικής λειτουργίας
* ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΑΟ ή έχουν λάβει αναστολείς ΜΑΟ εντός των τελευταίων δύο εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.5)
* ασθενείς που πάσχουν από μυασθένεια gravis
* ασθενείς που πάσχουν από τρομώδες παραλήρημα
* εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6)

**4.4** **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το BUVERA θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με ιδιαίτερη προσοχή σε περιπτώσεις οξείας δηλητηρίασης από αλκοόλ ή επιληπτικών διαταραχών, ή ασθενών με τραυματισμό της κεφαλής, καταπληξία, μειωμένο επίπεδο συνείδησης αβέβαιης προέλευσης, αυξημένη ενδοκράνια πίεση χωρίς δυνατότητα αερισμού.

Η βουπρενορφίνη προκαλεί περιστασιακά αναπνευστική δυσχέρεια. Συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με πλημμελή αναπνευστική λειτουργία ή ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστική δυσχέρεια.

Η βουπρενορφίνη παρουσιάζει σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εξάρτησης σε σύγκριση με τους καθαρούς αγωνιστές οπιοειδών. Σε μελέτες του BUVERA σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς, δεν έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις στέρησης. Ωστόσο, μετά από μακροχρόνια χρήση του BUVERA, η εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης, παρόμοιων με εκείνα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της απεξάρτησης από οπιοειδή, δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα είναι: διέγερση, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινησία, τρόμος και γαστρεντερικές διαταραχές.

Σε ασθενείς που κάνουν κατάχρηση οπιοειδών, η υποκατάσταση με βουπρενορφίνη μπορεί να εμποδίσει την εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης. Αυτό οδήγησε σε κάποιο βαθμό κατάχρησης της βουπρενορφίνης και θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφησή της σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία ότι αντιμετωπίζουν προβλήματα κατάχρησης ναρκωτικών ουσιών.

Η βουπρενορφίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η ένταση και η διάρκεια της δράσης της μπορεί να μεταβληθεί σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Συνεπώς, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BUVERA.

Η βουπρενορφίνη είναι καταχωρημένη από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Κατά της Φαρμακοδιέγερσης (WADA) ως απαγορευμένη ουσία σε αθλητικούς αγώνες.

Η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να οδηγήσει σε θετικά αποτελέσματα σε περίπτωση ενός ελέγχου ντόπινγκ.

*Ασθενείς με πυρετό / χρήση εξωτερικής πηγής θερμότητας*

Ο πυρετός και οι πηγές θερμότητας μπορεί να αυξήσουν τη διαπερατότητα του δέρματος. Θεωρητικά, σε τέτοιες περιπτώσεις οι συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στον ορό μπορεί να αυξηθούν κατά τη λήψη της θεραπείας με το BUVERA. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BUVERA, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων στα οπιοειδή σε εμπύρετους ασθενείς ή σε ασθενείς με αυξημένη θερμοκρασία σώματος από άλλες αιτίες.

Το διαδερμικό έμπλαστρο δεν θα πρέπει να εκτίθεται σε υπερβολική θερμότητα (π.χ. σάουνα, υπέρυθρη ακτινοβολία).

Εάν απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία με το BUVERA λόγω της φύσης και της βαρύτητας της νόσου, τότε είναι απαραίτητη η προσεκτική και τακτική παρακολούθηση (με διακοπές της θεραπείας όταν χρειάζεται) για τον προσδιορισμό τού κατά πόσον απαιτείται περαιτέρω θεραπεία και σε ποιο βαθμό.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε περιπτώσεις χορήγησης αναστολέων ΜΑΟ κατά τις τελευταίες 14 ημέρες πριν από τη χορήγηση του οπιοειδούς πεθιδίνη, έχουν παρατηρηθεί απειλητικές για τη ζωή αλληλεπιδράσεις, οι οποίες σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα και την αναπνευστική και καρδιαγγειακή λειτουργία. Οι ίδιες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αναστολέων MAO και του BUVERA δεν μπορούν να αποκλειστούν (βλ. παράγραφο 4.3).

Όταν το BUVERA εφαρμόζεται μαζί με άλλα οπιοειδή, αναισθητικά, υπνωτικά, κατασταλτικά, αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά και, εν γένει, φαρμακευτικά προϊόντα που καταστέλλουν την αναπνευστική λειτουργία και το κεντρικό νευρικό σύστημα, οι επιδράσεις στο ΚΝΣ μπορεί να είναι εντονότερες. Αυτό ισχύει επίσης για το αλκοόλ.

Όταν χορηγείται μαζί με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP 3A4, η αποτελεσματικότητα του BUVERA μπορεί να ενισχυθεί (με αναστολείς, π.χ. κετοκοναζόλη) ή να αποδυναμωθεί (με επαγωγείς, π.χ. φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και ριφαμπικίνη).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

*Εγκυμοσύνη*

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση των εμπλάστρων βουπρενορφίνης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης, υψηλές δόσεις βουπρενορφίνης μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστική δυσχέρεια στο νεογνό, ακόμη και μετά από βραχεία περίοδο χορήγησης. Μακροχρόνια χορήγηση βουπρενορφίνης κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών μηνών της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο στέρησης στο νεογνό.

Συνεπώς, το BUVERA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

*Θηλασμός*

Η βουπρενορφίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Στους αρουραίους, η βουπρενορφίνη έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει την έκκριση γάλακτος.

Το BUVERA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το BUVERA έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ακόμη και όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες, το BUVERA ενδέχεται να επηρεάσει τις αντιδράσεις του ασθενούς σε βαθμό που μπορεί να συνεπάγεται αρνητικό αντίκτυπο στην οδική ασφάλεια και την ικανότητα χειρισμού μηχανών.

Αυτό ισχύει ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, σε οποιαδήποτε αλλαγή της δοσολογίας και όταν το BUVERA χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες ουσίες που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων του αλκοόλ, των ηρεμιστικών, των κατασταλτικών και των υπνωτικών.

Οι ασθενείς που επηρεάζονται (π.χ. αισθάνονται ζάλη ή υπνηλία ή εμφανίζουν θάμβος όρασης ή διπλωπία), δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές κατά τη διάρκεια της χρήσης του BUVERA και για τουλάχιστον 24 ώρες μετά την αφαίρεση του εμπλάστρου.

Για τους ασθενείς που είναι σταθεροποιημένοι σε μία συγκεκριμένη δοσολογία, δεν υφίστανται απαραιτήτως περιορισμοί ως προς την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανών, εφόσον δεν εμφανίζουν τα συμπτώματα που αναφέρονται πιο πάνω.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση των εμπλάστρων βουπρενορφίνης σε κλινικές μελέτες, καθώς και κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Οι συχνότητες εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές (≥1/10)

Συχνές (≥1/100 έως <1/10)

Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)

Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)

Πολύ σπάνιες (<1/10.000)

Άγνωστης συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Οι συχνότερα αναφερθείσες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία και ο έμετος.

Οι συχνότερα αναφερθείσες τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το ερύθημα και ο κνησμός.

**Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Πολύ σπάνιες: σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις

**Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Σπάνιες: απώλεια της όρεξης

**Ψυχιατρικές διαταραχές**

Όχι συχνές: σύγχυση, διαταραχές του ύπνου, ανησυχία

Σπάνιες: ψυχομιμητικές επιδράσεις (π.χ. ψευδαισθήσεις, άγχος, εφιάλτες), μειωμένη λίμπιντο

Πολύ σπάνιες: εξάρτηση, διαταραχές της διάθεσης

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία

Όχι συχνές: καταστολή, υπνηλία

Σπάνιες: διαταραχές της συγκέντρωσης, διαταραχές της ομιλίας, αιμωδία, έλλειψη ισορροπίας, παραισθησία (π.χ. αίσθημα νυγμών ή αίσθημα καύσου στο δέρμα)

Πολύ σπάνιες: μυϊκές συσπάσεις, παραγευσία

**Οφθαλμικές διαταραχές**

Σπάνιες: διαταραχές της όρασης, θάμβος όρασης, οίδημα βλεφάρων

Πολύ σπάνιες: μύση

**Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**

Πολύ σπάνιες: ωταλγία

**Καρδιακές/Αγγειακές διαταραχές**

Όχι συχνές: διαταραχές της κυκλοφορίας (όπως υπόταση ή, σπάνια, ακόμη και κυκλοφορική κατέρρειψη)

Σπάνιες: εξάψεις

**Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**

Συχνές: δύσπνοια

Σπάνιες: αναπνευστική δυσχέρεια

Πολύ σπάνιες: υπεραερισμός, λόξυγκας

**Γαστρεντερικές διαταραχές**

Πολύ συχνές: ναυτία

Συχνές: έμετος, δυσκοιλιότητα

Όχι συχνές: ξηροστομία

Σπάνιες: οπισθοστερνικός καύσος

Πολύ σπάνιες: ερυγές

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Πολύ συχνές: ερύθημα, κνησμός

Συχνές: εξανθηματοειδής αντίδραση, εφίδρωση

Όχι συχνές: εξάνθημα

Σπάνιες: κνίδωση

Πολύ σπάνιες: φλύκταινες, κύστεις

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Όχι συχνές: κατακράτηση ούρων, διαταραχές της ούρησης

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**

Σπάνιες: μειωμένη στύση

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Συχνές: οίδημα, κόπωση

Όχι συχνές: εξάντληση

Σπάνιες: συμπτώματα στέρησης\*, αντιδράσεις στη θέση χορήγησης

Πολύ σπάνιες: θωρακικό άλγος

Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν καθυστερημένες αλλεργικές αντιδράσεις με έντονα σημεία φλεγμονής. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το BUVERA θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Ο κίνδυνος εξάρτησης από τη βουπρενορφίνη είναι χαμηλός. Μετά τη διακοπή του BUVERA, είναι μάλλον απίθανο να εμφανιστούν συμπτώματα στέρησης. Αυτό οφείλεται στην πολύ αργή αποσύνδεση της βουπρενορφίνης από τους υποδοχείς οπιοειδών και στη σταδιακή μείωση των συγκεντρώσεων βουπρενορφίνης στον ορό (συνήθως σε διάστημα 30 ωρών μετά την αφαίρεση του τελευταίου διαδερμικού εμπλάστρου). Ωστόσο, μετά από μακροχρόνια χρήση του BUVERA, η εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης, παρόμοιων με εκείνα που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της απεξάρτησης από οπιοειδή, δεν μπορούν να αποκλειστούν εντελώς. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: διέγερση, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινησία, τρόμο και γαστρεντερικές διαταραχές.

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η βουπρενορφίνη έχει ευρύ περιθώριο ασφαλείας. Λόγω του ελεγχόμενου ρυθμού αποδέσμευσης μικρών ποσοτήτων βουπρενορφίνης στην κυκλοφορία του αίματος, είναι μάλλον απίθανο να προκύψουν υψηλές ή τοξικές συγκεντρώσεις βουπρενορφίνης στο αίμα. Η μέγιστη συγκέντρωση βουπρενορφίνης στον ορό μετά την εφαρμογή του εμπλάστρου BUVERA 70 μικρογραμμάρια/ώρα είναι περίπου έξι φορές μικρότερη από ό,τι μετά από ενδοφλέβια χορήγηση θεραπευτικής δόσης βουπρενορφίνης 0,3 mg.

*Συμπτώματα*

Επί της αρχής, σε περίπτωση υπερδοσολογίας με βουπρενορφίνη θα πρέπει να αναμένονται συμπτώματα παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται με άλλα αναλγητικά που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (οπιοειδή). Αυτά είναι: καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας, καταστολή, υπνηλία, ναυτία, έμετος, καρδιαγγειακή κατέρρειψη και έντονη μύση.

*Θεραπεία*

Θα πρέπει να εφαρμόζονται γενικά μέτρα έκτακτης ανάγκης. Ο αεραγωγός θα πρέπει να διατηρείται βατός (αναρρόφηση!). Θα πρέπει να διασφαλίζεται επαρκής αναπνευστική λειτουργία και κυκλοφορία, ανάλογα με τα συμπτώματα. Η ναλοξόνη έχει περιορισμένο αντίκτυπο στην κατασταλτική επίδραση της βουπρενορφίνης στην αναπνευστική λειτουργία. Απαιτούνται υψηλές δόσεις, χορηγούμενες είτε ως επαναλαμβανόμενες ενέσεις bolus είτε ως έγχυση (π.χ. ξεκινώντας με μία bolus χορήγηση 1-2 mg ενδοφλεβίως. Μετά την επίτευξη επαρκούς ανταγωνιστικής επίδρασης, συνιστάται χορήγηση με έγχυση για τη διατήρηση σταθερών επιπέδων ναλοξόνης στο πλάσμα). Συνεπώς, θα πρέπει να διασφαλίζεται επαρκής αερισμός.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: οπιοειδή, παράγωγα οριπαβίνης, κωδικός ATC: N02AE01.

Η βουπρενορφίνη είναι ένα ισχυρό οπιοειδές με αγωνιστική δράση στον μ-υποδοχέα των οπιοειδών και ανταγωνιστική δράση στον κ-υποδοχέα των οπιοειδών. Η βουπρενορφίνη φαίνεται να έχει τα γενικά χαρακτηριστικά της μορφίνης, αλλά έχει τα δικά της ειδικά φαρμακολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Επιπροσθέτως, πολλοί παράγοντες, π.χ. ένδειξη και κλινικό πλαίσιο, οδός χορήγησης και διακύμανση μεταξύ των ασθενών, έχουν αντίκτυπο στην αναλγησία και συνεπώς θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν κατά τη σύγκριση των αναλγητικών.

Στην καθημερινή κλινική πράξη, τα διάφορα οπιοειδή κατατάσσονται ανάλογα με τη σχετική δραστικότητά τους, αν και κάτι τέτοιο θα πρέπει να θεωρείται πολύ απλουστευτικό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρόμοιες με εκείνες άλλων ισχυρών οπιοειδών αναλγητικών. Ο κίνδυνος εξάρτησης από τη βουπρενορφίνη φαίνεται να είναι χαμηλότερος σε σύγκριση με εκείνον από τη μορφίνη.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

**Γενικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας**

Η βουπρενορφίνη συνδέεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 96%.

Η βουπρενορφίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε Ν-απαλκυλιωμένη βουπρενορφίνη (νορβουπρενορφίνη) και σε συζευγμένα γλυκουρονίδια ως μεταβολίτες. Τα 2/3 της δραστικής ουσίας απεκκρίνονται αμετάβλητα στα κόπρανα και το 1/3 απεκκρίνεται ως συζεύξεις αμετάβλητης ή απαλκυλιωμένης βουπρενορφίνης μέσω του ουροποιητικού συστήματος. Υπάρχουν ενδείξεις εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας.

**Χαρακτηριστικά εμπλάστρων βουπρενορφίνης σε υγιείς εθελοντές**

Μετά την εφαρμογή του BUVERA, η βουπρενορφίνη απορροφάται μέσω του δέρματος. Η συνεχής παροχή βουπρενορφίνης στη συστηματική κυκλοφορία γίνεται μέσω ελεγχόμενης αποδέσμευσης από το αυτοκόλλητο σύστημα πολυμερικής μήτρας.

Μετά την πρώτη εφαρμογή εμπλάστρου βουπρενορφίνης, οι συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στο πλάσμα αυξάνονται σταδιακά και μετά από 4-12 ώρες φτάνουν στην ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση των 100 pg/ml. Από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με τα έμπλαστρα βουπρενορφίνης 35 μικρογραμμάρια/ώρα σε υγιείς εθελοντές έχουν προσδιοριστεί μέση Cmax = 273 pg/ml και μέσος tmax = 34 ώρες, ενώ από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με τα έμπλαστρα βουπρενορφίνης 70 μικρογραμμάρια/ώρα έχουν προσδιοριστεί μέση Cmax = 425 pg/ml και μέσος tmax = 29 ώρες. Σε μία μελέτη σε εθελοντές, έμπλαστρα βουπρενορφίνης 35 μικρογραμμάρια/ώρα και έμπλαστρα βουπρενορφίνης 70 μικρογραμμάρια/ώρα εφαρμόστηκαν με βάση έναν σχεδιασμό διασταυρούμενης αλλαγής θεραπείας. Από αυτή τη μελέτη καταδείχθηκε δοσοαναλογικότητα για τις δύο περιεκτικότητες.

Μετά την αφαίρεση των εμπλάστρων βουπρενορφίνης, οι συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στο πλάσμα μειώνονται σταθερά και εξαλείφονται με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 25 ωρών (εύρος 24-27). Λόγω της συνεχούς απορρόφησης της βουπρενορφίνης από το απόθεμα στο δέρμα, η απέκκριση είναι πιο αργή από ό,τι μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Συνήθεις τοξικολογικές μελέτες δεν έχουν καταδείξει στοιχεία οποιουδήποτε ιδιαίτερου δυνητικού κινδύνου για τους ανθρώπους. Σε δοκιμασίες με επαναλαμβανόμενες δόσεις βουπρενορφίνης σε αρουραίους, η αύξηση του σωματικού βάρους ήταν μειωμένη.

Μελέτες γονιμότητας και γενικής αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρουραίους δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις. Μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια αποκάλυψαν σημεία εμβρυοτοξικότητας και αυξημένη μετεμφυτευτική απώλεια.

Μελέτες σε αρουραίους κατέδειξαν μειωμένη ενδομήτρια ανάπτυξη, καθυστερήσεις στην ανάπτυξη συγκεκριμένων νευρολογικών λειτουργιών και υψηλή περι/μεταγεννητική θνησιμότητα στα νεογνά μετά τη χορήγηση θεραπείας στις μητέρες κατά τη διάρκεια της κυοφορίας ή του θηλασμού. Υπάρχουν ενδείξεις ότι επιπλοκές στον τοκετό και μειωμένη έκκριση γάλακτος συνέβαλαν σε αυτές τις επιδράσεις. Δεν υπήρξαν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης σε αρουραίους ή κουνέλια.

Μελέτες σε μη κυοφορούντες και κυοφορούντες αρουραίους έχουν καταδείξει ότι η βουπρενορφίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό και τον πλακουντιακό φραγμό. Οι συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο (ο οποίος περιείχε μόνο αμετάβλητη βουπρενορφίνη) μετά από παρεντερική χορήγηση ήταν 2-3 φορές υψηλότερες από ό,τι μετά από χορήγηση από του στόματος. Μετά από ενδομυϊκή ή από του στόματος χορήγηση, η βουπρενορφίνη φαίνεται να συσσωρεύεται στον εμβρυϊκό γαστρεντερικό αυλό – κατά πάσα πιθανότητα λόγω χολικής απέκκρισης, καθώς δεν έχει αναπτυχθεί πλήρως η εντεροηπατική κυκλοφορία.

Εξετάσεις *in vitro* και *in vivo* του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της βουπρενορφίνης δεν υπέδειξαν οποιαδήποτε κλινικά σχετική επίδραση.

Σε μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και σε ποντίκια, δεν προέκυψαν ενδείξεις οποιουδήποτε καρκινογόνου δυναμικού σε σχέση με τους ανθρώπους.

Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα δεν υπέδειξαν ενδεχόμενη ευαισθητοποιό δράση των πρόσθετων ουσιών των διαδερμικών εμπλάστρων.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Αυτοκόλλητη μήτρα που περιέχει δραστική ουσία:

συσταδικά συμπολυμερή στυρενίου-βουταδιενίου-στυρενίου (SBS) και στυρενίου-βουταδιενίου,

ρητίνη κολοφωνίου (2,4-Bis(1,1-Dimethylethyl)phenyl phosphite (3:1)(αντιοξειδωτικό), Tris(2,4-Di-Tert-Butylphenyl)phosphate) (αντιοξειδωτικό), εκχύλισμα ελαίου από φύλλα aloe vera (περιέχει επίσης ραφιναρισμένο σογιέλαιο και άλφα οξική τοκοφερόλη)

Οπίσθιο φύλλο:

κεχρωσμένο πολυαιθυλένιο

θερμοπλαστική ρητίνη

πολυεστέρας με επικάλυψη αλουμινίου μέσω εναπόθεσης ατμών

μπλε χρώμα εκτύπωσης

Αυτοκόλλητη μεμβράνη:

φιλμ πολυεστέρα, με σιλικόνη στη μία πλευρά

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

**6.3 Διάρκεια ζωής**

18 μήνες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C

Να μην καταψύχεται

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κάθε διαδερμικό έμπλαστρο καλύπτεται από ένα ελεύθερο φύλλο κάλυψης PETP με σιλικόνη και είναι ατομικά συσκευασμένο σε έναν σφραγισμένο φακελλίσκο ασφαλείας. Ο φακελλίσκος είναι κατασκευασμένος από PETP/Αλουμίνιο/πολυεστέρα. Οι συσκευασίες περιέχουν 4, 5, 8, 10, 16 και 24 (6 x 4) ατομικά σφραγισμένα έμπλαστρα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

RAFARM AEBE

Κορίνθου 12, ΤΚ 15451, Ν.Ψυχικό, Αθήνα

Τηλέφωνο 210 67 76 550

Φαξ 210 67 76 552

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**