

The background of the slide is a blurred, blue-tinted photograph of a large crowd of people, likely at a conference or event. The text is overlaid on this background.

camurus®

Årsstämma 2019

Vds presentation
Lund, 9 maj 2019

Framåtriktade uttalanden

Denna presentation innehåller framåtriktade uttalanden som anger våra förväntningar eller prognoser avseende t ex produktutveckling, myndighetsgodkännanden, och finansiella resultat.

Framåtriktade uttalanden är förenade med risker, osäkerhet och felaktiga antaganden. Således kan utgången skilja sig markant från de som anges i framåtriktade uttalanden som en konsekvens av olika faktorer. I ljuset av dessa risker, osäkerheter och antaganden, är det möjligt att händelser som beskrivs i de framåtriktade uttalandena i detta offentliggörande kring framtida händelser visar sig vara felaktiga eller inte inträffar.

Faktorer som kan påverka framtida resultat omfattar: valutakursfluktuationer, förseningar och misslyckanden i utvecklingsprojekt, patentförluster, tillverkningsproblem, kontraktsbrott och terminering, prissänkningar, introduktion av konkurrerande produkter, Camurus förmåga att framgångsrikt marknadsföra och sälja produkter, exponering för produktansvarskrav och andra rättsprocesser, förändringar i förmånsregler och lagar och oförutsedda kostnadsökningar.

Camurus tar inte ansvar för några uppdateringar av framåtriktade uttalanden.

Kort om Camurus

Unik FluidCrystal® nanoteknologi	• Utvecklad internt med starkt patentskydd • Ny generation injektionsdepå validerad i 20 kliniska studier och av godkänd produkt
Bred pipeline i sen utvecklingsfas	• 10 kliniska program inom beroende, smärta, cancer, fetma, endokrina och hjärt-kärlsjukdomar
Godkända läkemedelsprodukter	• Buvidal® vecko- och månadsdepå godkänd i EU och Australien för behandling av opioidberoende
Egen kommersiell organisation	• Fullt operationell, lansering av Buvidal® påbörjad i Finland, Sverige, Storbritannien, Tyskland, Danmark
Starka partnerskap	• Braeburn Pharmaceuticals, Rhythm, Solasia Pharma...
Internationellt erfaren företagsledning och starka team	



camurus®

Noterad på Nasdaq STO (ticker CAMX)

Marknadsvärde: ~ 3,4 miljarder SEK

Kassa: 407 miljoner SEK (31 mars 2019)

Antal anställda: 110

Huvudkontor: Lund

Regionkontor: Cambridge, Mannheim, Paris, Sydney

Operationella milstolpar och utveckling av pipeline under 2018

	UTVECKLING AV PIPELINE	OPERATIONELLA MILSTOLPAR
2018	✓ Buvidal® godkänd i EU och Australien ✓ Tentativt godkännande av Brixadi™ i USA ✓ Publikation av fas 3-data för Buvidal® i JAMA Int. Med. ✓ Positiva fas 3-resultat för CAM2038 i kronisk smärta ✓ Positiva fas 1-resultat för CAM2043 ✓ Publikation av fas 2-resultat för CAM2029 ✓ Fas 1b-milstolpe erhållen i samarbetet med Rhythm	✓ Kommersiell infrastruktur på plats i EU och Australien ✓ Kommersiell tillverkning av Buvidal® ✓ Distributionskedja utvecklad ✓ Lanseringsplattform etablerad
2019	✓ Rättsprocess initierad av Braeburn för att upphäva en marknadsexklusivitet och yrka på omedelbart godkännande av Brixadi® i USA	✓ Lansering av Buvidal® inledd i Finland, Sverige, Storbritannien, Tyskland och Danmark ✓ Företrädesemission om 403 MSEK avslutad

Kliniskt dokumenterade substanser
+
FluidCrystal®-teknologi

Bred pipeline i sen utvecklingsfas

PRODUKT	FAS 1-2	FAS 3	REGISTRERING	MARKNAD	
Buvidal® q1w OPIOIDBEROENDE				MARKNAD	 
Buvidal® q4w OPIOIDBEROENDE				MARKNAD	 
Brixadi® q1w OPIOIDBEROENDE - BRAEBURN ¹			TENTATIVT GODKÄNNANDE		
Brixadi® q4w OPIOIDBEROENDE - BRAEBURN ¹			TENTATIVT GODKÄNNANDE		
CAM2038 q1w KRONISK SMÄRTA ¹		FAS 3			
CAM2038 q4w KRONISK SMÄRTA ¹		FAS 3			
CAM2029 AKROMEGALI	FAS 1-2				
CAM2029 NEUROENDOKRINA TUMÖRER	FAS 1-2				
CAM2032 PROSTATACANCER	FAS 1-2				
CAM4072 GENETISKA FETMASJUKDOMAR - RHYTHM ²	FAS 1-2				
CAM2043 PULMONÄR ARTERIELL HYPERTENSION	FAS 1-2				
CAM2047 CINV ³	FAS 1-2				
CAM2048/58 POSTOP. SMÄRTA & PONV ⁴ - BRAEBURN ¹	FAS 1-2				

1. Braeburn innehar rättigheter till Nordamerika; 2. Utvecklas av Rhythm Pharmaceuticals under licens till FluidCrystal®;

3. Kemoterapiinducerat illamående och kräkningar; 4. Postoperativt illamående och kräkningar;

Buvidal®/Brixadi™ (CAM2038)

**Vecko- och månadsdepåer
av buprenorfin**

**Ett paradigmskifte inom opioid-
beroendebehandling**

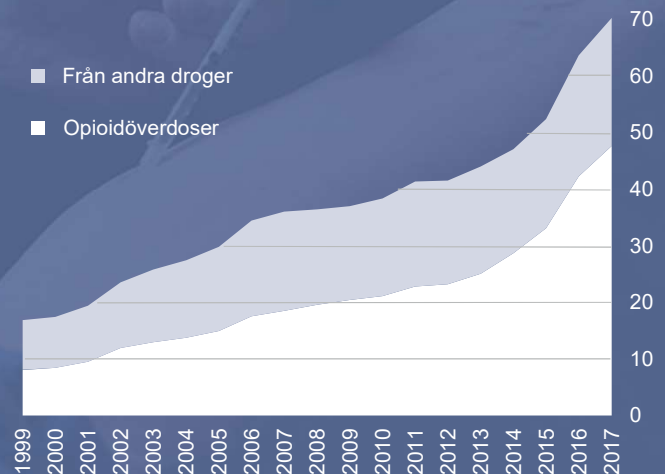
Opioidberoende – en växande global kris

- Största samhällsbördan av alla drogmissbruk¹
- 34 miljoner opioidanvändare globalt¹
- Patienter i behov av bättre tillgång till vård och nya behandlingsalternativ
- Investering i behandling betalar sig
- Betydande begränsningar med nuvarande mediciner för daglig dosering

Källor: 1. UNODC, World Drug Report 2017; 2. Center for Disease Control & Prevention 2018; 3. Frazier et al, 2017, Journal of the American Medical Association; 4. Crow D. Financial Times.com, accessed on March 13, 2018, <https://www.ft.com/content/d22e742c-e65c-11e7-97e2-916d4fbac0da>

camurus®

Dödsfall pga opioidberoende i USA³
(tusental)



Vanligaste dödsorsaken bland personer under 50 år i USA

Minskningen av medellivslängden i USA är till stor del orsakad av opioidanvändning⁴

Buvidal® – den första långtidsverkande behandlingen för opioidberoende i EU och Australien

- Buvidal® är godkänd för (EU) **behandling av opioidberoende** inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling hos vuxna och ungdomar i åldern 16 år och äldre
- **Tentativt godkännande i USA** av Brixadi™ med bred indikation
- **Individualiserad dosering** för användning inom alla behandlingsstadier: initiering, överföring från daglig medicinering, samt underhållsbehandling över lång tid
- **Överlägsen effekt jämfört med daglig standardbehandling**
- **Reducerar bördor och stigma** kopplade till daglig medicinering
- **Dosering av sjukvårdspersonal** skyddar mot illegal spridning, felanvändning och exponering mot minderåriga



Buvidal® erbjuder många unika fördelar för patienter och vårdgivare

PRODUKT	VECKO-DOSERING	MÅNADS-DOSERING	FLERA DOSER	FLERA INJEKTIONS-STÄLLEN	TUNN NÅL	LITEN DOSVOLYM	FÖRVARING I RUMTEMP.	DAG 1 INITIERING	KLINISKA DATA MOT AKTIV KONTROLL
 Buvidal® BUPRENORPHINE PROLONGED-RELEASE SOLUTION FOR INJECTION	✓	✓	✓	✓	✓ 23G	✓ 0,16 – 0,64 mL	✓	✓	✓
ONCE-MONTHLY  Sublocade™ (buprenorphine extended-release) injection for subcutaneous use % 100mg-300mg	—	✓	—	—	— 19G	— 0,5 – 1,5 mL	—	—	—
 Vivitrol® (naltrexone for extended-release injectable suspension)	—	✓	—	—	— 20G	— 3,4 mL	—	—	—

Starka data för Buvidal® jämfört med standardbehandling

Jämförbar och överlägsen behandlingseffekt
jämfört med daglig sublingual buprenorfin/naloxon¹

Hög behandlingsretention ~70% vid 48 veckor²

Blockad av opioideffekter från första dosen³

Effektiv reduktion av abstinens och drogbegär^{1,2,3}

Säkerhetsprofil jämförbar med SL buprenorfin med inga
oväntade observationer¹

Inga opioidöverdoser rapporterade för patienter
behandlade med Buvidal® i någon av de genomförda kliniska
studierna^{1,2,3,4,5}

Hög grad av patientbelåtenhet med behandling
– också jämfört med standardbehandling

Källor: 1. Lofwall et al. JAMA Int. Med. 2018;178(6): 764-773; 2. Frost et al, Addiction, 2019 in press; 3. Walsh et al, JAMA Psychiatry 2017;74(9):894-902; 4. Haasen, C, et al, J Subst Abuse Treat. 2017;78:22-29; 5. Albayaty M, et al, Adv Ther. 2017 34(2):560-575; 6. SL BPN sublingual buprenorphine/naloxone

Vetenskapliga publikationer:

Research

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial

Michelle R. Lofwall, MD; Sharon L. Walsh, PhD; Edward V. Nunes, MD; Genie L. Bailey, MD; Stacey C. Sigmon, PhD; Kyle M. Kampman, MD; Michael Frost, MD; Fredrik Tiberg, PhD; Margareta Linden, PhD; Behshad Sheldon, BS; Sonia Oosman, BS; Stefan Petersson, PhD; Michael Chen, PhD; Sonnie Kim, PharmD

JAMA Psychiatry | Original Investigation

Effect of Buprenorphine Weekly Depot (CAM2038) and Hydromorphone Blockade in Individuals With Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial

Adv Ther
DOI: 10.1007/s12325-016-0472-9

ORIGINAL RESEARCH

Sharon L. Walsh, PhD; Sandra D. Comer, PhD; Michelle R. Lofwall, MD; Bradley Vince, DO; Naama Levy-Cooperman, PhD; Debra Kelsch, MD; Marion A. Coe, BA; Jermaine D. Jones, PhD; Paul A. Nuzzo, MA; Fredrik Tiberg, PhD; Behshad Sheldon, BS; Sonnie Kim, PharmD

Pharmacokinetic Evaluation of Once-Weekly and Once-Monthly Buprenorphine Subcutaneous Injection Depots (CAM2038) Versus Intravenous and Sublingual Buprenorphine in Healthy Volunteers Under Naltrexone Blockade: An Open-Label Phase 1 Study

Muna Albayaty · Margareta Linden · Håkan Olsson · Markus Johnsson · Kerstin Strandgård · Fredrik Tiberg

ELSEVIER

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a buprenorphine subcutaneous depot formulation (CAM2038) for once-weekly dosing in patients with opioid use disorder

Christian Haasen^{a,*}, Margareta Linden^a, Fredrik Tiberg^{b,c,d}

^a Clinical Trial Center North, Medicines GmbH, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Martinistrasse 52, Haus 510, 20246 Hamburg, Germany

^b Camurus AB, Eden Science Park, Gamma Building, Solvingen 41, 223 79 Lund, Sweden

Contents lists available at ScienceDirect
Journal of Substance Abuse Treatment

ELSEVIER

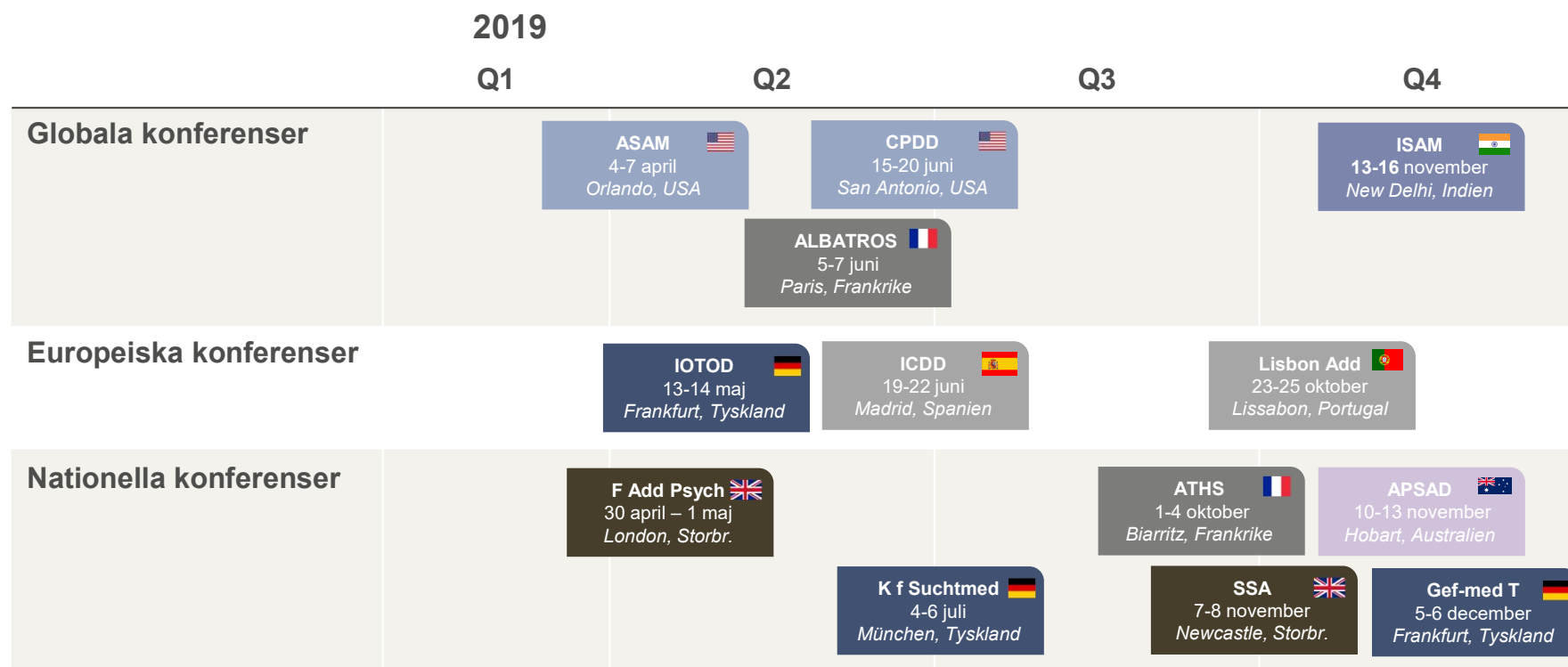
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a buprenorphine subcutaneous depot formulation (CAM2038) for once-weekly dosing in patients with opioid use disorder

Christian Haasen^{a,*}, Margareta Linden^a, Fredrik Tiberg^{b,c,d}

^a Clinical Trial Center North, Medicines GmbH, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Martinistrasse 52, Haus 510, 20246 Hamburg, Germany

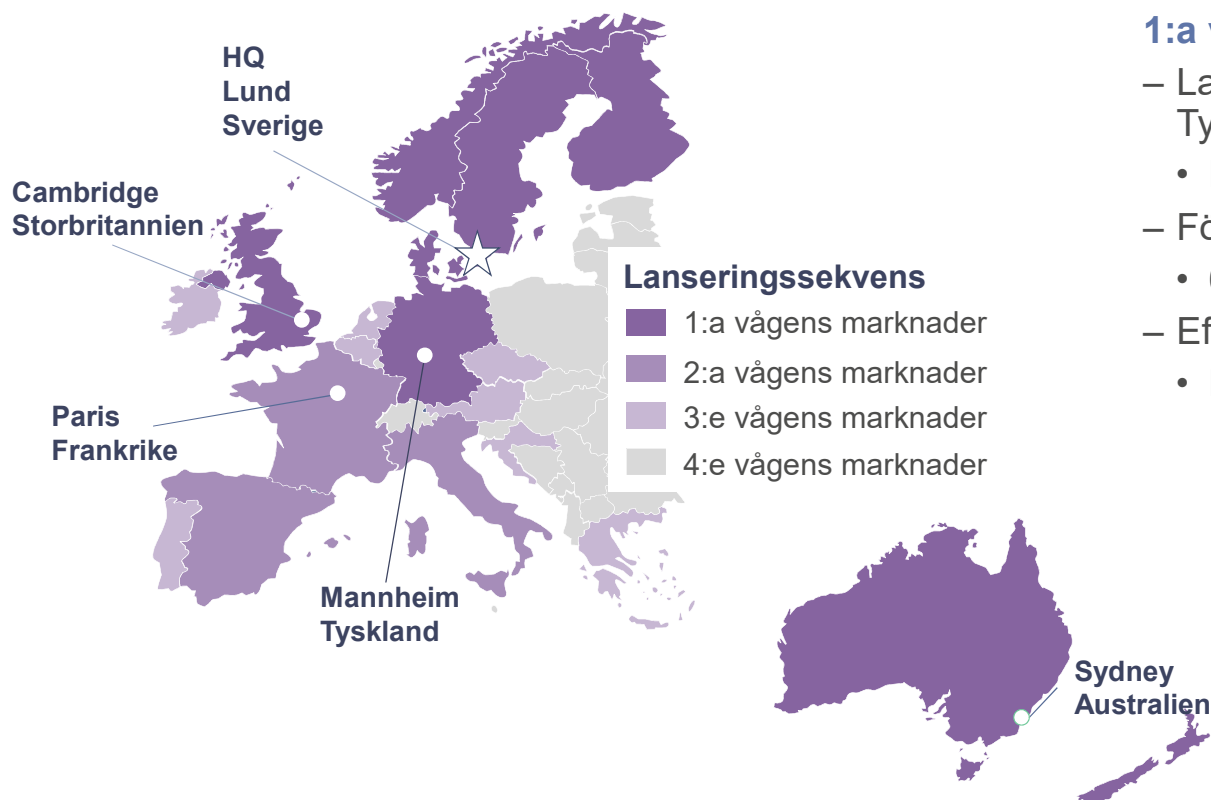
^b Camurus AB, Eden Science Park, Gamma Building, Solvingen 41, 223 79 Lund, Sweden

Presentation av resultat för Buvidal® vid vetenskaplig konferenser under 2019



Urval av konferenser där data för Buvidal® kommer att presenteras

Europeisk lansering av Buvidal® initierad



1:a vågens marknader

- Lanserad i Finland, Sverige, Storbritannien, Tyskland och Danmark från jan till mars
 - Norge, Australien, Österrike Q2/Q3
- Försäljningsteam på alla marknader
 - 65 personer, >80% med direkt kundkontakt
- Effektivt distributionsnätverk
 - Leverans till klinik <24h

2:a vågens marknader

- Market access och medicinsk utbildning
 - Pris- & ersättningansökningar
- Nyckelfunktioner på plats (~10 personer)
 - Australien, Spanien, Italien, Frankrike, siktar på lansering från Q3 '19 till Q1 '20
 - Israel – Medison Q1 '20

“Case story Finland” – första marknaden att lanseras

Status April 2019

Ca 210 patienter står på Buvidal®

- Behandlingsnaiva
- Konverterade från sublinguallt buprenorfin, film och tabletter
- Konverterade från metadon

~ 10% marknadsandel i buprenorfin-segmentet

~ 6% marknadsandel av patienter behandlade för opioidberoende

Observationer

- Hög behandlingsretention
 - Färre än 10 patienter (<5%) har avbrutit behandling sedan start
- Hög acceptans bland patienter
- Majoriteten av patienterna för närvarande behandlade med veckodepå
- Inga rapporterade överdoser

“Buvidal ger patienter frihet att fokusera på sitt liv och tillfrisknande, istället för medicinering”

Dr. Antti Mikkonen, vd & medicinskt ansvarig, Addiktum Oy



Positiva erfarenheter med Buvidal®

Positiv respons från vårdgivare

- Buvidal® är enkel att dosera
- Möjlighet till individualiserad dosering är viktigt
- Hög retention i behandling

och från patienter

- Dagliga fluktuationer och abstinens har försvunnit. Patienter rapporterar att de är stabila
- Tar bort oro över att missa, glömma, eller bli av med sin medicin
- Reducerad behandlingsbörda och större frihet

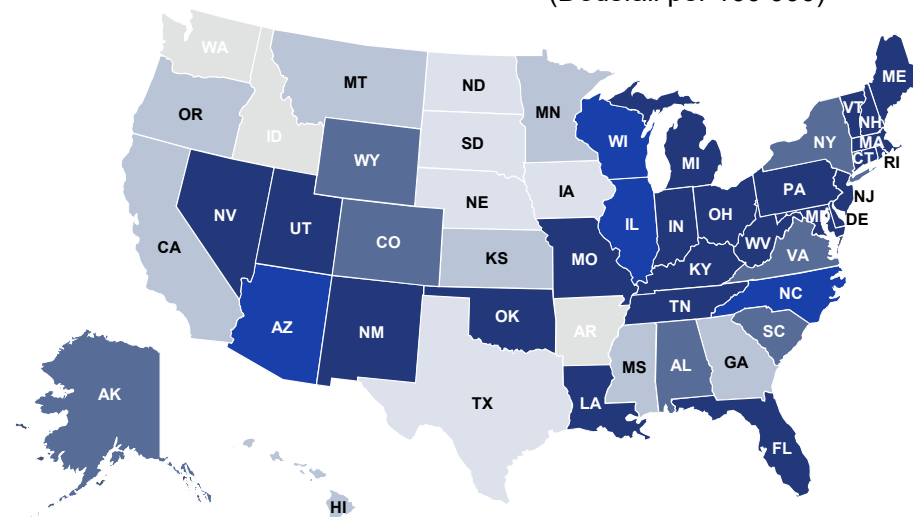
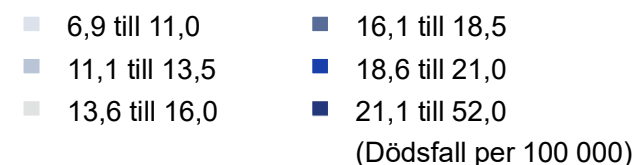
Pågående nyckelaktiviteter

- Fortsatt medicinsk utbildning för att förmedla medicinsk evidens och underlätta implementering av Buvidal® i praktiken
- Arbete med att få Buvidal® inkluderat på lokala förskrivings- och ersättningslistor
- Pris- och ersättningsansökningar
- Stöd vid utformning av lokala behandlingssystem och riktlinjer
- Engagera KOLs samt etablera distribution på andra vågens marknader

Godkännande av Brixadi™ i USA

- Tentativt godkännande för Brixadi™ 21 dec. 2018
- Slutgiltigt godkännande av månadsdepå är avhängigt utgången av en exklusivitetsperiod som löper som längst till November 2020
- Brixadi™ veckodepå är inte blockerad av exklusiviteten och kan godkännas och lanseras separat
- Braeburn har inlett en rättsprocess för att häva en exklusivitet och samtidigt yrka på ett omedelbart godkännande av Brixadi™ i USA
 - Beslut väntas under Q3 2019

Dödsfall pga överdos i USA 2017²



Pipeline-uppdatering

CAM2038 kronisk smärta – slutförande av registreringsgrundande klinisk program

Marknad	• 100 miljoner amerikaner och 75 miljoner Européer med kronisk smärta^{1,2} • Kronisk smärta uppskattas kosta amerikanska samhället ca 600 miljarder USD per år³
Adresserat medicinskt behov	• Effektiv lindring av kronisk smärta dygnet runt, med minskad risk för tolerans- och beroendeutveckling • Begränsad risk för illegal spridning, felanvändning och oönskad exponering mot barn
Kliniska nyckelresultat	• CAM2038 uppfyllde primära och första sekundära effektmåten i registreringsgrundande fas 3-studie – Signifikant förbättrad lindring av genomsnittlig och värsta smärta jämfört med placebo

Slutförande av långtids-säkerhetsstudien

Scientific advice/
pre-MAA-möten

MAA planeras skickas in till
EMA och TGA under H1 2020

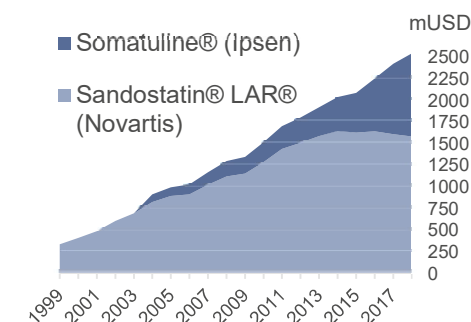
Fokus på högriskpatienter
som tidigare behandlats
med opioider

Nästa steg	• Resultat och studierapport från fas 3-långtidssäkerhetsstudien • Möten med regulatoriska myndigheter under H2 2019 • Inlämning av ansökningar för marknadsföringstillstånd planerad under H1 2020
-------------------	---

CAM2029 – Start av fas 3-program

Marknad

- Försäljning somatostatinanaloger 2018: >2,5 miljarder USD¹
- 20 års marknadstillväxt med 20% CAGR
- Pris för långtidsverkande SSA i USA: \$51 000 to \$146 000 WAC / år²



Adresserat medicinskt behov

- Förbättrad effekt vid behandling av akromegali och NET
- Möjlighet till enkel och bekväm själv-dosering

Kliniska nyckelresultat

- Långtidsverkande frisättning av oktreotid³
- Hög exponering av oktreotid³
- Snabb och varaktig minskning av insulinlik tillväxtfaktor-1 (IGF-1)³
- Väl bibehållen eller förbättrad biokemisk kontroll indikerad i patienter med akromegali⁴
- Väl bibehållen eller förbättrad symptomkontroll indikerad i patienter med NET⁴

Nästa steg

- **24-veckors, randomiserad, placebokontrollerad fas 3-studie** för att dokumentera effekt och säkerhet av CAM2029 i akromegalipatienter – Planerad studiestart tidigt Q3 2019
- **52-veckors, öppen fas 3- säkerhets- och tolerabilitetsstudie** av CAM2029 i patienter med akromegali – Planerad studiestart Q3 2019

CAM2043 – förberedelser inför fas 2

Marknad

- Global marknad för pulmonell arteriell hypertension (PAH): >5 miljarder USD¹
- Försäljning av treprostiniilprodukter >1 miljard USD 2018¹

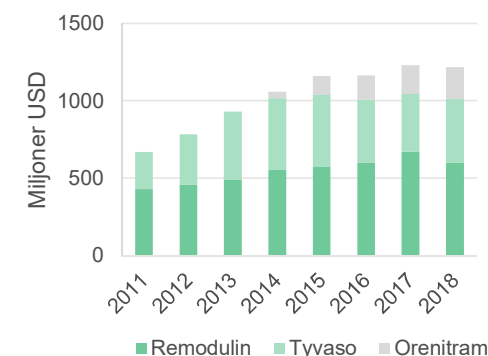
Adresserat medicinskt behov

- Komplicerad hantering av pumpsystem, och risk för allvarliga infusionsrelaterade infektioner
- Komplicerad doseringsregim och begränsad behandlingseffekt med orala och inhalerade prostacyclinprodukter

Kliniska nyckelresultat

- Positiva resultat från fas 1-studie med CAM2043
 - Dosproportionell farmakokinetik med 7 dagars duration, eller längre²

Försäljning treprostiniilprodukter



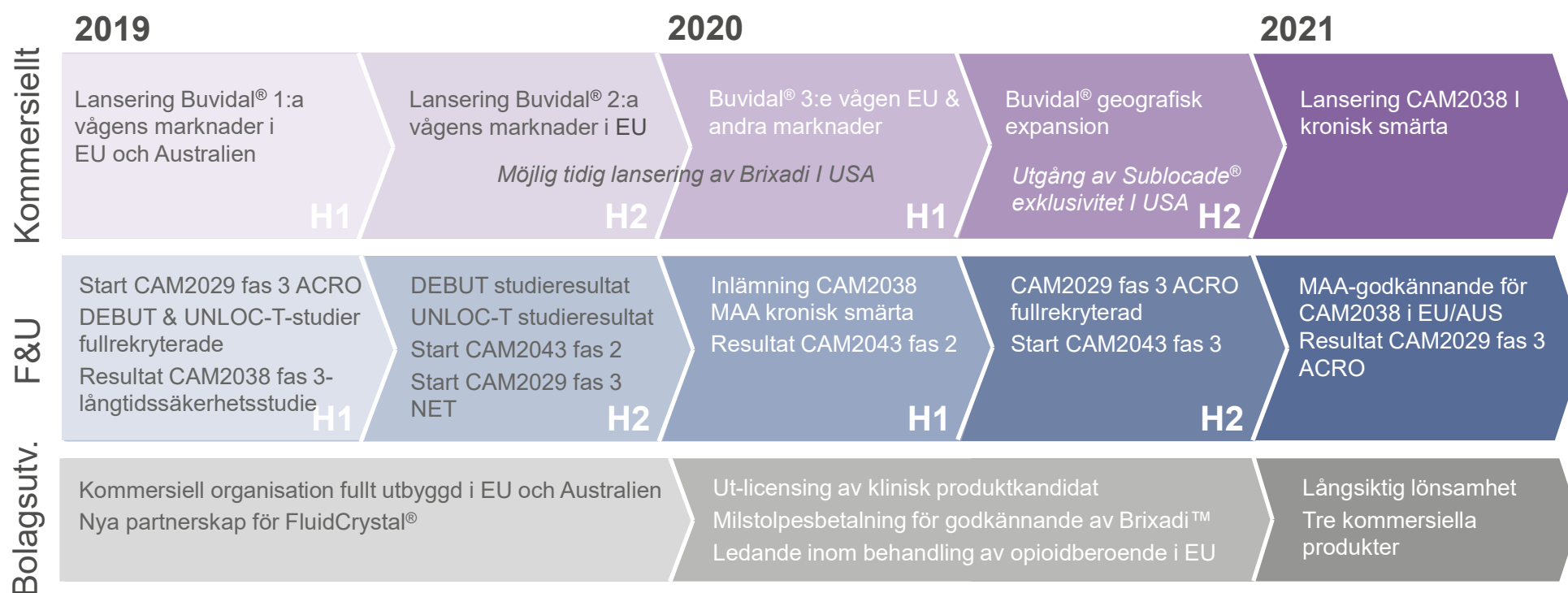
Nästa steg

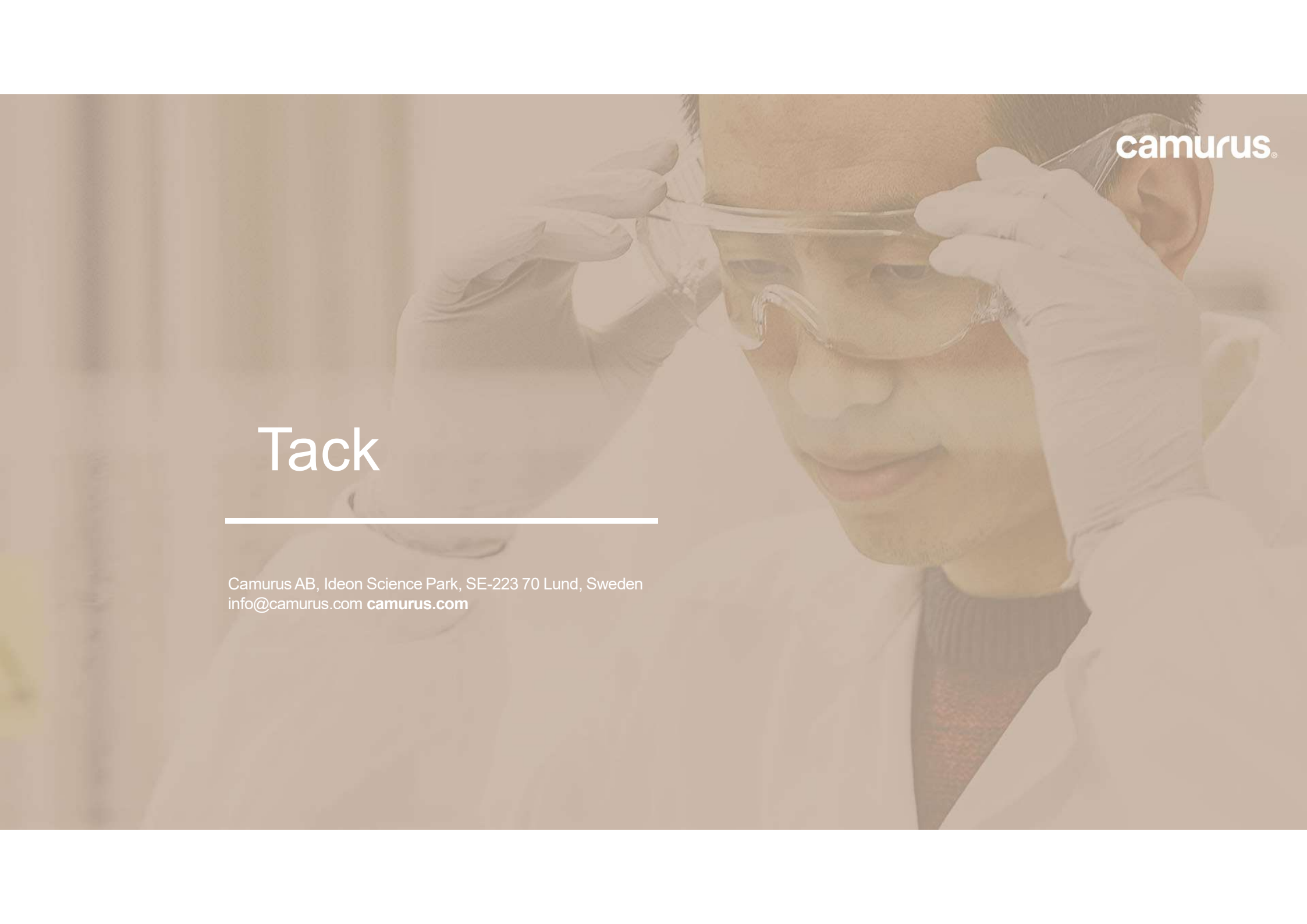
- Tillverkning av kliniskt studiematerial
- Start av fas 2-studie i PAH patienter planerad till Q4 2019

Goda möjligheter för värdeskapande och tillväxt

Buvidal® / Brixadi™	• Etablera en ledande position inom opioidberoende med Buvidal® i Europa och Australien • Stödja godkännandeprocessen och lanseringen av Brixadi™ av Braeburn I USA, samt fortsätta den geografiska expansionen med nya partners
Pipeline	• Slutföra utveckling och söka godkännande för CAM2038 för behandling av kronisk smärta samt CAM2029 för akromegali och NET • Bygga och expandera vår pipeline av innovativa läkemedelskandidater för behandling av svåra och kroniska sjukdomar
Bolags- utveckling	• Stärka och utöka användningen av vår FluidCrystal® teknologi för nya läkemedel och sjukdomar • Etablera långsiktig lönsamhet genom egen försäljning, partnerskap och affärsutveckling

Utsikt till 2021 – starkt förväntat nyhetsflöde



A close-up photograph of a male scientist wearing a white lab coat and white gloves. He is adjusting his clear safety goggles. The background is a soft, out-of-focus laboratory setting.

camurus®

Tack

Camurus AB, Ideon Science Park, SE-223 70 Lund, Sweden
info@camurus.com **camurus.com**

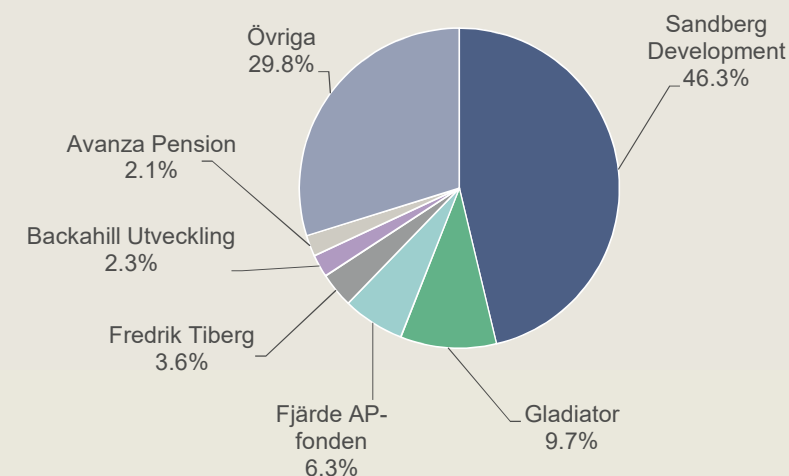
Finansiell översikt

MSEK	Q1 2019	Q1 2018
Nettoomsättning	18,5	14,6
- varav produktförsäljning	11,0	3,0
Rörelseresultat	-84,4	-46,4
Resultat efter skatt	-76,6	-36,3
Likvida medel	406,6	266,6

Företrädesemission om 403 MSEK genomfördes i mars 2019

camurus®

Aktieägare (31 March 2019)



Noterad på Nasdaq STO (ticker CAMX)

Börsvärde: ~3,4 miljarder SEK

Kassa: ~407 million SEK (31 Mar 2019)

Antal anställda: 110

HQ: Lund

Regionala kontor: Cambridge, Mannheim, Paris, Sydney

EU ABBREVIATED PRESCRIBING INFORMATION

Buvidal® (buprenorphine) prolonged-release solution for injection

Please refer to the Summary of Product Characteristics (SmPC) before prescribing.

Presentations: Prolonged-release solution for injection in pre-filled syringes containing buprenorphine for weekly injection (8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg) or monthly injection (64 mg, 96 mg, 128 mg).

Indication: Treatment of opioid dependence within a framework of medical, social and psychological treatment. Treatment is intended for use in adults and adolescents aged 16 years or over.

Dosage and Administration: Administration of Buvidal® is restricted to healthcare professionals. Appropriate precautions, such as to conduct patient follow-up visits with clinical monitoring to the patient's needs, should be taken when prescribing and dispensing buprenorphine. Take-home use or self-administration of the product by patients is not allowed. *Precautions to be taken before initiation of treatment:* To avoid precipitating symptoms of withdrawal, treatment with Buvidal® should be started when objective and clear signs of mild to moderate withdrawal are evident. For patients using heroin or short-acting opioids, the initial dose of Buvidal® must not be administered until at least 6 hours after the patient last used opioids. For patients receiving methadone, the methadone dose should be reduced to a maximum of 30 mg/day before starting treatment with Buvidal® which should not be administered until at least 24 hours after the patient last received a methadone dose. Buvidal® may trigger withdrawal symptoms in methadone-dependent patients. *Initiation of treatment in patients not already receiving buprenorphine:* Patients not previously exposed to buprenorphine should receive a sublingual buprenorphine 4 mg dose and be observed for an hour before the first administration of weekly Buvidal® to confirm tolerability to buprenorphine. The recommended starting dose of Buvidal® is 16 mg, with one or two additional 8 mg doses at least 1 day apart, to a target dose of 24 mg or 32 mg during the first treatment week. The recommended dose for the second treatment week is the total dose administered during the week of initiation. Treatment with monthly Buvidal® can be started after treatment initiation with weekly Buvidal®, in accordance with the dose conversion in Table 2 of the full SmPC and once patients have been stabilised on weekly treatment (four weeks or more, where practical). *Switching from sublingual buprenorphine products to Buvidal®:* Patients treated with sublingual buprenorphine may be switched directly to weekly or monthly Buvidal®, starting on the day after the last daily buprenorphine sublingual treatment dose in accordance with the dosing recommendations in the full SmPC. *Maintenance treatment and dose adjustments:* Buvidal® can be administered weekly or monthly. Doses may be increased or decreased and patients can be switched between weekly and monthly products according to individual patient's needs and treating physician's clinical judgement as per recommendations in the full SmPC. Following switching, patients may need closer monitoring. Assessment of long-term treatment is based on 48-week data. *Supplemental dosing:* A maximum of one supplemental Buvidal® 8 mg dose may be administered at an unscheduled visit between regular weekly and monthly doses, based on individual patient's temporary needs. The maximum dose per week for patients who are on weekly Buvidal® treatment is 32 mg with an additional 8 mg dose. The maximum dose per month for patients who are on monthly Buvidal® treatment is 128 mg with an additional 8 mg dose. *Missed doses:* To avoid missed doses, the weekly dose may be administered up to 2 days before or after the weekly time point, and the monthly dose may be administered up to 1 week before or after the monthly time point. If a dose is missed, the next dose should be administered as soon as practically possible. *Termination of treatment:* If Buvidal® treatment is discontinued, its prolonged-release characteristics and any withdrawal symptoms experienced by the patient must be considered. If the patient is switched to treatment with sublingual buprenorphine, this should be done one week after the last weekly dose or one month after the last monthly dose of Buvidal® according to the recommendations in the full SmPC.

Method of administration: Buvidal® is intended for subcutaneous administration only. It should be injected slowly and completely into the subcutaneous tissue of different areas (buttock, thigh, abdomen, or upper arm), provided there is enough subcutaneous tissue. Each area can have multiple injection sites. A minimum of 8 weeks should be left before re-injecting a previously used injection site with the weekly dose.

Contraindications: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Severe respiratory insufficiency. Severe hepatic impairment. Acute alcoholism or *delirium tremens*.

Special warnings and precautions for use: Care must be taken to avoid inadvertent injection of Buvidal®. The dose must not be administered intravascularly (intravenously), intramuscularly or intradermally. Intravascular such as intravenous injection would present a risk of serious harm as Buvidal forms a solid mass upon contact with body fluids, which potentially could cause blood vessel injury, occlusion, or thromboembolic events. To minimise the risk of misuse, abuse or diversion, appropriate precautions should be taken when prescribing and dispensing buprenorphine. Healthcare professionals should administer Buvidal directly to the patient. Take-home use or self-administration of the product by patients is not allowed. Any attempts to remove the depot should be monitored throughout treatment. The prolonged-release properties of the product should be considered during treatment including initiation and termination. In particular, patients with concomitant medicinal products and/or co-morbidities, should be monitored for signs and symptoms of toxicity, overdose or withdrawal caused by increased or decreased levels of buprenorphine. Buprenorphine should be used with care in patients with respiratory insufficiency. Buprenorphine may cause drowsiness particularly when taken together with alcohol or central nervous system depressants such as benzodiazepines, tranquilisers, sedatives, gabapentinoids or hypnotics. Buprenorphine is a partial agonist at the mu-opiate receptor and chronic administration can produce opioid dependence. Baseline liver function tests and documentation of viral hepatitis status are recommended prior to starting therapy. Buprenorphine products have caused precipitated withdrawal symptoms in opioid-dependent patients when administered before the agonist effects resulting from recent opioid use or misuse have subsided. Buprenorphine should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment. Hepatic function should be monitored regularly whilst on treatment. The use of buprenorphine is contraindicated in patients with severe hepatic impairment. Caution is recommended when dosing patients with severe renal impairment. Caution should be exercised when co-administering Buvidal® with other medicinal products that prolong the QT interval and in patients with a history of long QT syndrome or other risk factors for QT prolongation. For management of acute pain during continued use of Buvidal®, a combination of use of opioids with high mu-opioid receptor affinity (e.g. fentanyl), non-opioid analgesics and regional anaesthesia might be necessary. Titration of oral or intravenous short-acting opioid pain medicinal products (immediate-release morphine, oxycodone or fentanyl) to the desired analgesic effect in patients treated with Buvidal® might require higher doses. Patients should be monitored during treatment. *Interactions:* No interaction studies have been performed with Buvidal®. See SmPC for precautions when co-administering buprenorphine with other drugs. *Fertility, pregnancy and lactation:* Buprenorphine should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus. Towards the end of pregnancy, buprenorphine may induce respiratory depression in the newborn infant even after a short period of administration. Buprenorphine and its metabolites are excreted in human breast milk and Buvidal® should be used with caution during breast-feeding. There are no or limited data on effects of buprenorphine on human fertility. *Driving and operating machines:* Buprenorphine has minor to moderate influence on the ability to drive and use machines when administered to opioid-dependent patients. The patient should be cautioned not to drive or operate hazardous machinery whilst taking this medicine until it is known how the patient is affected by the medicine.

Undesirable effects: The adverse reactions most frequently reported for buprenorphine are headache, nausea, hyperhidrosis, insomnia, drug withdrawal syndrome and pain. *Very common (≥ 1/10):* insomnia, headache, nausea, hyperhidrosis, drug withdrawal syndrome, pain. *Injection site reactions:* in the double-blind, phase 3 efficacy trial, injection site-related adverse reactions were observed in 36 (16.9%) of the 213 patients (5% of the administered injections) in the Buvidal® treatment group. The most common adverse reactions were injection site pain (8.9%), injection site pruritus (6.1%) and injection site erythema (4.7%). The injection site reactions were all mild or moderate in severity and most events were transient. See full SmPC for further details of adverse reactions.

Overdose: General supportive measures should be instituted, including close monitoring of respiratory and cardiac status of the patient. Symptomatic treatment of respiratory depression, following standard intensive care measures, should be instituted. The long duration of action of buprenorphine and the prolonged release from Buvidal®, should be taken into consideration when determining length of treatment needed to reverse the effects of an overdose.

Package quantities: Pack contains 1 pre-filled syringe with stopper, needle, needle shield, safety device and 1 plunger rod. Pre-filled syringes for weekly injection: 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg. Pre-filled syringes for monthly injection: 64 mg, 96 mg, 128 mg.

Marketing authorisation numbers: EU/1/18/1336/001, EU/1/18/1336/002, EU/1/18/1336/003, EU/1/18/1336/004, EU/1/18/1336/005, EU/1/18/1336/006, EU/1/18/1336/007.

Legal category: Prescription medicine. Further information is available from the **Marketing Authorisation Holder:** Camurus AB, Ideon Science Park, SE-223 70 Lund, Sweden. Phone: +800 2577 2577.

Date of preparation: December 2018. *Internal approval number (from Veeva):* INT-BUV-1800007.

Adverse events should be reported according to national guidelines.