

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### БУПРЕН® ІС (BUPREN IC)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* buprenorphine;

1 таблетка містить бупренорфіну гідрохлориду (у перерахуванні на бупренорфін) 0,4 мг (0,0004 г), 2 мг (0,002 г) або 8 мг (0,008 г);

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, маніт (Е 421), крохмаль картопляний, кислоти лимонної моногідрат, натрію цитрат, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), поліетиленгліколь (макрогол), тальк, кальцію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки сублінгвальні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою; з одного боку таблетки нанесено товарний знак підприємства, з іншого боку – риску.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що застосовуються при опіоїдній залежності. Код АТХ N07B C01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Бупренорфін – опіоїдний аналгетик центральної дії. За механізмом дії належить до групи часткових агоністів/антагоністів опіоїдних рецепторів ( $\mu$ - та  $\kappa$ -рецепторів). Зв'язок з  $\mu$ -рецепторами настільки міцний, що бупренорфін пригнічує дію інших агоністів. Водночас власна активність бупренорфіну щодо  $\mu$ -рецепторів дуже низька, а для  $\kappa$ -рецепторів – не виявляється. Властивість бупренорфіну як замісника опіоїдів зумовлена повільним зворотнім зв'язуванням з  $\mu$ -рецепторами, що дає змогу протягом тривалого часу мінімізувати потребу в наркотиках у залежних пацієнтів. Активує антиноцептивну систему й таким чином порушує міжнейронну передачу больових імпульсів на різних рівнях ЦНС, змінює емоційне забарвлення болю. Тривалість аналгезуючої дії більша, ніж у морфіну. Бупренорфін менше, ніж морфін, пригнічує дихальний центр. При тривалому застосуванні бупренорфіну ризик виникнення лікарської залежності значно менший, ніж при застосуванні морфіну. Часткова агоністична дія бупренорфіну зумовлює більшу безпеку його застосування завдяки обмеженості пригнічення серцевої та дихальної діяльності.

##### *Фармакокінетика.*

При пероральному застосуванні в тонкому кишечнику та печінці відбувається пресистемний метаболізм бупренорфіну з N-деалкілуванням та глюкурокон'югацією. Тому пероральне застосування препарату є недоцільним. При сублінгвальному застосуванні всмоктування відбувається дуже повільно, біодоступність становить від 35 до 55 %; рівномірно розподіляється в тканинах організму, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Початок дії після сублінгвального застосування відмічається через 30 хв, максимальна концентрація в плазмі крові – через 90 хв; зв'язок з білками плазми крові досягає 96 %. Залежність «максимальна доза – концентрація» залишається лінійною в інтервалі доз від 2 мг до 16 мг. Після всмоктування бупренорфіну настає фаза швидкого розподілу (період напіврозподілу становить від 2 до 5 годин). Бупренорфін метаболізується переважно в печінці шляхом 14-N-деалкілування до 14-N-дезалкілбупренорфіну (норбупренорфіну) за участю CYP3A4, а також шляхом глюкурокон'югації вихідної молекули та деалкілованого метаболіту. Норбупренорфін є  $\mu$ -агоністом зі слабкою власною активністю.

Елімінація бупренорфіну має бі- або триекспоненціальний характер; тривалість фази елімінації – від 20 до 25 годин – зумовлена реабсорбцією бупренорфіну в кишечнику після гідролізу кон'югованих метаболітів, а також високим рівнем ліпофільності молекули бупренорфіну.

Елімінація бупренорфіну (близько 80 %) відбувається переважно з калом внаслідок біліарної екскреції глюкурокон'югованих метаболітів, решта препарату виводиться із сечею.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Замісна терапія опіоїдної залежності в рамках медичної, соціальної та психологічної допомоги.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до бупренорфіну та інших компонентів препарату, тяжка дихальна недостатність, тяжка печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, делірій.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Бупренорфін не слід приймати разом із алкогольними напоями або лікарськими засобами, які містять етанол. Етанол посилює седативний ефект бупренорфіну.

Бупренорфін слід з обережністю застосовувати у комбінації з:

- бензодіазепінами; ця комбінація може призвести до летального наслідку через пригнічення дихання центрального походження, тому необхідно індивідуально титрувати дозу і ретельно контролювати стан пацієнта; слід враховувати ризик зловживання лікарським засобом;
- іншими засобами, що пригнічують центральну нервову систему: іншими похідними опіоїдів (аналгетичними і протикашльовими засобами, певними антидепресантами, антагоністами  $H_1$ -рецепторів, барбітуратами, іншими анксиолітичними засобами, нейролептиками, клонідином і спорідненими з ним речовинами (ці комбінації посилюють пригнічення центральної нервової системи));
- інгібіторами моноаміноксидази – MAO (з досвіду застосування морфіну відомо про можливе посилення ефекту опіоїдів).

На даний час не відзначалося значущої взаємодії з кокаїном.

Бупренорфін метаболізується CYP3A4. Дослідження взаємодії бупренорфіну та кетоконазолу (потужного інгібітора CYP3A4) виявили зростання  $C_{max}$  та AUC (площа під кривою «концентрація-час») бупренорфіну (приблизно на 70 і 50 % відповідно) і меншою мірою – його метаболіту норбупренорфіну. У цьому випадку стан пацієнта слід ретельно контролювати і на початку лікування кетоконазолом наполовину зменшувати дозу бупренорфіну. Подальше титрування дози бупренорфіну слід проводити за клінічними показаннями. Застосування бупренорфіну у комбінації з іншими потужними інгібіторами CYP3A4 (такими як гестоден, тролеандоміцин, інгібітори ВІЛ-протеази – ритонавір, індинавір, саквінавір) також може призвести до підвищення плазмових концентрацій бупренорфіну та норбупренорфіну. Тому на початку лікування ними слід розглянути необхідність зниження дози бупренорфіну.

Взаємодія бупренорфіну з індукторами CYP3A4 не досліджувалась, тому при комбінованому лікуванні бупренорфіном та індукторами CYP3A4, такими як фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн та рифампіцин, рекомендується ретельно контролювати стан пацієнта. Застосування цих препаратів може посилити метаболізм бупренорфіну, тому пацієнтам, які скаржаться на зменшення ефективності бупренорфіну або збільшення потягу до наркотиків, дозу бупренорфіну слід підвищити.

#### ***Особливості застосування.***

Лікар, який призначає лікування, повинен проінформувати пацієнтів про належне застосування препарату. Лікар враховує ризик неправильного застосування (у тому числі внутрішньовенного введення), особливо на початку лікування.

#### ***Витік***

Під витоком розуміють потрапляння бупренорфіну на нелегальний ринок як від пацієнтів, так і від осіб, які отримують цей лікарський засіб шляхом крадіжки у пацієнта або в аптеці. Витік може призвести до появи нових залежних осіб, які застосовують бупренорфін як первинний лікарський засіб, що спричиняє звикання, з ризиком передозування, розповсюдження вірусних інфекцій, що передаються з кров'ю, пригнічення дихання і ураження печінки.

### *Прискорення абстиненції*

На початку лікування бупренорфіном лікарю слід враховувати частковий агоністичний профіль бупренорфіну та попередити про це пацієнта. Зокрема, застосування бупренорфіну залежним від опіоїдів пацієнтам менш через 6 годин після останнього введення героїну або інших опіоїдів короткої дії або менш через 24 години після прийому останньої дози метадону може прискорити абстиненцію. Також симптоми абстиненції можуть бути пов'язані з застосуванням субоптимальних доз.

Ризик серйозних небажаних явищ, таких як передозування або зрив лікування, вищий у пацієнтів, які під час лікування бупренорфіном продовжують самостійне лікування абстинентного синдрому опіоїдами, алкоголем або іншими седативними лікарськими засобами та гіпнотиками (особливо бензодіазепінами).

### *Залежність*

Бупренорфін є частковим агоністом опіатних  $\mu$ -рецепторів, постійне застосування якого спричиняє залежність опіоїдного типу. Припинення лікування може призвести до абстинентного синдрому, іноді віддаленого у часі.

### *Пригнічення дихання*

Повідомлялося про кілька летальних випадків у результаті розвитку пригнічення дихання при застосуванні бупренорфіну у комбінації з лікарськими засобами, які спричиняють пригнічення центральної нервової системи (бензодіазепіни, етанол та інші опіоїди), або при неналежному застосуванні бупренорфіну.

### *Гепатити, печінкові реакції*

Як під час клінічних досліджень, так і в післяреєстраційному нагляді повідомлялося про випадки гострого ураження печінки. Виявлено спектр аномалій від транзиторного асимптоматичного зростання рівня печінкових трансаміназ до печінкової недостатності. У багатьох випадках причиною або додатковим фактором цього могла бути наявність аномалій печінкових ферментів, зараження вірусом гепатиту В або С, одночасне застосування інших потенційно гепатотоксичних лікарських засобів і постійне внутрішньовенне введення наркотиків. Ці основні фактори слід враховувати перед призначенням бупренорфіну і впродовж лікування. При підозрі на печінкову реакцію з невідомих причин слід оцінити, чи є бупренорфін причиною некрозу печінки або жовтяниці, і відмінити лікування, як тільки це дозволить клінічний стан пацієнта. Всім пацієнтам слід регулярно проводити тести функції печінки.

Бупренорфін може викликати сонливість, що посилюється іншими засобами центральної дії, такими як алкоголь, транквілізатори, седативні лікарські засоби та гіпнотики.

Бупренорфін може спричинити ортостатичну гіпотензію.

Дослідження на тваринах, як і клінічний досвід, довели, що постійне застосування бупренорфіну може спричинити опіоїдну залежність меншою мірою, ніж морфін.

Спортсменів слід попередити, що застосування даного лікарського засобу призводить до позитивної реакції в антидопінгових тестах.

### *Заходи безпеки при застосуванні*

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з:

- бронхіальною астмою або дихальною недостатністю (при застосуванні бупренорфіну відзначалися випадки пригнічення дихання);
- нирковою недостатністю (20 % прийнятої дози виводиться нирками, тому у разі ниркової недостатності час виведення може збільшуватись);
- печінковою недостатністю (у цьому випадку печінковий метаболізм бупренорфіну може змінюватись).

Через вміст лактози лікарський засіб не слід приймати пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Бупренорфін може маскувати біль, який є симптомом захворювання.

*Застосування в період вагітності або годування груддю.*

З огляду на відсутність достатніх даних щодо впливу бупренорфіну на вагітних жінок його застосування у цей період не рекомендується. Застосування бупренорфіну у період вагітності можливе тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Бупренорфін проникає у молоко тварин. У високих дозах препарат знижує виділення молока. Жінкам, які приймають бупренорфін, годувати груддю не рекомендується.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Особливу увагу водіїв автотранспорту і операторів механізмів слід звернути на ризик сонливості, пов'язаний з прийомом лікарського засобу. Цей ризик підвищується у разі одночасного застосування препарату з алкоголем або лікарськими засобами, які пригнічують центральну нервову систему.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Терапію потрібно проводити під наглядом спеціаліста з лікування опіатної залежності/наркоманії. Результат лікування залежить від медикаментозної терапії, а також від медико-психологічних і соціально-освітніх заходів, спрямованих на послідовну адаптацію пацієнта. Сублінгвальні таблетки бупренорфіну призначені для застосування дорослим та дітям віком від 16 років, які дали згоду на лікування від наркоманії.

Лікарю слід зазначити в рецепті точну разову дозу та цикл лікування.

Застосовується сублінгвально. При цьому необхідно попередити пацієнта, що прийом під язик є єдиним ефективним та безпечним шляхом застосування лікарського засобу. Таблетку необхідно тримати під язиком до повного розсмоктування. Таблетку не слід ковтати або розжовувати.

Наявність сублінгвальних таблеток з різним дозуванням (0,4 мг, 2 мг та 8 мг) дає змогу здійснювати необхідне титрування дози.

На початку лікування бупренорфіном лікарю слід враховувати можливість прискорення появи абстинентного синдрому у пацієнтів з опіоїдною залежністю через часткову агоністичну дію бупренорфіну на опіоїдні  $\mu$ -рецептори.

#### Початок терапії

Рекомендована початкова доза бупренорфіну становить від 0,8 мг до 4 мг та застосовується як разова добова доза. Додаткову дозу бупренорфіну від 2 мг до 4 мг можна застосувати один раз на добу залежно від потреби конкретного пацієнта.

*Пацієнти, залежні від опіоїдів, які не відчувають симптоми абстиненції*

На початку лікування першу дозу бупренорфіну слід застосувати при появі симптомів абстиненції, але не раніше ніж через 6 годин після останнього прийому опіоїдів (наприклад героїну, опіоїдів короткої дії).

*Пацієнти, які отримують метадон*

Перед початком терапії бупренорфіном дозу метадону слід зменшити (максимальна припустима доза – 30 мг на добу). Незважаючи на це, бупренорфін може провокувати виникнення абстинентного синдрому у пацієнтів, залежних від метадону. Цим пацієнтам першу дозу бупренорфіну слід застосувати при появі симптомів абстиненції, але не раніше ніж через 24 години після останнього прийому метадону.

#### Титрування дози до встановлення підтримуючої дози

Рекомендується призначати двотижневий курс бупренорфіну, особливо на початку лікування.

Дозу бупренорфіну слід збільшувати поступово, залежно від терапевтичного ефекту, який чинить лікарський засіб на стан пацієнта. Середня підтримуюча доза бупренорфіну становить 8 мг на добу. Більшість пацієнтів не потребує дози, яка перевищує 16 мг на добу, однак клінічні дослідження показали ефективність та безпеку сублінгвального застосування бупренорфіну у дозах до 24 мг на добу.

Коригування дози проводять згідно з результатами повторної оцінки клінічного стану та досягнутої ефективності комплексного лікування пацієнта. Незадовільна стабілізація стану пацієнта при застосуванні бупренорфіну в дозі 16 мг на добу може бути пов'язана з ймовірними

супутніми психічними захворюваннями пацієнта або з неправильним прийомом лікарського засобу. Це слід враховувати при визначенні подальшого комплексу лікувальних заходів.

#### Зниження дози і припинення лікування

Після досягнення задовільної стабілізації стану пацієнта за його згодою добову підтримуючу дозу бупренорфіну можна знизити. Титрування дози слід здійснювати поступово, в окремих сприятливих випадках – до повного припинення замісної підтримуючої терапії. При відміні лікування особливу увагу слід звернути на можливість виникнення симптомів абстиненції або рецидивів.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування бупренорфіну пацієнтам віком до 16 років не встановлені.

#### **Передозування.**

У разі передозування слід застосувати загальні підтримуючі заходи, включаючи ретельний моніторинг дихальної та серцевої діяльності пацієнта. Основним симптомом, який потребує інтенсивної терапії, є пригнічення дихання, що може призвести до зупинки дихання та смерті. При виникненні блювання необхідно вжити заходів для запобігання аспірації блювотними масами.

#### *Лікування*

Після проведення стандартних заходів невідкладної терапії слід вжити симптоматичних заходів з лікування пригнічення дихання. Необхідно забезпечити прохідність та допоміжну або контрольовану вентиляцію дихальних шляхів пацієнта. Пацієнта слід перевести до реанімаційного відділення. Рекомендується застосування опіоїдного антагоніста (зокрема налоксону), не зважаючи на те, що його ефективність щодо усунення пригнічення дихання, спричиненого бупренорфіном, може бути незначною, порівняно з ефективністю його дії на ефекти повних агоністів. При визначенні тривалості лікування передозування необхідно враховувати, що бупренорфін чинить тривалу дію.

#### **Побічні реакції.**

Поява побічних реакцій залежить від порога толерантності пацієнта, рівень якого вищий у залежних осіб, ніж в інших групах.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, у тому числі висипи на шкірі та слизових оболонках, свербіж, утруднення дихання, диспное, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк (набряк Квінке), бронхоспазм.

*Психічні розлади:* тривожність, нервозність, галюцинації, сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:* безсоння, сонливість, головний біль, запаморочення, сльозотеча.

*З боку серцево-судинної системи:* зміни в ЕКГ (QT-продлонгації), синкопе, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія), брадикардія, тахікардія.

*З боку дихальної системи:* ринорея, пригнічення дихання.

*З боку травного тракту:* запор, діарея, нудота, блювання, абдомінальний біль.

*З боку гепатобіліарної системи:* в поодиноких випадках - підвищення рівня трансаміназ печінки (зазвичай з доброякісним клінічним перебігом), некроз печінки, гепатити.

*З боку сечовидільної системи:* затримка сечі, порушення функції нирок.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* пітливість.

*Загальні розлади:* сухість у роті, блідість, астенія, абстинентний синдром, біль у спині, підвищена чутливість до холоду, озноб.

У разі неналежного внутрішньовенного введення лікарського засобу повідомлялось про місцеві реакції, іноді септичні, і про потенційно серйозний гепатит.

У пацієнтів з вираженою залежністю на початку застосування бупренорфін може спричинити антагоністичний ефект, подібний до ефекту налоксону.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 65080, Одеська обл., м. Одеса, Люстдорфська дорога, буд. 86.

**Дата останнього перегляду.**

24.10.2014 р.

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### БУПРЕН® ІС (BUPREN IC)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* buprenorphine;

1 таблетка містить бупренорфіну гідрохлориду (у перерахуванні на бупренорфін) 0,2 мг (0,0002 г) або 0,4 мг (0,0004 г);

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, маніт (Е 421), крохмаль картопляний, кислоти лимонної моногідрат, натрію цитрат, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), поліетиленгліколь (макрогол), тальк, кальцію стеарат; барвник понсо 4R (Е 124) – для дозування 0,2 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки сублінгвальні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого (дозування 0,4 мг) або блідо-рожевого (дозування 0,2 мг) кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою; з одного боку таблетки нанесено товарний знак підприємства, з іншого боку – риску.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Аналгетики. Опіоїди. Похідні орипавіну. Код АТХ N02A E01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Бупренорфін – опіоїдний аналгетик центральної дії. За механізмом дії належить до групи часткових агоністів/антагоністів опіоїдних рецепторів ( $\mu$ - та  $\kappa$ -рецепторів). Зв'язок з  $\mu$ -рецепторами настільки міцний, що бупренорфін пригнічує дію інших агоністів. Водночас власна активність бупренорфіну щодо  $\mu$ -рецепторів дуже низька, а для  $\kappa$ -рецепторів – не виявляється. Активує антиноцептивну систему й таким чином порушує міжнейронну передачу больових імпульсів на різних рівнях ЦНС, змінює емоційне забарвлення болю. Тривалість анальгезуючої дії більша, ніж у морфіну. Бупренорфін менше, ніж морфін, пригнічує дихальний центр. При тривалому застосуванні бупренорфіну ризик виникнення лікарської залежності значно менший, ніж такий при застосуванні морфіну. Часткова агоністична дія бупренорфіну зумовлює більшу безпеку його застосування завдяки обмеженості пригнічення серцевої та дихальної діяльності.

##### *Фармакокінетика.*

При пероральному застосуванні в тонкому кишечнику та печінці відбувається пресистемний метаболізм бупренорфіну з N-деалкілуванням та глюкурокон'югацією. Тому пероральне застосування препарату є недоцільним. При сублінгвальному застосуванні всмоктування відбувається дуже повільно, біодоступність становить від 35 до 55 %; рівномірно розподіляється в тканинах організму, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Початок дії після сублінгвального застосування відмічається через 30 хв, максимальна концентрація в плазмі крові – через 90 хв; зв'язок з білками плазми крові досягає 96 %. Залежність «максимальна доза – концентрація» залишається лінійною в інтервалі доз від 2 мг до 16 мг. Після всмоктування бупренорфіну настає фаза швидкого розподілу (період напіврозподілу становить від 2 до 5 годин). Бупренорфін метаболізується переважно в печінці шляхом 14-N-деалкілування до 14-N-дезалкілбупренорфіну (норбупренорфіну) за участю CYP3A4, а також шляхом глюкурокон'югації вихідної молекули та деалкілованого метаболіту. Норбупренорфін є  $\mu$ -агоністом зі слабкою власною активністю.

Елімінація бупренорфіну має бі- або триекспоненціальний характер; тривалість фази елімінації – від 20 до 25 годин – зумовлена реабсорбцією бупренорфіну в кишечнику після гідролізу кон'югованих метаболітів, а також високим рівнем ліпофільності молекули бупренорфіну. Елімінація бупренорфіну (близько 80 %) відбувається переважно з калом внаслідок біліарної екскреції глюкурокон'югованих метаболітів, решта препарату виводиться із сечею.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Гострий та хронічний больовий синдром високої інтенсивності (в онкологічних хворих, після оперативних втручань, при інфаркті міокарда, опіках, нирковій коліці).

### **Противоказання.**

Підвищена чутливість до бупренорфіну та інших компонентів препарату, порушення функції дихання, серцева недостатність, печінкова та ниркова недостатність, черепно-мозкові травми, гостра алкогольна інтоксикація.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Бупренорфін не слід приймати разом із алкогольними напоями або лікарськими засобами, які містять етанол. Етанол посилює седативний ефект бупренорфіну.

Бупренорфін слід з обережністю застосовувати у комбінації з:

- бензодіазепінами; ця комбінація може призвести до летального наслідку через пригнічення дихання центрального походження, тому необхідно індивідуально титрувати дозу і ретельно контролювати стан пацієнта; слід враховувати ризик зловживання лікарським засобом;
- іншими засобами, що пригнічують центральну нервову систему: іншими похідними опіоїдів (аналгетичними і протикашльовими засобами, певними антидепресантами, антагоністами  $H_1$ -рецепторів, барбітуратами, іншими анксиолітичними засобами, нейролептиками, клонідином і спорідненими з ним речовинами (ці комбінації посилюють пригнічення центральної нервової системи));
- інгібіторами моноаміноксидази – MAO (з досвіду застосування морфіну відомо про можливе посилення ефекту опіоїдів).

На даний час не відзначалося значущої взаємодії з кокаїном.

Бупренорфін метаболізується CYP3A4. Дослідження взаємодії бупренорфіну та кетоконазолу (потужного інгібітора CYP3A4) виявили зростання  $C_{max}$  та AUC (площа під кривою «концентрація-час») бупренорфіну (приблизно на 70 та 50 % відповідно) і меншою мірою – його метаболіту норбупренорфіну. У цьому випадку стан пацієнта слід ретельно контролювати і на початку лікування кетоконазолом наполовину зменшувати дозу бупренорфіну. Подальше титрування дози бупренорфіну слід проводити за клінічними показаннями. Застосування бупренорфіну у комбінації з іншими потужними інгібіторами CYP3A4 (такими як гестоден, тролеандоміцин, інгібітори ВІЛ-протеази – ритонавір, індинавір, саквінавір) також може призвести до підвищення плазмових концентрацій бупренорфіну та норбупренорфіну. Тому на початку лікування ними слід розглянути необхідність зниження дози бупренорфіну.

Взаємодія бупренорфіну з індукторами CYP3A4 не досліджувалась, тому при комбінованому лікуванні бупренорфіном та індукторами CYP3A4, такими як фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн та рифампіцин, рекомендується ретельно контролювати стан пацієнта. Застосування цих препаратів може посилити метаболізм бупренорфіну, тому пацієнтам, які скаржаться на зменшення ефективності бупренорфіну, дозу бупренорфіну слід підвищити.

### **Особливості застосування.**

Лікар, який призначає лікування, повинен проінформувати пацієнтів про належне застосування препарату. Лікар враховує ризик неправильного застосування (у тому числі внутрішньовенного введення), особливо на початку лікування.

### **Витік**

Під витоком розуміють потрапляння бупренорфіну на нелегальний ринок як від пацієнтів, так і від осіб, які отримують цей лікарський засіб шляхом крадіжки у пацієнта або в аптеці. Витік може призвести до появи нових залежних осіб, які застосовують бупренорфін як первинний лікарський засіб, що спричиняє звикання, з ризиком передозування, розповсюдження вірусних інфекцій, що передаються з кров'ю, пригнічення дихання і ураження печінки.

### **Пригнічення дихання**

Повідомлялося про кілька летальних випадків у результаті розвитку пригнічення дихання при застосуванні бупренорфіну у комбінації з лікарськими засобами, які спричиняють пригнічення



центральної нервової системи (бензодіазепіни, етанол та інші опіоїди), або при неналежному застосуванні бупренорфіну.

#### *Гепатити, печінкові реакції*

Як під час клінічних досліджень, так і в післяреєстраційному нагляді повідомлялося про випадки гострого ураження печінки. Виявлено спектр аномалій від транзиторного асимптоматичного зростання рівня печінкових трансаміназ до печінкової недостатності. У багатьох випадках причиною або додатковим фактором цього могла бути наявність аномалій печінкових ензимів, зараження вірусом гепатиту В або С, одночасне застосування інших потенційно гепатотоксичних лікарських засобів і постійне внутрішньовенне введення наркотиків. Ці основні фактори слід враховувати перед призначенням бупренорфіну і впродовж лікування. При підозрі на печінкову реакцію з невідомих причин слід оцінити, чи є бупренорфін причиною некрозу печінки або жовтяниці, і відмінити лікування, якщо це дозволить клінічний стан пацієнта. Всім пацієнтам слід регулярно проводити тести функції печінки.

Бупренорфін може викликати сонливість, що посилюється іншими засобами центральної дії, такими як алкоголь, транквілізатори, седативні лікарські засоби та гіпнотики.

Бупренорфін може спричинити ортостатичну гіпотензію.

Дослідження на тваринах, як і клінічний досвід, довели, що постійне застосування бупренорфіну може спричинити опіоїдну залежність меншою мірою, ніж морфін. Під час лікування дуже важливо враховувати всі навколишні умови, вести контроль і дотримуватися призначених доз. Відміна лікарського засобу може призвести до абстинентного синдрому, іноді – віддаленого у часі.

Спортсменів слід попередити, що застосування даного лікарського засобу призводить до позитивної реакції в антидопінгових тестах.

Лікарський засіб слід призначати з обережністю пацієнтам з бронхіальною астмою (було кілька повідомлень про дихальну недостатність, спричинену бупренорфіном).

Як і при прийомі інших опіатів, застосування бупренорфіну вимагає обережності у таких випадках: підвищений внутрішньочерепний тиск, артеріальна гіпотензія, гіпертрофія передміхурової залози, стеноз уретри.

Пацієнтам літнього віку, а також хворим із порушенням функції печінки та нирок, у яких уповільнене виведення бупренорфіну може призводити до накопичення його в організмі та посилення седативного ефекту, слід призначати лікарський засіб у менших дозах.

Через вміст лактози лікарський засіб не слід приймати пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

#### *Застосування в період вагітності або годування груддю.*

На сьогодні немає достатніх клінічних даних для оцінки безпеки застосування бупренорфіну у період вагітності, тому його застосування у цей період не рекомендується.

Бупренорфін проникає у грудне молоко, а у високих дозах – пригнічує лактацію. Жінкам, які приймають бупренорфін, годувати груддю не рекомендується.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Особливу увагу водіїв автотранспорту і операторів механізмів слід звернути на ризик сонливості, пов'язаний з прийомом лікарського засобу. Цей ризик підвищується у разі одночасного застосування препарату з алкоголем або лікарськими засобами, які пригнічують центральну нервову систему.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат призначають дорослим та дітям віком від 16 років.

Застосовують сублінгвально. Таблетку не слід ковтати або розжовувати. Таблетку необхідно тримати під язиком до повного розсмоктування.

Для лікування больового синдрому препарат застосовують у дозі 0,2-0,4 мг з інтервалом 6-8 годин. Дози бупренорфіну встановлюють індивідуально залежно від інтенсивності болю та

індивідуальної чутливості пацієнта. У разі необхідності дозу можна збільшити. Максимальна добова доза – 1,6 мг. Термін лікування залежить від стану пацієнта, характеру та тривалості больового синдрому.

### *Діти*

Через обмеженість даних щодо застосування бупренорфіну дітям пацієнтам віком до 16 років цей препарат не рекомендований.

### **Передозування.**

При сублінгвальному застосуванні передозування малоімовірне. У разі передозування можуть з'явитися нудота, блювання, сонливість, запаморочення, галюцинації, пригнічення дихання (можливе лише у разі значного перевищення терапевтичних доз), кропив'янка.

*Лікування.* У разі передозування слід застосувати загальні підтримуючі заходи, включаючи ретельний моніторинг дихальної та серцевої діяльності пацієнта. Основним симптомом, який потребує інтенсивної терапії, є пригнічення дихання, яке може призвести до зупинки дихання та смерті. Необхідно забезпечити прохідність та допоміжну або контрольовану вентиляцію дихальних шляхів пацієнта. Пацієнта слід перевести до реанімаційного відділення. Рекомендується застосування опіоїдного антагоніста (зокрема налоксону), не зважаючи на те, що його ефективність щодо усунення пригнічення дихання, спричиненого бупренорфіном, може бути незначною, порівняно з ефективністю його дії на ефекти повних агоністів. При визначенні тривалості лікування передозування необхідно враховувати, що бупренорфін чинить тривалу дію.

### **Побічні реакції.**

Поява побічних реакцій залежить від порога толерантності пацієнта, рівень якого вище у залежних осіб, ніж в інших групах.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, у тому числі висипи на шкірі та слизових оболонках, свербіж, утруднення дихання, диспное, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк (набряк Квінке), бронхоспазм.

*Психічні розлади:* тривожність, нервозність, галюцинації, сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:* безсоння, сонливість, головний біль, запаморочення, сльозотеча.

*З боку серцево-судинної системи:* зміни в ЕКГ (QT-пролонгації), синкопе, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія), брадикардія, тахікардія.

*З боку дихальної системи:* ринорея, пригнічення дихання.

*З боку травного тракту:* запор, діарея, нудота, блювання, абдомінальний біль.

*З боку гепатобіліарної системи:* у поодиноких випадках – підвищення рівня трансаміназ печінки (зазвичай з доброякісним клінічним перебігом), некроз печінки, гепатити.

*З боку сечовидільної системи:* затримка сечі, порушення функції нирок.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* пітливість.

*Загальні розлади:* сухість у роті, блідість, астенія, абстинентний синдром, біль у спині, підвищена чутливість до холоду, озноб.

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**  
Україна, 65080, Одеська обл., м. Одеса, Люстдорфська дорога, буд. 86.

**Дата останнього перегляду.**  
24.10.2014 р.