

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### БУПРЕН® IC (BUPREN IC)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* buprenorphine;

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки сублінгвальні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки блідо-рожевого (дозування 0,2 мг) або білого (дозування 0,4 мг) кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою; на одній поверхні таблетки нанесений товарний знак підприємства, на другій поверхні таблетки – риска.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Аналгетики. Опіоїди. Похідні орипавіну. Бупренорфін.

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 антиноцицептивну систему і таким чином порушує міжнейронну передачу больових імпульсів на різних рівнях центральної нервової системи (ЦНС), змінює емоційне забарвлення болю. Тривалість аналгезуючої дії більша, ніж у морфіну. Бупренорфін меншою мірою, ніж морфін, пригнічує дихальний центр. При тривалому застосуванні бупренорфіну ризик виникнення лікарської залежності значно менший, ніж при застосуванні морфіну. Часткова агоністична дія бупренорфіну зменшує його пригнічувальний вплив на серцеву та дихальну діяльність, що підвищує безпеку його застосування.

##### *Фармакокінетика.*

При пероральному застосуванні у тонкому кишечнику та печінці відбувається пресистемний метаболізм бупренорфіну з N-деалкілуванням та глюкурокон'югацією. Тому пероральне застосування лікарського засобу є недоцільним. При сублінгвальному застосуванні всмоктування відбувається дуже повільно, біодоступність становить від 35 до 55 %; бупренорфін рівномірно розподіляється у тканинах організму, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Початок дії після сублінгвального застосування відзначається через 30 хвилин, максимальна концентрація у плазмі крові – через 90 хвилин; 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 напіврозпаду становить від 2 до 5 годин.

Бупренорфін метаболізується переважно у 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 лікарського засобу 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).

#### ***Протипоказання.***

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

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

##### *Алкоголь*

Етанол посилює седативну дію бупренорфіну. Бупренорфін не слід приймати разом з алкогольними напоями або лікарськими засобами, які містять етанол.

##### Супутнє застосування лікарських засобів, що необхідно враховувати

##### *Бензодіазепінові транквілізатори*

Однчасне застосування бупренорфіну з бензодіазепінами пов'язано з ризиком летального наслідку через дихальну недостатність, асоційовану з порушеннями функціонування ЦНС. Необхідно індивідуально титрувати дозу і ретельно контролювати стан пацієнта. Слід враховувати ризик зловживання лікарським засобом.

##### *Інші депресанти ЦНС*

Інші похідні опіодів (аналгетики, протикашльові засоби), деякі антидепресанти, антигістамінні засоби (блокатори  $H_1$ -рецепторів), барбітурати, небензодіазепінові анксиолітичні засоби, нейролептики, клонідин і подібні лікарські засоби при одночасному застосуванні з бупренорфіном спричиняють посилення депресії ЦНС.

##### *Серотонінергічні лікарські засоби*

Бупренорфін слід обережно застосовувати у комбінації з серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інгібітори моноаміноксидази (МАО), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти, оскільки підвищується ризик розвитку серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Особливості застосування»).

##### *Інгібітори моноаміноксидази (МАО)*

З досвіду застосування морфіну відомо про можливе посилення ефекту опіодів при застосуванні у комбінації з інгібіторами МАО.

Дотепер ще не виявлено значущої взаємодії бупренорфіну з кокаїном.

Бупренорфін метаболізується СYP3A4.

##### *Інгібітори СYP3A4*

Дослідження взаємодії між бупренорфіном та кетоконазолом (потужний інгібітор СYP3A4) показало збільшення показників  $C_{max}$  та AUC (площа під кривою «концентрація – час») бупренорфіну (приблизно на 70 та 50 % відповідно) і меншою мірою – норбупренорфіну. У разі супутнього застосування бупренорфіну та кетоконазолу стан пацієнта слід ретельно контролювати і на початку лікування кетоконазолом наполовину зменшувати дозу бупренорфіну. Подальше титрування дози бупренорфіну слід проводити за клінічними показаннями. Таким чином, застосування бупренорфіну у комбінації з потужними інгібіторами СYP3A4 [такими як гестоден, тролеандоміцин, азольні протигрибкові засоби (кетоконазол, ітраконазол), інгібітори ВІЛ-протеази (ритонавір, індинавір, саквінавір)] може призвести до підвищення плазмових концентрацій бупренорфіну та норбупренорфіну. Тому на початку лікування інгібіторами СYP3A4 слід розглянути необхідність зниження дози бупренорфіну.

##### *Індуктори СYP3A4*

Взаємодія між бупренорфіном та індукторами СYP3A4 не досліджувалась, тому рекомендується ретельний нагляд за пацієнтами, які в комбінації з бупренорфіном приймають індуктори

СУРЗА4 (фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн або рифампіцин). Застосування цих лікарських засобів 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 лікарського засобу.

#### **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**

Повідомляли про кілька летальних випадків у результаті розвитку пригнічення дихання при неналежному застосуванні бупренорфіну або застосуванні бупренорфіну у комбінації з депресантами ЦНС (інші опіоїди, бензодіазепіни, етанол).

#### **Порушення дихання, пов'язані зі сном**

Опіоїди можуть спричинити порушення дихання, пов'язані зі сном, включаючи центральне апное уві сні, та гіпоксемію під час сну. Ризик розвитку центрального апное уві сні є дозозалежним. Слід розглянути необхідність зниження загальної дози опіоїдів для пацієнтів з центральною формою апное уві сні.

#### **Гепатити, печінкові реакції**

Як під час клінічних досліджень, так і у післяреєстраційному періоді повідомляли про випадки гострого ураження печінки. Виявлено ряд порушень від транзиторного асимптоматичного зростання рівнів печінкових трансаміназ до печінкової недостатності. У багатьох випадках причиною або додатковим фактором цього могла бути наявність ферментативних порушень печінки, зараження вірусом гепатиту В або С, одночасне застосування інших потенційно гепатотоксичних лікарських засобів. Ці основні фактори слід враховувати перед призначенням бупренорфіну і протягом 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. В усіх пацієнтів слід регулярно проводити контроль функції печінки.

#### **Серотоніновий синдром**

Одночасне застосування бупренорфіну та інших серотонінергічних засобів, таких як інгібітори MAO, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти, може призвести до серотонінового синдрому – потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Якщо супутнє лікування іншими серотонінергічними засобами є клінічно виправданим, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та під час збільшення дози.

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, вегетативну нестабільність, нервово-м'язові порушення та/або шлунково-кишкові симптоми.

При підозрі на серотоніновий синдром слід розглянути можливість зменшення дози або припинення терапії залежно від вираженості симптомів.

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

Бупренорфін може спричинити ортостатичну гіпотензію.

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

призначених доз.

Спортсменів слід попередити, що застосування бупренорфіну призводить до позитивної реакції в антидопінгових тестах.

#### Заходи безпеки при застосуванні

Застосування бупренорфіну потребує особливої обережності у разі наявності пригнічення ЦНС, а також при застосуванні пацієнтам, які мають такі супутні захворювання як:

- бронхіальна астма (при застосуванні бупренорфіну відзначалися випадки пригнічення дихання, спричиненого бупренорфіном);
- підвищений внутрішньочерепний тиск;
- артеріальна гіпотензія;
- гіпертрофія передміхурової залози;
- стеноз/стриктура уретри;
- гіпотиреоз, мікседема;
- недостатність кори надниркових залоз;
- токсичний психоз;
- алкоголізм.

Пацієнтам літнього віку, а також пацієнтам 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.

З особливою обережністю призначати на тлі застосування інгібіторів моноаміноксидази та інших лікарських засобів, що пригнічують ЦНС, пацієнтам літнього віку та ослабленим пацієнтам при одночасному призначенні засобів, що пригнічують дихання. Необхідно уважніше підбирати режим дозування бупренорфіну пацієнтам, які приймають інгібітори СYP3A4. Оскільки інгібітори СYP3A4 підвищують концентрацію бупренорфіну у плазмі крові, може виявитися необхідним зменшення дози бупренорфіну.

#### Стоматологічні проблеми

Находили повідомлення про виникнення стоматологічних проблем, у тому числі серйозних, у пацієнтів, які застосовують трансмукозальні лікарські форми бупренорфіну. Зокрема повідомляли про випадки карієсу (у тому числі вираженого), руйнування зубів, про дентальні абсцеси/інфекцію, ерозію зубів, випадіння зубних пломб, переломи зубів та випадіння зубів (див. розділ «Побічні реакції»). Багато таких випадків реєстрували у пацієнтів, які не мали в анамнезі стоматологічних проблем. Для лікування пошкоджень зубів, що виникли, найчастіше вдавалися до видалення зубів. Слід проінформувати пацієнтів, які застосовують бупренорфін у формі таблеток сублінгвальних, що для зниження ризику пошкодження зубів після повного розчинення таблетки у ротовій порожнині необхідно зробити великий ковток води, обережно прополоскати зуби та ясна і проковтнути воду; після цього не можна чистити зуби протягом принаймні 1 години для уникнення механічних пошкоджень зубів, які можуть виникнути внаслідок чищення. Також слід проінформувати пацієнтів про необхідність регулярно проходити стоматологічні огляди протягом всього періоду лікування бупренорфіном, у тому числі на початковому етапі лікування. У разі виникнення будь-яких стоматологічних проблем під час сублінгвального застосування бупренорфіну слід якомога швидше звернутися до стоматолога.

#### Подовження інтервалу QTc

Ретельні дослідження впливу бупренорфіну на функцію серця продемонстрували подовження інтервалу QT на  $\leq 15$  мс на електрокардіограмі (ЕКГ). Найімовірніше цей ефект не опосередковується hERG-каналами. Виходячи з наявних даних, малоймовірно, що бупренорфін чинить проаритмогенну дію при застосуванні як монотерапії пацієнтам без факторів ризику. Невідомий ризик, пов'язаний з супутнім застосуванням бупренорфіну та інших лікарських засобів, які подовжують інтервал QT. Цю інформацію слід брати до уваги при оцінці співвідношення користь/ризик застосування бупренорфіну перед його призначенням пацієнтам із такими факторами ризику як гіпокаліємія, тяжка гіпомагніємія, брадикардія, нещодавно перенесена фібриляція передсердь, застосування препаратів наперстянки, виявлене подовження інтервалу QT, синдром подовженого інтервалу QT без клінічних проявів.

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

Лікарський засіб дозуванням 0,2 мг містить барвник, який може спричиняти алергічні реакції.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

На даний час 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 та операторів механізмів слід звернути на ризик розвитку сонливості, пов'язаний з прийомом лікарського засобу. Цей ризик підвищується у разі одночасного застосування лікарського засобу з алкоголем або лікарськими засобами, які пригнічують ЦНС.

**Спосіб застосування та дози.**

Лікарський засіб призначати дорослим та дітям віком від 16 років.

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

Для лікування больового синдрому лікарський засіб застосовувати у дозі 0,2–0,4 мг з інтервалом 6–8 годин. Дози бупренорфіну встановлювати 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 віком до 16 років застосування лікарського засобу в цій популяції пацієнтів не рекомендовано.

**Передозування.**

При сублінгвальному застосуванні передозування малоймовірне. У разі передозування можуть з'являтися 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 летального наслідку. Необхідно забезпечити прохідність та допоміжну або контрольовану вентиляцію дихальних шляхів пацієнта. Пацієнта слід перевести до реанімаційного відділення. Рекомендується застосування опіоїдного антагоніста (зокрема налоксону), незважаючи 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 небажаних реакцій залежить від величини порога толерантності пацієнта, рівень якого вищий у наркозалежних пацієнтів, ніж у пацієнтів, які не мають наркотичної залежності.

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

*Психічні розлади:* почуття тривоги, нервозність, галюцинації, сплутаність свідомості.

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

*З боку органу зору:* слезотеча.

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

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* сухість у роті, запор, діарея, нудота, блювання, абдомінальний біль.

*З боку гепатобіліарної системи:* при правильних умовах застосування у поодиноких випадках – підвищення рівнів печінкових трансаміназ та жовтяниця, зазвичай з доброякісним клінічним перебігом, некроз печінки, гепатит.

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

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* підвищена пітливість.

*Місцеві реакції:* руйнування зубів (у тому числі карієс, переломи зубів, випадіння зубів).

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

#### Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Прохання до медичних та фармацевтичних працівників, а також до пацієнтів або їх законних представників повідомляти про всі випадки підозрюваних небажаних реакцій та відсутності ефекту лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням <https://aisf.dec.gov.ua> для контролю співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу.

**Термін придатності.** 4 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 у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

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

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.

#### **Дата останнього перегляду.**

14.01.2023 (затверджено Наказом МОЗ України від 14.01.2023 № 84).

## **ІНСТРУКЦІЯ** **для медичного застосування лікарського засобу**

### **БУПРЕН<sup>®</sup> ІС** **(BUPREN IC)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* buprenorphine;

1 таблетка містить бупренорфіну гідрохлориду (у перерахунку 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; на одній поверхні таблетки нанесений товарний знак підприємства, на другій поверхні таблетки – риска.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що застосовуються при адиктивних розладах. Засоби, що застосовуються при опіоїдній залежності. Бупренорфін.

Код АТХ N07B C01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Бупренорфін – опіоїдний аналгетик центральної дії. За механізмом дії належить до групи часткових агоністів/антагоністів опіоїдних рецепторів (μ- та κ-рецепторів). Зв'язок з μ-рецепторами настільки міцний, що бупренорфін пригнічує дію інших агоністів. Водночас власна активність бупренорфіну щодо μ-рецепторів дуже низька, а для κ-рецепторів – не виявляється. Властивість бупренорфіну як замісника опіоїдів зумовлена повільним зворотнім зв'язуванням з μ-рецепторами, що дає змогу протягом тривалого часу мінімізувати потребу в наркотиках у залежних пацієнтів. Активує антиноцицептивну систему і таким чином порушує міжнейронну передачу больових імпульсів на різних рівнях центральної нервової системи (ЦНС), змінює емоційне забарвлення болю. Тривалість аналгезуючої дії більша, ніж у морфіну. Бупренорфін меншою мірою, ніж морфін, пригнічує дихальний центр. При тривалому застосуванні бупренорфіну ризик виникнення лікарської залежності значно менший, ніж при застосуванні морфіну. Часткова агоністична дія бупренорфіну зменшує його пригнічувальний вплив на серцеву та дихальну діяльність, що підвищує безпеку його застосування.

##### *Фармакокінетика.*

При пероральному застосуванні у тонкому кишечнику та печінці відбувається пресистемний метаболізм бупренорфіну з N-деалкілуванням та глюкурокон'югацією. Тому пероральне застосування лікарського засобу є недоцільним. При сублінгвальному застосуванні всмоктування відбувається дуже повільно, біодоступність становить від 35 до 55 %; бупренорфін рівномірно розподіляється у тканинах організму, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Початок дії після сублінгвального застосування відзначається через 30 хвилин, максимальна концентрація у плазмі крові – через 90 хвилин; 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 напіврозпаду становить від 2 до 5 годин.

Бупренорфін метаболізується переважно у печінці шляхом 14-N-деалкілювання до 14-N-дезалкілбупренорфіну (норбупренорфіну) за участю CYP3A4, а також шляхом глюкурокон'югації вихідної молекули та деалкілюваного 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 у 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 лікарського засобу виводиться із сечею.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

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

#### ***Протипоказання.***

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

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

##### *Алкоголь*

Етанол посилює седативну дію бупренорфіну. Бупренорфін не слід приймати разом з алкогольними напоями або лікарськими засобами, які містять етанол.

##### Супутнє застосування лікарських засобів, що необхідно враховувати

##### *Бензодіазепінові транквілізатори*

Одночасне застосування бупренорфіну з бензодіазепінами пов'язано з ризиком летального наслідку через дихальну недостатність, асоційовану з порушеннями функціонування ЦНС. Необхідно індивідуально титрувати дозу і ретельно контролювати стан пацієнта. Слід враховувати ризик зловживання лікарським засобом.

##### *Інші депресанти ЦНС*

Інші похідні опіоїдів (аналгетики, протикашльові засоби), деякі антидепресанти, антигістамінні засоби (блокатори  $H_1$ -рецепторів), барбітурати, небензодіазепінові анксиолітичні засоби, нейролептики, клонідин і подібні лікарські засоби при одночасному застосуванні з бупренорфіном спричиняють посилення депресії ЦНС.

##### *Серотонінергічні лікарські засоби*

Бупренорфін слід обережно застосовувати у комбінації з серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інгібітори моноаміноксидази (MAO), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти, оскільки підвищується ризик розвитку серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Особливості застосування»).

##### *Інгібітори моноаміноксидази (MAO)*

З досвіду застосування морфіну відомо про можливе посилення ефекту опіоїдів при застосуванні у комбінації з інгібіторами MAO.

Дотепер ще не виявлено значущої взаємодії бупренорфіну з кокаїном.

Бупренорфін метаболізується CYP3A4.

##### *Інгібітори CYP3A4*

Дослідження взаємодії між бупренорфіном та кетоконазолом (потужний інгібітор CYP3A4) показало збільшення показників  $C_{max}$  та AUC (площа під кривою «концентрація – час») бупренорфіну (приблизно на 70 і 50 % відповідно) і меншою мірою – норбупренорфіну. У разі супутнього застосування бупренорфіну та кетоконазолу стан пацієнта слід ретельно контролювати і на початку лікування кетоконазолом наполовину знижувати дозу бупренорфіну.



Подальше титрування дози бупренорфіну слід проводити за клінічними показаннями. Таким чином, застосування бупренорфіну у комбінації з потужними інгібіторами СYP3A4 [такими як гестоден, тролеандоміцин, азольні протигрибкові засоби (кетоконазол, ітраконазол), інгібітори ВІЛ-протеази (ритонавір, індинавір, нелфінавір, саквінавір)] може призвести до підвищення плазмових концентрацій бупренорфіну та норбупренорфіну. Слід встановити постійний контроль за пацієнтами, які приймають такі комбінації. Тому на початку лікування інгібіторами СYP3A4 слід розглянути необхідність зниження дози бупренорфіну.

#### *Індуктори СYP3A4*

Взаємодія між бупренорфіном та індукторами СYP3A4 не досліджувалась, тому рекомендується ретельний нагляд за пацієнтами, які в комбінації з бупренорфіном приймають індуктори СYP3A4 (фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн або рифампіцин). Застосування цих лікарських засобів може посилити метаболізм бупренорфіну, тому пацієнтам, які скаржаться на зменшення ефективності бупренорфіну або збільшення потягу до наркотиків, дозу бупренорфіну слід підвищити.

#### **Особливості застосування.**

Цей лікарський засіб призначений для лікування опіоїдної залежності. Лікування повинен призначати лікар, який має забезпечити належне застосування лікарського засобу пацієнтам із залежністю. Лікар, який призначає лікування, повинен проінформувати пацієнтів про належне застосування лікарського засобу. Лікаря слід враховувати ризик неправильного застосування лікарського засобу (у тому числі внутрішньовенного введення), особливо на початку лікування. Через ризик помилкового застосування та для підбору дози необхідно на початковому етапі терапії призначати лікарський засіб на короткі терміни та, якщо це можливо, контролювати прийом, що також сприяє дотриманню лікувального режиму.

#### 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 лікаря слід враховувати частковий агоністичний профіль бупренорфіну, який може зумовлювати прискорення абстинентного синдрому у залежних від опіоїдів пацієнтів, особливо при застосуванні бупренорфіну менш ніж через 6 годин після останнього введення героїну або інших опіоїдів короткої дії, або при застосуванні менш ніж через 24 години після прийому останньої дози метадону. Симптоми абстиненції можуть бути пов'язані з застосуванням субоптимальних доз.

Ризик передозування або зрив лікування є вищим у пацієнтів, які під час лікування бупренорфіном продовжують самостійне лікування абстинентного синдрому опіоїдами, алкоголем або іншими седативними та снодійними лікарськими засобами, особливо бензодіазепінами.

#### Залежність

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

#### Пригнічення дихання

Повідомляли про кілька летальних випадків у результаті розвитку пригнічення дихання при неналежному застосуванні бупренорфіну або застосуванні бупренорфіну у комбінації з депресантами ЦНС (інші опіоїди, бензодіазепіни, етанол).

#### Порушення дихання, пов'язані зі сном

Опіоїди можуть спричиняти порушення дихання, пов'язані зі сном, включаючи центральне апное уві сні, та гіпоксемію під час сну. Ризик розвитку центрального апное уві сні є

дозозалежним. Слід розглянути необхідність зниження загальної дози опіоїдів для пацієнтів з центральною формою апное уві сні.

#### Гепатити, печінкові реакції

Як під час клінічних досліджень, так і у післяреєстраційному періоді повідомляли про випадки гострого ураження печінки. Виявлено ряд порушень від транзиторного асимптоматичного зростання рівнів печінкових трансаміназ до печінкової недостатності. У багатьох випадках причиною або додатковим фактором цього могла бути наявність ферментативних порушень печінки, 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 протягом 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. В усіх пацієнтів слід регулярно проводити контроль функції печінки.

#### Серотоніновий синдром

Одночасне застосування бупренорфіну та інших серотонінергічних засобів, таких як інгібітори MAO, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти, може призвести до серотонінового синдрому – потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Якщо супутнє лікування іншими серотонінергічними засобами є клінічно виправданим, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та під час збільшення дози.

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, вегетативну нестабільність, нервово-м'язові порушення та/або шлунково-кишкові симптоми.

При підозрі на серотоніновий синдром слід розглянути можливість зменшення дози або припинення терапії залежно від вираженості симптомів.

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

Бупренорфін може маскувати біль, який є симптомом захворювання.

Бупренорфін може спричинити ортостатичну гіпотензію.

Дослідження на тваринах, як і клінічний досвід, довели, що постійне застосування бупренорфіну може спричинити опіоїдну залежність, але меншою мірою, ніж морфін. Отже, під час лікування дуже важливо враховувати всі супутні умови, вести контроль і дотримуватися призначених доз.

Спортсменів слід попередити, що застосування бупренорфіну призводить до позитивної реакції в антидопінгових тестах.

#### Заходи безпеки при застосуванні

Застосування бупренорфіну потребує особливої обережності у разі наявності пригнічення ЦНС, а також при застосуванні пацієнтам, які мають такі супутні захворювання як:

- бронхіальна астма або дихальна недостатність (при застосуванні бупренорфіну відзначалися випадки пригнічення дихання, спричиненого бупренорфіном) (див. розділ «Протипоказання»);
- ниркова недостатність (20 % прийнятої дози виводиться нирками, тому у разі ниркової недостатності ренальна елімінація бупренорфіну може сповільнюватись);
- печінкова недостатність (у цьому випадку печінковий метаболізм бупренорфіну може змінюватись) (див. розділ «Протипоказання»);
- черепно-мозкові травми;
- підвищений внутрішньочерепний тиск;
- артеріальна гіпотензія;
- гіпертрофія передміхурової залози;
- стеноз/стриктура уретри;
- гіпотиреоз, мікседема;
- недостатність кори надниркових залоз;

- токсичний психоз;
- алкоголізм.

З особливою обережністю бупренорфін призначати на тлі застосування інгібіторів моноаміноксидази та інших лікарських засобів, що пригнічують ЦНС, пацієнтам літнього віку та ослабленим пацієнтам при одночасному призначенні засобів, що пригнічують дихання. Необхідно уважніше підбирати режим дозування бупренорфіну пацієнтам, які приймають інгібітори СYP3A4. Оскільки інгібітори СYP3A4 підвищують концентрацію бупренорфіну у плазмі крові, може виявитися необхідним зменшення дози бупренорфіну.

#### Стоматологічні проблеми

Надходили повідомлення про виникнення стоматологічних проблем, у тому числі серйозних, у пацієнтів, які застосовують трансмукозальні лікарські форми бупренорфіну. Зокрема повідомляли про випадки карієсу (у тому числі вираженого), руйнування зубів, про дентальні абсцеси/інфекцію, ерозію зубів, випадіння зубних пломб, переломи зубів та випадіння зубів (див. розділ «Побічні реакції»). Багато таких випадків реєстрували у пацієнтів, які не мали в анамнезі стоматологічних проблем. Для лікування пошкоджень зубів, що виникли, найчастіше вдавалися до видалення зубів. Слід проінформувати пацієнтів, які застосовують бупренорфін у формі таблеток сублінгвальних, що для зниження ризику пошкодження зубів після повного розчинення таблетки у ротовій порожнині необхідно зробити великий ковток води, обережно прополоскати зуби та ясна і проковтнути воду; після цього не можна чистити зуби протягом принаймні 1 години для уникнення механічних пошкоджень зубів, які можуть виникнути внаслідок чищення. Також слід проінформувати пацієнтів про необхідність регулярно проходити стоматологічні огляди протягом всього періоду лікування бупренорфіном, у тому числі на початковому етапі лікування. У разі виникнення будь-яких стоматологічних проблем під час сублінгвального застосування бупренорфіну слід якомога швидше звернутися до стоматолога.

#### Подовження інтервалу QTc

Ретельні дослідження впливу бупренорфіну на функцію серця продемонстрували подовження інтервалу QT на  $\leq 15$  мс на електрокардіограмі (ЕКГ). Найімовірніше цей ефект не опосередковується hERG-каналами. Виходячи з наявних даних, малоймовірно, що бупренорфін чинить проаритмогенну дію при застосуванні як монотерапії пацієнтам без факторів ризику. Невідомий ризик, пов'язаний з супутнім застосуванням бупренорфіну та інших лікарських засобів, які подовжують інтервал QT. Цю інформацію слід брати до уваги при оцінці співвідношення користь/ризик застосування бупренорфіну перед його призначенням пацієнтам із такими факторами ризику як гіпокаліємія, тяжка гіпомагніємія, брадикардія, нещодавно перенесена фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність, застосування препаратів наперстянки, виявлене подовження інтервалу QT, синдром подовженого інтервалу QT без клінічних проявів.

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

#### *Застосування у 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 бупренорфін 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 та операторів механізмів слід звернути на ризик розвитку

сонливості, пов'язаний з прийомом лікарського засобу. Цей ризик підвищується у разі одночасного застосування лікарського засобу з алкоголем або лікарськими засобами, які пригнічують ЦНС.

### ***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 зазначати у рецепті точну разову дозу та цикл лікування.

Застосовувати 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, застосовувати як разову добову дозу. Додаткову дозу бупренорфіну від 2 мг до 4 мг можна застосувати 1 раз на добу залежно від потреби конкретного пацієнта.

#### *Пацієнти, залежні від опіоїдів, які не відчують 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 проводити згідно з результатами повторної оцінки клінічного стану та досягнутої ефективності комплексного лікування пацієнта. Незадовільна стабілізація стану пацієнта при застосуванні бупренорфіну у дозі 16 мг на добу може бути пов'язана з імовірними 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 зменшити. 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, яке може призвести до зупинки дихання та летального наслідку. 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), незважаючи 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 небажаних реакцій залежить від величини порога толерантності пацієнта, рівень якого вищий у наркозалежних пацієнтів, ніж у пацієнтів, які не мають наркотичної залежності.

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

*Психічні розлади:* почуття тривоги, нервозність, галюцинації, сплутаність свідомості.

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

*З боку органу зору:* сльозотеча.

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

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* сухість у роті, запор, діарея, нудота, блювання, абдомінальний біль.

*З боку гепатобіліарної системи:* при правильних умовах застосування у поодиноких випадках – підвищення рівнів печінкових трансаміназ та жовтяниця, зазвичай з доброякісним клінічним перебігом, некроз печінки, гепатит.

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

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* підвищена пітливість.

*Місцеві реакції:* руйнування зубів (у тому числі карієс, переломи зубів, випадіння зубів).

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

У випадках неналежного внутрішньовенного введення лікарського засобу повідомляли про місцеві реакції, іноді септичні, і про потенційно серйозний гострий гепатит.

У пацієнтів з вираженою фізичною (соматичною) наркозалежністю перші сублінгвальні введення бупренорфіну можуть спричинити парадоксальну реакцію з розвитком синдрому відміни, подібного до налоксонового.

### Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Прохання до медичних та фармацевтичних працівників, а також до пацієнтів або їх законних представників повідомляти про всі випадки підозрюваних небажаних реакцій та відсутності ефекту лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду

за посиланням <https://aisf.dec.gov.ua> для контролю співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу.

**Термін придатності.** 4 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 у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

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

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.

**Дата останнього перегляду.**

14.01.2023 (затверджено Наказом МОЗ України від 14.01.2023 № 84).