

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.*

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред далее при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

### ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### **БУПРАКСОН®**

**Регистрационный номер:** ЛП - 003748

**Торговое наименование:** Бупраксон®

**Группировочное наименование:** бупренорфин + налоксон.

**Лекарственная форма:** таблетки сублингвальные

**Состав на одну таблетку.**

Активные вещества: бупренорфина гидрохлорид - 0,216 мг, эквивалентный 0,200 мг бупренорфина; налоксона гидрохлорид - 0,222 мг, эквивалентный 0,200 мг налоксона

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 27,729 мг, маннитол (маннит) - 18,000 мг, крахмал картофельный - 9,000 мг,

повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) - 1,233 мг, кросповидон (полипласдон XL - 10) - 1,800 мг,

лимонной кислоты моногидрат (или лимонная кислота в пересчете на лимонной кислоты моногидрат) - 0,600 мг,

магния стеарат - 0,600 мг,

кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 0,600 мг.

**Описание:** круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** анальгезирующее наркотическое средство. *Наркотическое средство, внесенное в список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».*

**Код АТХ:** N02AE01

#### **Фармакологические свойства**

Комбинированный лекарственный препарат, содержащий бупренорфин и налоксон. При сублингвальном применении фармакологическое действие определяется входящим в состав

препарата бупренорфином.

### ***Бупренорфин***

Бупренорфин - опиоидный анальгетик, полусинтетическое производное тебаина. Относится к частичным агонистам подтипа  $\mu$ -опиоидных рецепторов и частичным антагонистам  $\kappa$ -опиоидных рецепторов. По выраженности анальгезирующего действия в эквивалентных дозах аналогичен морфину. Как частичный агонист опиоидных рецепторов угнетает дыхание, влияет на гладкую мускулатуру, хотя и в меньшей степени, чем морфин и другие опиаты, имеет меньший по сравнению с ними потенциал развития физической зависимости. В то же время, активация  $\mu$ - опиоидных рецепторов определяет определенный аддиктивный потенциал препарата.

### ***Налоксон***

Налоксон - антагонист опиоидных рецепторов. Эффективно устраняет или ослабляет эффекты опиатов и опиоидов. Восстанавливает дыхание, уменьшает седативное и эйфоризирующее действие. Может вызывать синдром «отмены» опиатов при их предварительном введении с целью обезболивания или у наркозависимых людей, использующих опиоидные анальгетики. Фармакологическое действие развивается только при парентеральном (внутривенном, внутримышечном, подкожном) пути введения. При сублингвальном пути введения практически не попадает в системный кровоток и не оказывает эффекта.

Фармакодинамические эффекты отсутствуют. Налоксон практически не проявляет фармакологической активности при приеме внутрь, отношение эффективности налоксона при пероральном и парентеральном введении составляет 1:50.

Начало действия бупренорфина после сублингвального применения препарата Бупраксон® наступает через 30 минут. Максимальное действие наблюдается через 3 часа. Длительность анальгезирующего действия - 5 часов.

### **Фармакокинетика**

#### ***Всасывание***

##### Бупренорфин

При сублингвальном приеме бупренорфин хорошо всасывается. Системная биодоступность составляет около 50-55 %. Максимальная концентрация ( $C_{\text{тах}}$ ) в плазме крови после приема 0,4 мг бупренорфина достигается через 2 часа и составляет в среднем 1,13 нг/мл.

##### Налоксон

При сублингвальном приеме налоксон практически не всасывается. Системная биодоступность составляет менее 5 %. Концентрации в плазме крови не являются

значительными.

### ***Распределение***

#### Бупренорфин

Бупренорфин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. На 96 % связывается с белками плазмы крови, в первую очередь с  $\alpha$ - и  $\rho$ -глобулинами. Объем распределения ( $V_d$ ) бупренорфина составляет 2,5 л, что указывает на его активный захват органами организма.

#### Налоксон

Налоксон на 45 % связывается с белками плазмы крови, главным образом, с альбумином.

### ***Метаболизм***

#### Бупренорфин

Бупренорфин подвергается метаболизму в печени путем N-дезалкилирования с образованием норбупренорфина с участием изофермента CYP3A4, с последующим глюкуронированием, с образованием конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Основным метаболит - норбупренорфин не обладает существенной анальгезирующей активностью и так же подвергается глюкуронированию.

#### Налоксон

Согласно проведенным клиническим исследованиям налоксон обладает низкой биодоступностью ( $9 \pm 6$  %) при сублингвальном применении. Всосавшиеся незначительные количества налоксона, входящего в состав препарата Бупраксон®, не создают терапевтических концентраций в плазме крови и не оказывают влияния на эффекты и метаболизм бупренорфина.

Налоксон быстро метаболизируется в печени, подвергаясь прямой глюкуронизации до налоксон-3-глюкуронида, а также N-дезалкилированию и восстановлению (по 6-оксогруппе).

### ***Выведение***

#### Бупренорфин

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) бупренорфина из плазмы крови составляет 24-42 часа. Выведение метаболитов осуществляется почками (30 %) и с желчью (69 %). Всего около 1 % препарата выделяется в неизменном виде.

#### Налоксон

( $T_{1/2}$ ) налоксона составляет 2-12 часов. Метаболиты выводятся преимущественно почками.

### ***Показания к применению***

У пациентов с послеоперационным болевым синдромом (сильной и средней интенсивности), болевым синдромом, обусловленным травмами и ожогами, при проведении диагностических

процедур.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к бупренорфину, налоксону и другим компонентам препарата;
- состояния, которые могут повлечь за собой нарушение дыхания либо уже сопровождаются угнетением дыхательного центра или выраженным угнетением центральной нервной системы;
- одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), как в течение всего периода применения ингибиторов МАО, так и в течение 14 дней после их отмены (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- стоматит и мукозит, язвенно-некротические и воспалительные поражения слизистой оболочки полости рта;
- лекарственная зависимость, в том числе опиоидная;
- судорожные состояния;
- черепно-мозговая травма;
- острая алкогольная интоксикация;
- бронхиальная астма, астматический статус;
- легочно-сердечная недостаточность;
- нарушения ритма сердца (наджелудочковая и желудочковая пароксизмальная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, фибрилляция и трепетание желудочков, экстрасистолия);
- паралитический илеус;
- острые хирургические заболевания органов брюшной полости до установления диагноза;
- применение при беременности и в период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (см. раздел «Особые указания»).

### **С осторожностью:**

- дыхательная недостаточность,
- печеночная и/или почечная недостаточность,
- микседема,
- гипотиреоз,
- надпочечниковая недостаточность,

- угнетение центральной нервной системы,
- токсический психоз,
- гиперплазия предстательной железы,
- стриктуры уретры,
- алкоголизм,
- пожилой и старческий возраст.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания. Контролируемые исследования применения сублингвальных таблеток Бупраксон® не проводились. Потенциальный риск для человека неизвестен.

При применении препарата в конце беременности бупренорфин может вызвать угнетение дыхания у новорожденного, даже после короткого периода применения. Длительное применение бупренорфина в течение последних трех месяцев беременности может вызвать абстинентный синдром у новорожденных (в т.ч. гипертония, тремор, неонатальная ажитация, миоклонус или судороги). Синдром, как правило, может протекать от нескольких часов до нескольких дней после родов. Грудное вскармливание

Неизвестно, экскретируется ли налоксон с грудным молоком. Бупренорфин и его метаболиты экскретируются из организма через материнское молоко.

В исследовании на животных, у крыс при применении бупренорфина было установлено, что он ингибирует лактацию. Таким образом, грудное вскармливание следует прекратить на время лечения препаратом Бупраксон \

### Фертильность

Исследования на животных показали снижение женской фертильности в дозах, многократно превосходящих среднюю суточную дозу для человека.

### **Способ применения и дозы**

Препарат Бупраксон® применяют сублингвально. Таблетки удерживаются под языком до полного рассасывания.

Дозу подбирают индивидуально. Продолжительность лечения и дозы должны определяться врачом.

Разовая доза для взрослых составляет 1 или 2 таблетки. Повторное применение препарата в аналогичной дозе возможно каждые 6-8 часов.

Максимальная разовая доза - 2 таблетки, максимальная суточная доза составляет 8 таблеток.

Дозу препарата Бупраксон® необходимо уменьшать у пациентов пожилого возраста, при гиповолемических состояниях, при риске хирургической патологии, при одновременном

применении седативных средств и других наркотических анальгетиков.

Препарат Бупраксон® в уменьшенных дозах следует применять на фоне действия средств для общей анестезии, снотворных препаратов, анксиолитиков, антидепрессантов и нейролептиков во избежание чрезмерного угнетения центральной нервной системы и подавления активности дыхательного центра.

### **Побочное действие**

Информация о частоте возникновения побочных эффектов представлена на основании данных, полученных при проведении клинических исследований и данных литературы.

Очень частые	- 1/10 назначений	(>10 %)
Частые	- 1/100 назначений	(> 1 %, но < 10 %)
Нечастые	- 1/1000 назначений	(> 0,1 %, но < 1 %)
Редкие	- 1/10000 назначений	(> 0,01 %, но < 0,1 %)
Очень редкие	- менее 1/10000 назначений	(< 0,01 %)

Побочные эффекты Бупраксона® определяются входящим в его состав бупренорфином.

Аллергические реакции: редко: сыпь, крапивница.

Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): очень часто - седация, часто - слабость; редко - спутанность сознания, сонливость, слабость/утомляемость, заторможенность, замедление скорости психических и двигательных реакций, невнятная речь, парестезия, эйфория, нервозность, депрессия, психоз.

При длительном применении возможно развитие привыкания и опиоидной зависимости.

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; редко - шум в ушах.

Со стороны кожных покровов: редко - цианоз, зуд.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - задержка мочеиспускания.

Со стороны обмена веществ: редко - потливость.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота; редко - рвота, сухость во рту, запор.

Со стороны дыхательной системы: редко - угнетение дыхательного центра, одышка, гиповентиляция.

Со стороны органов чувств: часто - миоз, нечеткость зрения, диплопия; очень редко - конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение артериального давления, редко - тахикардия, брадикардия, озноб/ощущение холода, «приливы» крови.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

## **Передозировка**

Симптомы передозировки определяются входящим в состав бупренорфином. *Симптомы:* тошнота, рвота, седация, сонливость, миоз, угнетение дыхания.

*Лечение:* физическая и вербальная стимуляция пациента, симптоматическая терапия.

Симптоматическая терапия: кислород, инфузионная терапия, парентеральное введение налоксона (рекомендуется разовое внутривенное или внутримышечное введение налоксона в дозе 0,4-2 мг с повторами через 2-3 минуты, до суммарной дозы 10 мг и более). В связи с высоким сродством бупренорфина к опиоидным рецепторам используются дозы налоксона, более высокие, чем при отравлении морфином и другими «полными опиоидными агонистами». При необходимости - вспомогательная и искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Потенцирует действие нейролептиков, бензодиазепинов, фенотиазинов, а также других транквилизаторов; анксиолитиков, седативных, снотворных средств, общих анестетиков, антигистаминных препаратов, этанола.

При сочетании с ингибиторами МАО может развиваться злокачественная гипертермия, судороги, кома, артериальная гипертензия.

При сочетании Бупраксона® с «полными опиоидными агонистами», возможно развитие синдрома «отмены» опиатов.

При применении с вальпроевой кислотой/вальпроатом натрия возрастает угнетающее действие на ЦНС.

При приеме других анальгетиков может повышаться давление цереброспинальной жидкости, поэтому Бупраксон® следует применять с осторожностью в случаях, когда давление цереброспинальной жидкости может быть увеличено, так как бупренорфин может приводить к миозу и изменению уровня сознания.

Препараты, ингибирующие активность изофермента СYP3A4 (кетоконазол, макролиды, эритромицин и др.) или ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир) могут усилить эффекты и длительность действия бупренорфина, что потребует коррекции дозы одного или обоих препаратов.

При совместном приеме с индукторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, рифампицин) концентрация бупренорфина в плазме крови может снижаться. Поскольку взаимодействие бупренорфина со всеми индукторами изофермента СYP3A4 не изучалось, рекомендуется контролировать состояние пациентов, получавших Бупраксон®, таблетки сублингвальные, на наличие признаков и симптомов синдрома

«отмены».

Фитопрепараты способны оказывать влияние на фармакологическую активность бупренорфина. Зверобой продырявленный, как индуктор изофермента CYP3A4, способен снижать концентрацию бупренорфина в плазме крови.

Этанол усиливает угнетение ЦНС бупренорфином. На время лечения необходимо отказаться от спиртных напитков.

### **Особые указания**

Включение налоксона в состав препарата Бупраксон® сделано с целью увеличения наркологической безопасности при использовании последнего. В случае немедицинского применения таблеток препарата Бупраксон (в связи с наличием в составе наркотического анальгетика), налоксон будет блокировать эффекты бупренорфина и не приведет к действию, достижение которого преследуется при злоупотреблении бупренорфином. У лиц с физической зависимостью к опиоидам это может привести к развитию синдрома «отмены».

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

Бупренорфин метаболизируется в печени. У пациентов с нарушением функции печени интенсивность и длительность действия препарата могут изменяться. Применение сублингвальных таблеток Бупраксон® у таких пациентов должно контролироваться специалистом.

#### Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика бупренорфина при почечной недостаточности не изменяется.

#### Никотинзависимые пациенты

Необходимо предупредить пациентов, что никотин снижает фармакологическую активность препарата.

Лекарственный препарат Бупраксон® в составе вспомогательных веществ содержит лактозу, которая может оказывать клинически значимое действие на лиц с ее непереносимостью, имеющих дефицит лактазы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию.

Хранить в местах, недоступных для детей. В случае случайного или преднамеренного приема у детей может возникнуть угнетение дыхания, которое может повлечь за собой летальный исход.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**



Таблетки сублингвальные. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона. По 100, 200, 400 контурных ячейковых упаковок вместе с равным количеством инструкций по применению в коробку из картона или в ящик из гофрированного картона (для стационара).

#### **Условия хранения**

В соответствии с правилами хранения наркотических средств, внесенных в список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

#### **Срок годности**

4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

#### **Организация - разработчик:**

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», 109052, г. Москва, ул. Новохоловская, 25.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», 197022, г. Санкт-Петербург, ул. И. Толстого, 6-8.

#### **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии:**

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», 109052, г. Москва, ул. Новохоловская, 25. Тел./факс (495) 678-00-50/ 911-42-10.

<http://endopharm.ru>

#### **Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата:**

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», 109052, г. Москва, ул. Новохоловская, 25, стр. 1, стр. 2.