

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
БУПРАКСОН®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бупраксон®

Группировочное наименование: бупренорфин+налоксон

Лекарственная форма: таблетки подъязычные

Состав

Одна таблетка содержит:

Действующие 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 К-17 – 1,233 мг, кросповидон (полипласдон XL-10) – 1,800 мг, 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 подъязычном применении фармакологическое действие определяется входящим в состав препарата бупренорфином.

Фармакодинамика

Бупренорфин

Бупренорфин – опиоидный анальгетик, полусинтетическое производное тебаина. Относится к частичным агонистам μ -опиоидных рецепторов и частичным антагонистам κ -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 μ -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 подъязычном 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 подъязычного применения препарата Бупраксон® наступает через 30 минут. Максимальное действие наблюдается через 3 часа. Длительность анальгезирующего действия – 5 часов.

Фармакокинетика

Всасывание

Бупренорфин

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

Налоксон

При подъязычном приеме налоксон практически не всасывается. Системная биодоступ-

ность 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 α - и β -глобулинами. Объем распределения (V_d) бупренорфина составляет 2,5 л, что отражает высокую степень его проникновения в ткани.

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. Основной метаболит – норбупренорфин не обладает существенной анальгезирующей активностью и так же подвергается глюкуронированию.

Налоксон

Согласно проведенным клиническим исследованиям налоксон обладает низкой биодоступностью (9 ± 6 %) при подъязычном 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 2,5-8,5 часов. 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

Болевой синдром средней и сильной интенсивности.

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 (ЦНС);
- 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;
- сердечно-легочная 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;
- беременность и 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 ЦНС;
- токсический психоз;
- гиперплазия предстательной железы;
- стриктуры уретры;
- алкоголизм;
- пожилой и старческий возраст;
- кариес, дефекты зубной эмали, инфекции полости рта;
- при длительном применении препарата возникает риск снижения уровня половых гормонов;
- совместное применение с препаратами, снижающими порог судорожной готовности (ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонина-эпинефрина, трициклические антидепрессанты, антипсихотические ЛС).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания. Контролируемые исследования применения подъязычных 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 том числе гипертония, тремор, неонатальная агитация, 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 при применении бупренорфина в дозах, многократно превосходящих среднюю суточную дозу для человека.

Способ применения и дозы

Таблетки Бупраксон® помещают под язык и удерживают под языком до полного растворения.

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

Рекомендованные дозы

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 ЦНС 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.

Нежелательные явления сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения значимости.

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Побочные эффекты Бупраксона® определяются входящим в его состав бупренорфином.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – потливость.

Нарушения психики: частота неизвестна – делирий.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – седация, часто – слабость, головокружение, головная боль; 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.

При одновременном применении препаратов, снижающих порог судорожной готовности (ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонина-эпинефрина, трициклические антидепрессанты, антипсихотики), увеличивается риск развития судорог.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – миоз, нечеткость зрения, диплопия; очень редко – конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – шум в ушах.

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – угнетение дыхательного центра, одышка, гиповентиляция.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота; редко – рвота, сухость во рту, запор; частота неизвестна – кариес, дефекты зубной эмали, инфекции полости рта, потеря зуба (удаление вследствие лечения указанных стоматологических заболеваний).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко – цианоз, зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – задержка мочеиспускания.

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: парентеральное введение налоксона в дозе 0,4-2,0 мг. Если применение в указанной дозе не приносит ожидаемого эффекта, введение в той же дозе повторяют через 2-3 минуты. Введение налоксона, даже в больших дозах, не всегда приводит к восстановлению адекватного дыхания, в связи с этим, проводят мероприятия, направленные на поддержание адекватной легочной вентиляции и деятельности сердечно-сосудистой системы. При необходимости проводят симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 том числе *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 подъязычные, на наличие признаков и симптомов синдрома «отмены».

Фитопрепараты способны оказывать влияние на фармакологическую активность бупренорфина. Зверобой продырявленный, как индуктор изофермента СYP3A4, способен снижать концентрацию бупренорфина в плазме крови.

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

При совместном приеме с *антидепрессантами и противомигренозными лекарственными средствами* возникает риск развития серотонинового синдрома.

Серотониновый синдром является потенциально опасным для жизни состоянием. Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменение психического состояния (например, возбуждение, галлюцинации, кома), расстройство вегетативной нервной

системы (например, тахикардия, лабильное артериальное давление, гипертермия), нервно-мышечные патологии (например, гиперрефлексия, нарушение координации, ригидность мышц) и/или симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошнота, рвота, диарея).

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 подъязычных таблеток Бупраксон® у таких пациентов должно контролироваться специалистом.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика бупренорфина при почечной недостаточности не изменяется.

Никотинзависимые пациенты

Никотин снижает фармакологическую активность препарата.

Препарат содержит лактозу

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.

Надпочечниковая недостаточность

При применении бупренорфина, как и в случае других опиоидов, возможно развитие редкого, но серьезного состояния, связанного с недостаточной выработкой надпочечниками кортизола. Необходимо пристальное наблюдение пациентов при появлении симптомов недостаточности надпочечников: тошнота, рвота, потеря аппетита, усталость, слабость, головокружение, снижение артериального давления. При подозрении на развитие недостаточности надпочечников необходимо проведение соответствующих диагностических тестов. При подтверждении диагноза показано лечение препаратами

кортикостероидов, а также снижение дозы и постепенная отмена бупренорфина (если применимо).

Снижение уровня половых гормонов

При длительном применении бупренорфина, как и в случае других опиоидов, может наблюдаться снижение уровня половых гормонов. Пациенты могут отмечать снижение либидо, эректильную дисфункцию, аменорею, бесплодие.

Совместное применение с препаратами, снижающими порог судорожной готовности

При одновременном применении препаратов, снижающих порог судорожной готовности (ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонина-эпинефрина, трициклические антидепрессанты, антипсихотики), увеличивается риск развития судорог.

Стоматологические нарушения

Сообщалось о случаях кариеса, дефектов зубной эмали и инфекциях полости рта у пациентов, принимавших диспергируемые в полости рта препараты бупренорфина, в том числе у пациентов, не имевших стоматологических заболеваний в анамнезе. В ряде случаев данные нарушения затрагивали несколько зубов и могли приводить к удалению зуба. Среднее время до развития заболеваний полости рта составляло примерно 2 года от начала терапии, однако в некоторых случаях стоматологические проблемы возникали уже через 2 недели после начала лечения.

Пациенты, принимающие диспергируемые в полости рта препараты бупренорфина, должны следовать дополнительным мерам минимизации риска серьезных проблем с зубами. После того, как лекарство полностью растворится, необходимо аккуратно прополоскать рот большим глотком воды и проглотить воду. С целью избежать повреждения тканей полости рта чистить зубы рекомендуется не ранее чем через час после приема препарата. Необходимо сообщать своему лечащему врачу о возникшей стоматологической проблеме, а также запланировать посещение стоматолога вскоре после начала приема и регулярно в течение приема препарата. Необходимо сообщить стоматологу о приеме бупренорфина, а также о случаях возникновения каких-либо проблем с зубами или деснами.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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 подъязычные, 0,2 мг+0,2 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 100, 200, 400 контурных ячейковых упаковок вместе с 100, 200, 400 инструкциями по применению упаковывают в коробки из картона или в ящики из гофрированного картона (для стационаров).

В каждую коробку из картона или в ящик из гофрированного картона (для стационаров) вкладывают талон с номером упаковщика и талон «Проверил».

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска.

Отпускают по рецепту с ограничениями, предусмотренными для наркотических препаратов.

Производитель:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Юридический адрес: 109052, г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25

Производство готовой лекарственной формы:

г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25, стр. 2

Выпускающий контроль качества:

г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25, стр. 1

Владелец регистрационного удостоверения/наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителя:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.04.2023 № 6510
(Входящий МЗ №4210636)

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

<http://www.endopharm.ru>

Начальник управления по внедрению
и регистрации лекарственных препаратов
ФГУП «Московский эндокринный завод»



О.В. Баклыкова