

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА *BT-20100064*

ОДОБР-...О!

ДАТА *7-6874/09.02.2010*

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бупренорфин Алкалоид/Buprenorphine Alkaloid 0,4 mg сублингвални таблетки
Бупренорфин Алкалоид/Buprenorphine Alkaloid 2 mg сублингвални таблетки
Бупренорфин Алкалоид/Buprenorphine Alkaloid 8 mg сублингвални таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка сублингвална таблетка съдържа 0,4 mg бупренорфин (като бупренорфин хидрохлорид).

Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 17,82 mg лактоза.

Всяка сублингвална таблетка съдържа 2 mg бупренорфин (като бупренорфин хидрохлорид).

Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 30,51 mg лактоза.

Всяка сублингвална таблетка съдържа 8 mg бупренорфин (като бупренорфин хидрохлорид).

Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 28,43 mg лактоза.

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сублингвална таблетка.

Бяла, кръгла, двойно изпъкнала, необвита таблетка със знак “→”, шампован от едната страна.

Бяла, кръгла, двойно изпъкнала, необвита таблетка със знак “2”, шампован от едната страна и знак “→”, шампован от другата страна.

Бяла, кръгла, двойно изпъкнала, необвита таблетка със знак “8”, шампован от едната страна и знак “→”, шампован от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Заместваща терапия при опиоидна зависимост като част от медицинското, социално и психологическо лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението е предназначено за възрастни и юноши над 15 год., които са съгласни да бъдат лекувани от зависимостта си.



Бупренорфин Алкалоид/Buprenorphine Alkaloid 0,4 мг – 2 мг – 8 мг, сублингвална таблетка
1.3.1.1 – Кратка характеристика на продукта

При започване на лечение с бупренорфин лекуващият лекар трябва да е информиран за частичния агонистичен профил на бупренорфин и за факта, че прилагането му може да ускори абстинентния синдром при опиоидно зависими пациенти.

При започване на лечението трябва да се има пред вид типа на опиоидната зависимост (напр. дълго- или кратковременно действащи опиоиди), времето, изтекло от последния прием на опиоид и степента на опиоидна зависимост. За да се избегне преципитиране, индукцията с бупренорфин се предприема, когато са налице обективни и ясни признаци на абстиненция.

Прилага се сублингвално. Лекарят трябва да предупреди пациента, че сублингвалният начин на приложение е единственият ефективен и безопасен прием за този лекарствен продукт. Таблетката трябва да се задържи под езика до разтварянето ѝ, което обикновено става за 5 до 10 минути.

Преди започване на терапията се препоръчва провеждане на основните тестове за определяне на чернодробната функция и документиране на статуса по отношение на вирусните хепатити. При серопозитивните за хепатит пациенти, при получаващите съпътстваща терапия (вижте точка 4.5) и/или страдащите от чернодробна дисфункция съществува риск от ускоряване на чернодробните поражения. Затова се препоръчва редовно проследяване на чернодробните функции (вижте точка 4.4).

Индукционна терапия

Първоначалната доза е от 0,8 mg до 4 mg, приложена като еднократна дневна доза.

- При опиоидно зависими, които не са имали абстинентен синдром: една доза бупренорфин таблетки, приложена сублингвално най-малко 6 часа след последния прием на опиоид или при появата на първите признаци на наркотичен глад.
- За пациенти, приемащи метадон: преди започване на терапия с бупренорфин дозата на метадон се намалява до максимум 30 mg дневно. Бупренорфин може да преципитира абстинентния синдром при пациенти, зависими към метадон.

Определяне на дозата и поддържащи дози:

Дозата бупренорфин се увеличава постепенно според клиничния ефект при отделния пациент като не бива да надвишава максимална еднократна дневна доза от 24 mg. По-нататък дозата се титрира в зависимост от преценката за клиничния и физиологичния статус на пациента.

Разпределянето на бупренорфин на дневен принцип се препоръчва за първия период от лечението. По-късно, когато пациентът се стабилизира, може да му се предоставят таблетки и за по-дълъг срок на лечение (но максимум за 7 дни или съгласно местното законодателство).

Намаляване на дозата и преустановяване на лечението:

След като се постигне задоволителен период на стабилизация дозата може постепенно да се редуцира до по-ниска поддържаща доза; когато се прецени, че е подходящо, лечението при определени пациенти може да се преустанови. Наличността на сублингвални таблетки съответно от 0,4 mg, 2 mg и 8 mg позволява постепенното намаляване на дозата. Пациентите се наблюдават и след преустановяване на лечението с бупренорфин поради вероятността от повторно връщане към зависимост.

Пациенти с нарушена чернодробна функция:

Ефектът на нарушената чернодробна функция върху фармакокинетиката на бупренорфин не е известен. Тъй като бупренорфин се метаболизира екстензивно, очаква се плазмените нива да са по-високи при пациенти с умерена и тежка чернодробна увреда.



Бупренорфин Алкалоид/Buprenorphine Alkaloid 0,4 мг – 2 мг – 8 мг, сублингвална таблетка
1.3.1.1 – Кратка характеристика на продукта

Пациенти с нарушена бъбречна функция:

Не се налага корекция на дозата на бупренорфин при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$) се налага внимание (вижте точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към бупренорфин или към някое от помощните вещества
- Деца и юноши под 15 год.
- Тежка дихателна недостатъчност
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Остър алкохолизъм или делириум тременс
- Кърмене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради липса на данни при юноши (възраст 15-18 год.) бупренорфин трябва да се прилага с внимание при тази възрастова група.

Предупреждения

Бупренорфин се препоръчва само за лечение на зависимост към опиоиди. Препоръчва се също лечението да се назначава от лекар, който е в състояние да осигури всестранно поддържане на зависимия пациент/и.

- Клиницистът трябва да отчита риска от злоупотреба или неправилна употреба (напр. интравенозно приложение) особено в началото на лечението.
- Отклоняване: отклоняването обхваща случаите, когато сублингвални таблетки бупренорфин попадат на нелегалния пазар със съдействието или на самите пациенти, или на индивиди, откраднали таблетките от пациенти или аптеки. Този начин на отклоняване може да доведе до поява на нови зависими индивиди, злоупотребяващи със сублингвалния бупренорфин като с първично наркотично средство със съпътстващия риск от предозиране, разпространение на кръвно преносими вирусни инфекции, подтискане на дишането и чернодробна увреда.
- Ускорен абстинентен синдром: при започване на лечение със сублингвални таблетки бупренорфин лекарят трябва да отчита частичния агонистичен профил на бупренорфин и възможността за ускоряване на абстиненцията при опиоид-зависими пациенти, особено ако медикаментът е приложен по-малко от 6 часа след последния прием на хероин или други кратко действащи опиоиди или ако е приложен по-малко от 24 часа след последната доза метадон. Обратно, при субоптимални дози може да се появи абстинентна симптоматика.
- Рискът от сериозни странични ефекти като предозиране или отпадане от лечебната програма е по-голям, когато пациентът е недостъжно добре покрит със сублингвален бупренорфин и подлага на самолечение абстинентните симптоми с помощта на опиоиди, алкохол или други седативно-хипнотични средства и по-специално бензодиазепини.
- Зависимост: бупренорфин е частичен агонист на мю-опиатния рецептор и хроничното приложение води до зависимост от опиоиден тип. Прекъсването на лечението може да доведе до абстинентен синдром, който може да бъде забавен.
- Подтискане на дишането: Съобщавано е за смъртни случаи в резултат на подтискане на дишането, особено когато е използван в комбинация с бензодиазепини (вижте точка 4.5) или когато бупренорфин не е прилаган в съответно предписанието.
- Хепатит, чернодробни състояния: както при клиничните изпитания, така и в пост-маркетинговите доклади за страничните ефекти е съобщавано за случаи за остър чернодробна увреда при опиоид-зависими наркомани. Спектърът на увреда



Бупренорфин Алкалоид/Buprenorphine Alkaloid 0,4 мг – 2 мг – 8 мг, сублингвална таблетка
1.3.1.1 – Кратка характеристика на продукта

варира от преходно асимптомно повишение на чернодробните трансаминази до чернодробна недостатъчност. В много случаи наличието на предхождащи аномалии в чернодробните ензими, инфекция с вирусите на хепатит В или на хепатит С, едновременната употреба на други потенциално хепатотоксични медикаменти (*аспирин, алиодарон, протеазни инхибитори, изониазид*) и продължаваща венозна злоупотреба могат да изиграят причиняваща или допринасяща роля. Тези съществени фактори трябва да се имат пред вид както преди назначаването, така и в хода на лечението със сублингвални таблетки бупренорфин. Когато се подозира чернодробна увреда и причината е неизвестна, е необходима по-нататъшна преценка. Ако се предполага, че бупренорфин е предизвикал чернодробна некроза или жълтеница, лечението с него се преустановява веднага, щом клиничното състояние на пациента позволи това. Всички пациенти трябва да се подлагат на редовни чернодробни функционални тестове през равни интервали.

- Определянето на дозата трябва да се осъществява внимателно при пациенти, използващи инхибитори на СУР3А4, тъй като тези инхибитори са в състояние да доведат до повишаване на плазмените нива на бупренорфин (вижте точка 4.5). Пациенти, използващи инхибитори на СУР3А4, могат да се лекуват с по-ниски дози.
- Този медикамент е в състояние да предизвика сънливост, която може да се усилва от други централно действащи агенти като алкохол, транквилазатори, седативни и сънотворни средства (виж точка 4.5).
- Този медикамент може да предизвика ортостатична хипотония.
- Спортистите трябва да бъдат информирани, че този медикамент може да даде позитивна реакция при „антидопингови тестове“.

Употреба в педиатрията

Няма данни за употребата при деца под 15 год; затова бупренорфин не би следвало да се употребява при деца под 15 год.

Предпазни мерки при употреба

Този продукт трябва да се използва с внимание при пациенти с:

- Астма или дихателна недостатъчност (съобщавано е за случаи на подтискане на дишането при бупренорфин);
- Бъбречна недостатъчност (20% от приетата доза се елиминира през бъбреците; затова елиминирането през бъбреците в такива случаи може да е пролонгирано);
- Чернодробна недостатъчност (чернодробният метаболизъм на бупренорфин може да е променен);
- Както при други опиоиди е необходимо внимание при пациенти с черепно-мозъчни травми, повишено интракраниално налягане, хипотония, хипертрофия на простатата или уретрална стеноза, които използват бупренорфин.

Помощно вещество:

Този медицински продукт съдържа лактоза. Пациенти с редките медицински проблеми на непоносимост към галактозата, Lapp лактазен дефицит или глюкоза-галактоза малабсорбция, не бива да приемат този медикамент.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бупренорфин не бива да се приема с алкохолни напитки или заедно с медикаменти, съдържащи алкохол. Алкохолът усилва седативния ефект на бупренорфин (вижте точка 4.7).

Необходимо е внимание, когато бупренорфин се приема заедно с:

- Бензодиазепини: Тази комбинация може да потенцира централното подтискане на дишането с риск от летален изход; затова дозата се титрира индивидуално и пациентът внимателно да се наблюдава. Трябва да се отчита и рискът от лекарствена



Бупренорфин Алкалоид/Buprenorphine Alkaloid 0,4 мг – 2 мг – 8 мг, сублингвална таблетка
1.3.1.1 – Кратка характеристика на продукта

злоупотреба (вжте точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

- Други средства, подтискащи централната нервна система; други опиоидни производни (напр. метадон, аналгетици и противокашлични средства); определени антидепресанти, седативни N1-антагонисти, барбитурати, анксиолитици, различни от бензодиазепините, невролептици, клонидин и подобни субстанции. Такава комбинация усилва подтискането на централната нервна система.
- Инхибитори на моноамин оксидазата (MAO-инхибитори): възможно агравирание на ефектите на опиоидите, изхождайки от наличния опит с морфин.
- До днес не са наблюдавани забележими взаимодействия с кокаин, най-често използваната субстанция при множествена лекарствена злоупотреба заедно с опиоиди.

Съобщавано е за предполагаемо взаимодействие между бупренорфин и фенпрокумон, водещо до пурпура.

Изследване на взаимодействието на бупренорфин с кетоназол (мощен инхибитор на CYP3A4) показва увеличена C_{max} и повърхност под кривата (AUC) на бупренорфин (приблизително 70% и 50% съответно) и в по-ниска степен на метаболита норбупренорфин. Пациентите, получаващи бупренорфин, трябва да се наблюдават отблизо и дозата бупренорфин да се намали наполовина, когато се започва лечение с кетоназол.

Въпреки че в клиничните изпитания липсват данни, употребата на други инхибитори на CYP3A4 (напр. гестоден, тролеандомицин, протеазните инхибитори на вируса на човешкия имунодефицит ритонавир, индинавир и саквинавир) също може да увеличи експозиционните нива за бупренорфин и норбупренорфин и необходимостта от подобно понижаване на дозата трябва да се има пред вид при започване на лечението.

Взаимодействието на бупренорфин с индуктори на CYP3A4 не е изследвано, затова е препоръчително пациентите, получаващи бупренорфин, да бъдат наблюдавани отблизо, ако едновременно се прилагат ензимни индуктори (напр. фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, рифампицин). Употребата на тези медикаменти може да ускори метаболизма на бупренорфин, което да доведе до необходимост от съответно увеличение на дозата на бупренорфин, особено ако пациентите се оплакват от намалена полза от приема на бупренорфин или ако е налице спешно търсене на нелегални субстанции.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Понастоящем няма достатъчно данни за оценяване на потенциалните малформативни и фетотоксични ефекти на бупренорфин, когато се прилага по време на бременност.

В края на бременността високи дози дори за кратък период могат да предизвикат подтискане на дишането на новороденото. През последния триместър на бременността хроничната употреба на бупренорфин може да стане причина за абстинентен синдром у новороденото. Бупренорфин не бива да се използва по време на бременност освен в случаите, когато клиничното състояние на жената изисква лечение с бупренорфин и ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Както е разкрито при плъхове бупренорфин има потенциал да инхибира лактацията. В допълнение, тъй като бупренорфин преминава в майчиното мляко, кърменето е противопоказано.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бупренорфин може да предизвика сънливост, особено когато е взет заедно с алкохол или подтискащи централната нервна система медикаменти. Затова пациентите трябва да бъдат предупредявани да не шофират и да не работят с машини (вижте точка 4.5).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Появата на странични ефекти зависи от прага на толерантност на пациента, който при наркомани е по-висок в сравнение с останалото население.

Следната конвенция за честотата е използвана при оценката на нежеланите ефекти: Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ до $\leq 1/1,000$); много редки ($\leq 1/10,000$), неизвестно (не може да се прецени от наличните данни).

Нарушения на имунната система	Много редки:	Анафилактичен шок, ангионевротичен едем (едем на Квинке), бронхоспазъм
Психични нарушения	Чести:	Тревожност, нервност
	Нечести	Халюцинации
Нарушения на нервната система	Много чести:	Безсъние
	Чести:	Замаяност, сънливост, главоболне
Нарушения на очите	Чести:	Разстройство на слъзоотделянето
Сърдечни нарушения	Чести:	Аномалии в електрокардиограмата (продължаване на QT)
Съдови нарушения	Чести:	Синкоп, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести:	Ринорея
	Нечести	Подтискане на дишането
Стомашно-чревни нарушения	Чести:	Запек, диария, гадене, повръщане, болки в корема
Хепатобилиарни нарушения	Нечести:	Чернодробна некроза, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести:	Изпотяване
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести:	Астения, абстинентен синдром
	Чести:	Болка в гърба, втрисане

При неправилна употреба интравенозно е съобщавано за случаи на реакции на мястото на приложение, понякога септични и потенциално сериозен остър хепатит (вижте т. 4.4).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране се започват общи поддържащи мерки, които включват наблюдение отблизо на дихателния и сърдечния статус на пациента. Основният симптом, налагащ интервенция, е подтиснатото дишане, което може да доведе до респираторен арест и смърт. Ако пациентът повръща, трябва да се вземат мерки срещу възможна аспирация на повърнати материни.

Лечение: Симптоматично лечение на подтиснатото дишане съгласно стандартната схема за интензивни мерки. Трябва да се осигурят свободни дихателни пътища и асистирана или контролирана вентилация. Пациентът трябва да бъде транспортиран до място, където са налични всички реанимационни условия. Препоръчително е използването на опиоиден антагонист (напр. налоксон), независимо от скромния ефект, който би имал за възстановяване на дихателната функция при бупренорфин. Когато се преценява продължителността на лечебните мерки за овладяване на предозиране, трябва да се отчита дълготрайното действие на бупренорфин.



5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при опиоидна зависимост.
АТС код: N07 BC01

Бупренорфин е парциален опиоиден агонист/антагонист, който се прикрепва към μ (мю) и κ (капа) рецепторите в мозъка. Неговата активност при поддържащото опиоидно лечение се дължи на бавно разпадащата се връзка с μ -рецепторите, което минимализира нуждата на пристрастения пациент от лекарство за продължителен период от време.

В хода на клинични фармакологични проучвания при опиятно зависими субекти бупренорфин е показал силно изразен ефект върху редица параметри, включващи позитивно настроение, „добър ефект“ и респираторно подтискане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорален прием бупренорфин претърпява биотрансформация през първата фаза под формата на азотдеалкилиране в черния дроб и на глюкуроконюгация в тънкото черво. Затова перорално приложение на това лекарство не е подходящо.

Пикови плазмени концентрации се постигат 90 минути след сублингвално приложение като отношението максимална доза-концентрация е линейно между 2 mg и 16 mg.

Разпределение

Абсорбцията на бупренорфин е последвана от бърза фаза на разпределение и полуживот от 2 до 5 часа.

Метаболизъм и елиминация

Бупренорфин се метаболизира оксидативно чрез 14-N-деалкилиране до N-деалкил-бупренорфин (известен още като норбупренорфин) от цитохром P450 CYP3A4 и чрез глюкуроконюгация на родителската молекула и на деалкилирания метаболит. Норбупренорфин е μ (мю) агонист със слаба същинска активност.

Елиминацията на бупренорфин е би- или триекспоненциална с продължителна терминална фаза на елиминация от 20 до 25 часа, дължаща се частично на реабсорбцията на бупренорфин след чревната хидролиза на конюгираното производно и частично на силно липофилната природа на молекулата.

Бупренорфин се елиминира основно чрез фецеса чрез билиарна екскреция на глюкуроконюгираните метаболити (80%). Останалото се екскретира през урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на бупренорфин е определена за мишки и плъхове при перорално и парентерално приложение. Средните летални дози (LD_{50}) за мишки са 26, 94 и 261 mg/kg при съответно интравенозно, интраперитонеално и перорално приложение. Стойностите на LD_{50} за плъхове са 35, 243 и 600 mg/kg при съответно интравенозно, интраперитонеално и перорално приложение.

При непрекъснато подкожно прилагане на кучета, порода бигъл, в продължение на един месец, при перорално приложение на резус маймуни в продължение на един месец и при интрамускулно приложение за шест месеца на плъхове и на маймуни павиани бупренорфин показва забележително ниска тъканна и биохимична токсичност.



Бупренорфин Алкалоид/Buprenorphine Alkaloid 0,4 мг – 2 мг – 8 мг, сублингвална таблетка
1.3.1.1 – Кратка характеристика на продукта

От тератологичните изследвания в плъхове и зайци е заключено, че бупренорфин не е ембриотоскичен или тератогенен и не оказва никакъв значим ефект върху отбиването. Не са наблюдавани странични ефекти върху фертилността или общо върху репродуктивната функция при плъхове, въпреки че при най-високата интрамускулна доза (5mg/kg дневно) майките са имали затруднения в хода на раждането и е наблюдавана висока неонатална смъртност.

Изследвания в плъхове и зайци са установили наличие на фетотоксичност, включително пост-имплантационна загуба. В допълнение пероралното приложение на високи дози на майките по време на бременността и лактацията е довело до слабо забавяне в развитието на някои неврологични функции (рефлекс за заемане на правилната позиция и старт-рефлекс) при новородените плъхчета.

Минимална до умерена хиперплазия на жлъчния канал и свързана с това перибилиарна фиброза е наблюдавана при кучета след 52 седмично перорално приложение на доза от 75mg/kg дневно.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Манитол
Царевично нишесте
Лимонена киселина, безводна
Натриев нитрат
Повидон
Магнезиев стеарат
Талк
Силициев диоксид, колоиден, безводен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

[0,4 mg] Не съхранявайте при температура, надвишаваща 25°C. Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от светлина и влага.

[2 mg и 8 mg] Този медицински продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Опаковки с PVC/алуминиеви блистери.

Опаковките съдържат 7, 28, 70 сублингвални таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALKALOID d.o.o. Ljubljana
Celovska 40a
1000 Ljubljana
Р. Словения

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

