

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15517/29.12.08	
302/08.08.08	<i>[Signature]</i>

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Subutex®  
Субутекс® 8 mg сублингвални таблетки

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Buprenorphine hydrochloride, еквивалентен на buprenorphine основа: 8 mg.  
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Сублингвални таблетки.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

Субституиращо лечение при силно изразена зависимост към опиоидни лекарствени продукти, в рамките на пълноценна терапевтична програма за мониториране, включваща медицинско, социално и психологическо лечение.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Лечението е предназначено за приложение при възрастни и деца над 15 години, които са изразили съгласие да се лекуват за пристрастеност към наркотици.

При започване на лечение с buprenorphine, лекарят трябва да има предвид частичния агонистичен профил на молекулата към  $\mu$ -опиоидните рецептори, което може да ускори абстинентния синдром при пациенти с опиоидна зависимост.

Резултатите от лечението зависят от предписаната доза, както и от терапевтичните, психологични, социални и образователни мерки, взети при мониторирането на пациента.

Приложението е сублингвално: Лекарите трябва да предупредят пациентите си, че сублингвалният път на приемане е единственият ефективен и добре-понасян път на въвеждане на лекарствения продукт. Таблетката трябва да се държи под езика до пълното разтваряне, което обикновено става за 5 до 10 минути.

**Започване на лечението:** първоначалната доза е от 0.8 до 4 mg, приети в еднократен дневен прием.

- за опиоид-зависими наркомани които не са преминали през абстинентен синдром: при започване на лечението, общата дневна доза buprenorphine трябва да се приеме не по-рано от 4 часа след последният прием на наркотик или когато се появят първите абстинентни симптоми.
- За пациенти на метадонова терапия: преди започване на терапията с buprenorphine, дозата на метадона трябва да се намали до не повече от 30mg/ден; въпреки това прилагането на buprenorphine може да ускори появата на абстинентен синдром.

**Адаптиране на дозата и поддържаща доза:** дозата трябва да се повишава постепенно съобразно нуждите на пациента; максималната дневна доза не трябва да превишава 16 mg. Дозата се титрира на база преоценка на клиничния статус и цялостната стратегия при лечение на пациента. Препоръчва се предоставянето на



необходимата доза да се дава на пациента ден за ден при започване на лечението. След стабилизиране на пациента може да му бъде отпускана доза за неколкодневно лечение. Въпреки това се препоръчва общото количество на отпусканото лекарство да не надвишава терапевтичната доза за 7-дневно лечение.

**Намаляване на дозата и прекратяване на лечението:** след постигане на задоволително дълъг период на стабилизация, при съгласие на пациента дозата на buprenorphine може да бъде постепенно намалявана; в някои благоприятни случаи лечението може да бъде преустановено. Наличието на сублингвални таблетки с концентрация на buprenorphine от 0.4, 2 и 8 mg позволява постепенното низходящо титриране на дозата. След преустановяване на терапията с buprenorphine пациентите трябва да се мониторира поради риск от рецидив.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества;
- Възраст под 15 години;
- Тежка дихателна недостатъчност
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Остър алкохолизъм или *delirium tremens*

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този лекарствен продукт се препоръчва само за лечение на сериозна опиоидна зависимост.

Препоръчва се лечението да се назначава от медицински специалист, който има пълноценен терапевтичен подход и опит в лечението на наркомани (Виж "Приложение II").

Поради риск от злоупотреба, особено по венозен път, както и поради необходимостта от адаптиране на дозата, предписваното количество от продукта трябва да покрива терапевтичните нужди само за кратък период, особено в началото на лечението. При възможност предоставянето на медикамента на пациентите да става под контрол или на малки дози, за да се осигури максимално придържане към схемата на лечение.

Преустановяването на лечението може да доведе до абстинентен синдром, който да се появи по-късно във времето.

**Респираторно потискане:** докладвани са отделни случаи на смърт поради респираторно потискане, особено при едновременен прием на бензодиазепини (виж 4.5) или при злоупотреба с buprenorphine.

**Хепатит и хепатитни прояви:** докладвани са сериозни случаи на остро чернодробно увреждане при злоупотреба с лекарствения продукт, особено по интравенозен път. Тези чернодробни увреждания се наблюдават предимно при високи дози и най-вероятно се дължат на митохондриална токсичност. Съществуващото от преди или придобито митохондриално увреждане (поради генетично заболяване, вирусни инфекции, особено хроничен хепатит С, злоупотреба с алкохол, анорексия, асоциирани митохондриални токсини, напр. аспирин, изониазид, валпроат, амиодарон, антиретровирусни нуклеозидни аналози...) може да благоприятства развитието на такива чернодробни увреждания. Подобни съпътстващи фактори трябва да се имат предвид при предписването на Subutex и по време на мониторирането на лечението. При съмнение за чернодробно увреждане се изисква по-нататъшна задълбочена биологична и етиологична оценка. На базата на физикалната находка, приемът на лекарството може да се преустанови внимателно, за да се предотврати настъпването на абстинентен синдром или възстановяване на пристрастяването. При преценка за продължаване на лечението, чернодробната функция трябва да се следи редовно.



Ако този лекарствен продукт бъде приложен при наркомани по-рано от 4 часа след последният прием на наркотик, това може да доведе до настъпване на абстинентен синдром (виж т. 4.2).

Както и при други опиоидни препарати, прилагането на buprenorphine трябва да става с повишено внимание при пациенти с:

- травми на главата и повишено интракраниално налягане;
- хипотензия;
- хипертрофия на простата и уретрална стеноза;

Тъй като buprenorphine представлява опиоид, прилагането му може да смекчи болката като симптом на заболяване.

Този лекарствен продукт може да причини сънливост, която се обостря от други централно-действащи агенти като: алкохол, транквиланти, седативи, хипнотици (виж 4.5).

Приемът на този медикамент може да доведе до ортостатична хипотензия.

Проучванията върху животни, както и клиничният опит показват, че приемът на buprenorphine може да доведе до пристрастяване, но в много по-малка степен отколкото към морфина. Затова е важно да се съблюдават инструкциите за започване на лечението, адаптирането на дозата и мониторирането на пациента (виж точка 4.2)

За сведение на спортистите: приемът на този медикамент може да доведе до положителна реакция на “анти-допинг” тест.

Лекарството трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с:

- астма или респираторна недостатъчност (докладвани са някои случаи на респираторно потискане с buprenorphine),
- бъбречна недостатъчност (20% от приложената доза се елиминира по бъбречен път; следователно бъбречното елиминиране може да се удължи),
- чернодробна недостатъчност (може да се промени чернодробния метаболизъм на buprenorphine).

Тъй като инхибиторите на CYP3A4 (виж точка 4.5) могат да повишат концентрациите на buprenorphine, при пациентите, които вече са приемали инхибитори на CYP3A4, дозата на buprenorphine трябва да се титрира внимателно, тъй като при тази група пациенти и по-ниска доза може да бъде ефективна.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

**Комбинации, които не се препоръчват:**

- **Алкохол:** алкохолът повишава седативния ефект на buprenorphine, поради което шофирането и работата с машини могат да станат опасни.

Да се избягва приемът на buprenorphine с алкохол или други лекарства, съдържащи алкохол.

**Комбинации, които трябва да се прилагат с повишено внимание:**

- **Комбинирането с бензодиазепини** може да доведе до летален изход, поради респираторно потискане от централен характер. Следователно дозите трябва да се намалят до минимум и подобно комбиниране да се избягва, ако съществува риск от злоупотреба (виж точка 4.4).
- **Други средства, потискащи ЦНС:** други опиоидни деривати (аналгетици и антитусивни лекарствени продукти), някои антидепресанти, седращи антагонисти на N1-рецепторите, барбитурати, бензодиазепини, други анксиолитици освен бензодиазепините, невролептици, клонидин и свързани вещества: Тези комбинации повишават потискането на централната нервна система. Пониженото ниво на внимание може да направи шофирането и работата с машини рисковано.



- **MAO инхибитори** (инхибитори на моно-аминооксидазата): Възможно е усиляване на ефектите на опиоидните вещества, на базата на опита, натрупан с морфин.
- **Инхибитори на CYP3A4:** Проучването върху съвместното приложение на buprenorphine и кетоконазол (моцнен инхибитор на CYP3A4) показва, че в този случай е налице повишение на  $C_{max}$  и AUC на buprenorphine (съответно около 70% и 50%) и в по-малка степен на norbuprenorphine. Пациентите, приемащи Subutex трябва да се наблюдават много внимателно, и при нужда дозата да се намали, ако лекарството се прилага в комбинация с CYP3A4-инхибитори (т.е. протеазни инхибитори като ритонавир, нелфинавир, индинавир или противогъбични азоли като кетоконазол или итраконазол).
- **CYP3A4 индуктори:** Взаимодействието на buprenorphine с индуктори на CYP3A4 не е проучено, поради което се препоръчва пациентите, приемащи Subutex да бъдат следени внимателно, ако се прилагат и индуктори (т.е. фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, рифампицин).  
До момента не е отчетено значимо взаимодействие при комбинирано прилагане на buprenorphine с кокаин, продукът, който най-често се използва от наркомани с мулти-опиоидна зависимост.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност

Наличните ограничени данни за експозиция през първото тримесечие от бременността не показват увеличаване на риска от малформации при употреба на buprenorphine. Buprenorphine може да се предписва по време на бременност на базата на очакваното съотношение риск/полза за майката и новороденото. Все пак, може да се наложи титриране на дозата за поддържане на терапевтичната ефикасност на лечението. Редовният прием на buprenorphine от майката през последните 3 месеца от бременността, независимо от дозата, може да доведе до синдром на абстиненция при новороденото. Освен това, приемът на buprenorphine във високи дози в края на бременността, дори за кратък период на лечение, може да причини респираторно потискане у новороденото.

Ако в края на бременността са приемани инцидентно високи дози или е налице хронична употреба, трябва да се има предвид обстоен преглед на новороденото с оглед намаляване на риска от респираторно потискане или поява на абстинентен синдром.

##### Кърмене

Понеже buprenorphine и неговите метаболити преминават в кърмата и поради липсата на клинични данни, като предпазна мярка е препоръчително да се избягва кърменето, когато майката е подложена на лечение с buprenorphine.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Subutex може да причини сънливост, особено ако се приема с алкохол или лекарства, потискащи ЦНС. Следователно се препоръчва внимателното му прилагане при шофиране или работа с машини. (виж точка 4.5).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Началото на появата на нежелани лекарствени реакции зависи от прага на поносимост на пациента, който е по-висок сред наркоманите, отколкото при останалите хора.

В таблица 1 са показани нежеланите събития, за които се съобщава по време на клинични проучвания.



<p><b>Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението, докладвани от пациенти, лекувани с buprenorphine по брой хора и честота</b>  n=1 770  <i>Много чести (&gt;1/10);чести (&gt;1/100 до &lt;1/10);  нечести (&gt;1/1 000,до &lt;1/100); редки (&gt;1/10 000 до &lt;1/1 000)  много редки (&lt; 1/10,000); включително съобщения за изолирани случаи (CIOMS III)</i></p>	
<b>Психиатрични нарушения</b>	
редки	халюцинации
<b>Нарушения на нервната система</b>	
чести	безсъние, главоболие, припадъци, виене на свят
<b>Съдови нарушения</b>	
чести	Ортостатична хипотензия
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
редки	Респираторно потискане (виж точка 4.4 и 4.5)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
чести	Запек, гадене, повръщане
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
чести	астения, сънливост, потене

Други нежелани реакции, докладвани в пост-маркетинговия период:

- **Нарушения на имунната система:**

Реакции на свръхчувствителност като обрив, уртикария, сърбеж, бронхоспазъм, ангионевротичен едем, анафилактичен шок

- **Хепато-билиарни нарушения (виж точка 4.4):**

При нормални условия на употреба : редки покачвания на трансаминазите и хепатит с жълтеница, които обикновено са били лекувани благоприятно.

В случай на IV степен на злоупотреба: потенциално сериозен остър хепатит

- **Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

В случай на IV степен на злоупотреба: локални реакции, понякога септични

При пациенти със сериозна зависимост, първоначалният прием на buprenorphine може да доведе до възникване на абстинентен ефект, подобен на този при приема на налоксон.

#### 4.9 Предозиране

Buprenorphine показва теоретичен много широк диапазон на безопасност поради частично опиоид-агонистичното си действие.



В случай на случайно предозиране, трябва да се приложат общи поддържащи мерки, включващи строго мониториране на респираторния и сърдечен статус на пациента. Главният симптом, който изисква интервенция, е респираторното потискане, което може да доведе до респираторен арест и смърт. Ако пациентът повръща, трябва да се вземат мерки срещу аспирация на повърнатата материя.

Лечение: Симптоматично лечение на респираторното потискане и прилагане на стандартни мерки за спешна помощ. При нужда се прочистват дихателните пътища или се прилага асистирано или контролирано вентилиране. Пациентът трябва да се премести в среда с налична апаратура за пълна ресусцитация. Препоръчително е прилагането на опиев антагонист (напр. налоксон), въпреки скромния ефект, който той би могъл да има за обратното развитие на респираторните симптоми на buprenorphine; buprenorphine е здраво свързан с морфиновите рецептори.

Ако се прилага опиев антагонист (напр. налоксон), трябва да се има предвид дългата продължителност на действие на лекарството.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствени продукти, прилагани при опиоидна зависимост  
АТС код: N07BC01

Buprenorphine е опиоиден агонист/антагонист, който се свързва с  $\mu$ - и  $\kappa$ -рецептори в мозъка. Активността му за поддържащо лечение при опиоидна зависимост се отдава на бавно-обратимата връзка с  $\mu$ -рецептора, което в дългосрочен аспект може да намали необходимостта на пристрастените пациенти от прием на наркотик.

Поради частичното си опиоид-агонистично действие, buprenorphine има широк диапазон на безопасност, което ограничава неговите потискащи ефекти, особено върху сърдечната и дихателната функция.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция:

При перорален прием, buprenorphine претърпява first-pass метаболизъм с N-деалкилиране и глюкуроконюгация в тънките черва и черния дроб. Поради това пероралното приложение на лекарствения продукт не е подходящо.

При сублингвален прием, абсолютната бионаличност на таблетките buprenorphine не е добре известна, но се оценява между 15 и 30%. Пиковите плазмени концентрации се достигат 90 минути след сублингвалното приложение, взаимоотношението доза-концентрация е линейно за дози от 2 до 16 mg.

#### Разпределение:

Абсорбцията на buprenorphine е последвана от бърза фаза на разпределение. Периодът на полуживот е от 2 до 5 часа.

#### Метаболизъм и елиминиране:

Buprenorphine се метаболизира от 14-N-деалкилиране и глюкуроконюгация на изходната молекула и деалкилирания метаболит. Клиничните данни потвърждават, че CYP3A4 е отговорен за N-деалкилирането на buprenorphine. N-dealkybuprenorphine е  $\mu$ -агонист със слаба вътрешна активност.

Елиминирането на buprenorphine е би- и три-експоненциално, с дълга терминална елиминационна фаза от 20 до 25 часа, частично поради реабсорбция на buprenorphine след интестинална хидролиза на конюгирания дериват и частично поради високата липофилна природа на молекулата.

Buprenorphine се елиминира основно във фецеса чрез билиарна екскреция на глюкуроконюгираните метаболити (80%), а останалата част – чрез урината.



### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Хроничната токсичност е проучвана сред 4 вида (гризачи и не-гризачи) при 4 различни пътя на въвеждане, при което не се установяват клинично значими резултати. При едно проучване върху перорално приложение при кучета за една година, чернодробна токсичност се наблюдава при много висока доза – 75mg/kg.

Проучванията върху тератогеността, проведени при плъхове и зайци, позволяват да се заключи, че buprenorphine не е нито ембриотоксичен, нито тератогенен. При плъхове не се докладва неблагоприятен ефект върху плодовитостта, но при интра-мускулно или перорално приложение на препаратата сред представители на този вид се наблюдава висока пери- и постнатална смъртност, поради затруднена родова дейност и проблеми с лактацията.

При провеждането на стандартни тестове не беше намерено доказателство за генотоксичност на лекарствения продукт.

Проучванията за карценогенност при мишки и плъхове показват, че не съществува разлика в честотата на възникване на различни видове тумори между контролните групи животни и групите, третирани с buprenorphine. При проучване, проведено върху мишки с прилагане на фармакологични дози, се наблюдава атрофия и тубуларна минерализация на тестисите на третираните експериментални животни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Monohydrated lactose, mannitol, maize starch, povidone excipient K30, citric acid, sodium citrate and magnesium stearate

### 6.2. Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3. Срок на годност

12 месеца.

### 6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка на сухо място.

### 6.5. Данни за опаковката

7 таблетки в блистер от PVC/PVdC/алуминий.

28 таблетки в блистер от PVC/PVdC/алуминий.

Възможно е не всички видове опаковки да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6. Инструкции за употреба

Няма специални изисквания.



**7. Име и адрес на производителя**

Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd  
Dansom Lane, Hull  
North Humberside  
HU8 - 7DS  
United Kingdom

**8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Schering-Plough Europe  
73, Rue de Stalle,  
B-1180 Brussels  
Belgium

**9. Дата на първо разрешение за употреба**

31 юли 1995 Франция

**10. Дата на последна редакция на текста**

