ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НОПАІН-Н

(NOPAIN-N)

Склад:

діюча речовина: налбуфіну гідрохлорид;

1 мл розчину містить налбуфіну гідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: натрію цитрат, лимонна кислота моногідрат, натрію хлорид, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або майже безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Анальгетики. Опіоїди. Похідні морфінану.

Код АТХ N02A F02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Налбуфіну гідрохлорид є сильнодіючим анальгетиком. Його знеболювальна сила по суті, еквівалентна силі морфіну в перерахунку на міліграми. Дослідження рецепторів показують, що налбуфіну гідрохлорид зв’язується з μ(мю)-, δ(дельта)-, к(каппа)-рецепторами, але не з σ(сигма)-рецепторами. Налбуфіну гідрохлорид є агоністом каппа-рецепторів і антагоністом мю-рецепторів.

Налбуфіну гідрохлорид може викликати такий самий ступінь пригнічення дихання, як і еквівалентна знеболювальна доза морфіну. Однак ін’єкція налбуфіну гідрохлориду має ефект «стелі», тобто збільшення дози понад 30 мг не призводить до подальшого пригнічення дихання за відсутності інших препаратів, активних щодо центральної нервової системи (ЦНС), що впливають на дихання.

Налбуфіну гідрохлорид сам по собі має потужну опіоїдну антагоністичну активність у дозах, що дорівнюють або нижчі за його знеболювальну дозу. Опіоїдна антагоністична активність

налбуфіну гідрохлориду на чверть вища, ніж у налорфіну, і в 10 разів — ніж у пентазоцину.

У разі застосування після або одночасно з μ-агоністами опіоїдних аналгетиків (наприклад з морфіном, оксиморфоном, фентанілом) налбуфіну гідрохлорид може частково змінити або блокувати індуковане опіоїдами пригнічення дихання, спричинене μ-агоністом анальгетиків. Ін'єкції налбуфіну гідрохлориду можуть прискорити синдром відміни у пацієнтів, залежних від опіоїдних препаратів. Ін'єкції налбуфіну гідрохлориду слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які регулярно отримують μ-опіоїдні анальгетики.

Вплив на ендокринну систему

Хронічне вживання опіоїдів може впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь, що призводить до дефіциту андрогенів, який може проявлятися у вигляді низького лібідо, імпотенції, еректильної дисфункції, аменореї або безпліддя. Причинова роль опіоїдів у клінічному синдромі гіпогонадизму невідома, оскільки різні медичні, фізичні, життєві та психологічні стресові фактори, які можуть впливати на рівень гормонів статевих залоз, не мали адекватного контролю в дослідженнях, проведених на сьогоднішній день.

Фармакокінетика

Дія налбуфіну гідрохлориду починається через 2–3 хвилини після внутрішньовенного введення і менш ніж через 15 хвилин після підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Період напіввиведення налбуфіну з плазми крові становить 5 годин, а в клінічних дослідженнях тривалість знеболювальної активності становила від 3 до 6 годин.

Клінічні характеристики

Показання.

Лікарський засіб Нопаін-Н показаний для лікування болю достатньо сильної інтенсивності, який потребує застосування опіоїдних аналгетиків і для якого альтернативні методи лікування не є адекватними. Нопаін-Н також можна використовувати як додатковий засіб до збалансованої анестезії, для перед- та післяопераційної анальгезії, а також в акушерстві для знеболення під час переймів та пологів.

Застереження

Через ризик звикання, зловживання та неправильного застосування опіоїдів, навіть у рекомендованих дозах, лікарський засіб Нопаін-Н слід застосовувати пацієнтам, для яких альтернативні методи лікування (наприклад, неопіоїдні анальгетики):

– не забезпечують адекватне знеболення або очікується, що вони не забезпечуватимуть адекватне знеболення;

– непереносні або очікується їх непереносність.

Протипоказання.

Лікарський засіб протипоказаний для застосування пацієнтам із:

– вираженим пригніченням дихання;

– гострою або тяжкою бронхіальною астмою за відсутності моніторингу або за відсутності реанімаційного обладнання;

– відомою або підозрюваною кишковою непрохідністю, у тому числі з паралітичною кишковою непрохідністю;

– підвищеною чутливістю до налбуфіну гідрохлориду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Бензодіазепіни та інші препарати, що пригнічують ЦНС

Хоча налбуфіну гідрохлорид для ін’єкцій блокує дію опіоїдів, існують дані, що у пацієнтів без залежності від опіоїдів він не буде блокувати дію опіоїдних анальгетиків, введених безпосередньо перед, одночасно або одразу після ін’єкції налбуфіну гідрохлориду. Тому через адитивні фармакологічні ефекти слід уникати одночасного застосування інших опіоїдних аналгетиків, бензодіазепінів або інших препаратів, що пригнічують ЦНС, таких як алкоголь, інші седативні/снодійні засоби, анксіолітики, транквілізатори, міорелаксанти, загальні анестетики, антипсихотичні препарати та інші опіоїди, оскільки збільшується ризик пригнічення дихання, глибокої седації, коми та смерті. Мають бути в наявності вказані препарати для супутнього застосування пацієнтам, для яких альтернативні методи лікування є недостатніми. Потрібно обмежити дози та тривалість лікування до мінімально необхідних і уважно спостерігати за пацієнтами щодо виникнення ознак пригнічення дихання та седації.

Серотонінергічні препарати

Одночасне застосування опіоїдів з іншими лікарськими засобами, що впливають на серотонінергічну нейромедіаторну систему, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (СІЗЗСН), трициклічні антидепресанти (ТЦА), триптани, антагоністи рецепторів 5-НТ3, препарати, що впливають на серотонінову нейромедіаторну систему (наприклад, міртазапін, тразодон, трамадол), та інгібітори моноаміноксидази (МАО) (для лікування психічних розладів, а також інші, такі як лінезолід та метиленовий синій, який вводиться внутрішньовенно), призводило до розвитку серотонінового синдрому (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо одночасне застосування є виправданим, слід уважно спостерігати за пацієнтами, особливо на початку лікування та під час корекції дози. У разі підозри на серотоніновий синдром ін’єкцію налбуфіну гідрохлориду слід припинити.

Інгібітори моноаміноксидази (МАО)

Взаємодія інгібіторів моноаміноксидази (наприклад, фенелзин, транілципромін, лінезолід) з опіоїдами може проявлятися у вигляді серотонінового синдрому або опіоїдної токсичності (наприклад, пригнічення дихання, кома).

Застосування лікарського засобу Нопаін-Н не рекомендовано для пацієнтів, які приймають інгібітори МАО, а також протягом 14 днів після припинення їх застосування.

Якщо необхідно терміново ввести опіоїд, слід застосовувати тестові дози з частим титруванням невеликих доз для зняття болю, ретельно контролюючи артеріальний тиск, а також ознаки та симптоми пригнічення ЦНС та дихання.

Особливості застосування

Загрозливе для життя пригнічення дихання

Повідомлялося про випадки серйозного, небезпечного для життя та навіть смертельного пригнічення дихання, що було пов'язане із прийомом опіоїдів, навіть якщо вони застосовувалися відповідно до рекомендацій. Якщо його вчасно не розпізнати та не лікувати, пригнічення дихання може призвести до зупинки дихання та смерті. Лікування пригнічення дихання може включати ретельний нагляд та застосування антагоністів опіоїдів, залежно від клінічного стану пацієнта (див. розділ «Передозування»).

Затримка вуглекислого газу (CO_2), спричинена пригніченням дихання через прийом опіоїдів, може посилити їхню седативну дію. Хоча серйозна, небезпечна для життя та смертельна затримка дихання може виникнути в будь-який момент під час прийому ін'єкційного налбуфіну гідрохлориду, найбільший ризик існує на початку лікування та після збільшення дози. За пацієнтами слід уважно спостерігати на предмет виникнення пригнічення дихання, особливо протягом перших 24–72 годин після початку лікування та після збільшення дози ін'єкційного налбуфіну гідрохлориду.

Суттєве значення для зниження ризику пригнічення дихання мають належне дозування та титрування ін'єкційного налбуфіну гідрохлориду. Перевищення дози налбуфіну гідрохлориду при переведенні пацієнтів з іншого опіоїдного засобу може призвести до смертельного передозування під час введення першої дози.

Одночасне застосування з бензодіазепінами та іншими препаратами, що пригнічують ЦНС

Глибока седація, пригнічення дихання, кома та смерть можуть бути результатом одночасного застосування ін'єкційного налбуфіну гідрохлориду з бензодіазепінами або іншими препаратами, що пригнічують ЦНС (наприклад, небензодіазепіновими седативними/снодійними засобами, анксіолітиками, транквілізаторами, м'язовими релаксантами, загальними анестетиками, антипсихотичними засобами, іншими опіоїдами, алкоголем). Через вказані ризики одночасне застосування цих препаратів призначають пацієнтам, для яких альтернативні методи лікування не підходять.

Обсерваційні дослідження показали, що одночасне застосування опіоїдних анальгетиків і бензодіазепінів підвищує ризик смерті, пов'язаної з прийомом препаратів, у порівнянні із застосуванням лише опіоїдних анальгетиків. Через схожі фармакологічні властивості подібний ризик очікується і при одночасному застосуванні інших препаратів, що пригнічують ЦНС, з опіоїдними анальгетиками.

Якщо було прийнято рішення призначити бензодіазепіни або інші препарати, що пригнічують ЦНС, одночасно з опіоїдним анальгетиком, слід призначати найменші ефективні дози та мінімальну тривалість одночасного застосування. Пацієнтам, які вже отримують опіоїдний анальгетик, призначають нижчу початкову дозу бензодіазепінів або інших препаратів, що пригнічують ЦНС, ніж вказано за відсутності опіоїду, і титрують залежно від клінічної реакції. Якщо пацієнт, який вже приймає бензодіазепін або інший пригнічувач ЦНС, розпочинає прийом опіоїдного анальгетика, призначають меншу початкову дозу опіоїдного анальгетика та титрують залежно від клінічної реакції. За пацієнтами треба уважно спостерігати на предмет появи ознак і симптомів пригнічення дихання та седації.

У випадку застосування ін'єкційного налбуфіну гідрохлориду разом з бензодіазепінами або іншими препаратами, що пригнічують ЦНС (в тому числі алкоголь та заборонені наркотичні речовини), як самих пацієнтів, так і осіб, які доглядають за ними, слід поінформувати щодо ризику пригнічення дихання та седації. Пацієнтам не рекомендується керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами, доки не буде визначено наслідки одночасного застосування лікарського засобу разом бензодіазепінами чи іншими препаратами, що пригнічують ЦНС. Потрібно обстежити пацієнтів на предмет розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, включаючи зловживання та неправильне вживання опіоїдів, і попередити їх про ризик передозування та смерті, пов'язаних із застосуванням додаткових препаратів, що пригнічують ЦНС, включаючи алкоголь та заборонені наркотичні речовини.

Загрозливе для життя пригнічення дихання у пацієнтів із хронічним захворюванням легень або у літніх, кахектичних чи ослаблених пацієнтів

Застосування налбуфіну гідрохлориду пацієнтам із гострою або тяжкою бронхіальною астмою за відсутності відповідного спостереження чи реанімаційного обладнання протипоказано.

Пацієнти з хронічним захворюванням легень

Пацієнти, які отримують ін'єкційний налбуфіну гідрохлорид і які мають серйозне хронічне обструктивне захворювання легень або легеневе серце, а також пацієнти із суттєво зниженим дихальним резервом, гіпоксією, гіперкапнією чи пригніченням дихання в анамнезі мають підвищений ризик пригнічення дихання, включаючи апное, навіть якщо застосовуються рекомендовані дози.

Літні, кахектичні або ослаблені пацієнти

Небезпечне для життя пригнічення дихання частіше виникає у літніх, кахектичних або ослаблених пацієнтів, оскільки у них можуть бути змінені фармакокінетика чи кліренс порівняно з молодшими та здоровішими пацієнтами. Таким пацієнтам потрібен ретельний нагляд, особливо під час початку введення та титрування ін'єкції налбуфіну гідрохлориду та при одночасному ін'єкційному введенні з іншими препаратами, які пригнічують дихання. Як альтернативу для цих пацієнтів розглядають можливість використання неопіоїдних анальгетиків.

Надниркovозалозна недостатність

Повідомлялося про випадки надниркovозалозної недостатності при застосуванні опіоїдів, частіше після прийому протягом більше ніж 1 місяць. Надниркovозалозна недостатність може проявлятися неспецифічними симптоми та ознаками, включаючи нудоту, блювання, анорексію, втомлюваність, слабкість, запаморочення та низький артеріальний тиск. У разі підозри на надниркovозалозну недостатність необхідно якнайшвидше встановити діагноз. Якщо все-таки

було діагностовано надниркovозалозну недостатність, слід призначити фізіологічно замісні дози кортикостероїдів та припинити застосування опіоїдів для відновлення функції надниркових залоз. Лікування кортикостероїдами необхідно продовжувати, допоки не відновиться функція надниркових залоз. Можна спробувати інші опіоїди, оскільки відомо про деякі випадки використання інших опіоїдів без рецидиву надниркovозалозної недостатності. Наявна інформація не вказує на те, що якісь конкретні опіоїди вірогідно пов'язані з виникненням надниркovозалозної недостатності.

Застосування пацієнтам із підвищеним внутрішньочерепним тиском та черепно-мозковою травмою

Можливі ефекти від пригнічення дихання та здатність анальгетиків підвищувати тиск внутрішньочерепної рідини (внаслідок розширення судин після затримки CO_2) можуть суттєво зрости за наявності травми голови, внутрішньочерепних уражень та підвищеного внутрішньочерепного тиску в анамнезі. Крім того, сильнодіючі анальгетики можуть викликати ефекти, які, в свою чергу, можуть маскувати симптоматику у пацієнтів із травмами голови. Тому ін'єкційний налбуфіну гідрохлорид за вказаних обставин можна застосовувати лише у разі критичної необхідності і з особливою обережністю.

Залежність, зловживання та неправильне застосування

Зловживання

Налбуфін має потенціал для зловживання, неналежного застосування, звикання та незаконного використання.

За усіма пацієнтами, які отримують опіоїди, слід встановити ретельне спостереження щодо ознак зловживання та залежності, оскільки застосування опіоїдних анальгетиків пов'язане з ризиком розвитку залежності, навіть при належному медичному застосуванні.

Налбуфін, як і інші опіоїди, може бути використаним у немедичних цілях у незаконних каналах поширення.

Заходами, що дозволяють обмежувати зловживання опіоїдними препаратами, є належна оцінка стану пацієнта, правильний підхід до призначення препаратів, періодична оцінка терапії.

Специфічні ризики, пов'язані зі зловживанням налбуфіну гідрохлоридом

Зловживання налбуфіну гідрохлоридом несе в собі ризик передозування та смерті. Ризик підвищується при зловживанні налбуфіну гідрохлоридом з алкоголем або іншими препаратами, що пригнічують ЦНС.

Зловживання парентеральними препаратами зазвичай пов'язане з передачею інфекційних захворювань, наприклад гепатиту та ВІЛ.

Залежність

При тривалій терапії опіоїдними аналгетиками може розвинутися як толерантність, так і залежність. Толерантність — це необхідність підвищення дози опіоїдних аналгетиків для підтримання певного ефекту, наприклад знеболення (за відсутності прогресування захворювання або інших зовнішніх факторів). Толерантність може бути спричинена як бажаними, так і побічними ефектами лікарських засобів, і для різних ефектів розвивається по-

різному.

Фізична залежність призводить до розвитку симптомів відміни після раптового припинення застосування або значного зменшення дози препарату. Синдром відміни можна зменшити за допомогою препаратів з антагоністичною активністю до опіоїдних рецепторів (наприклад, налоксон, налмефен), аналгетиків, що належать до класу агоністів-антагоністів опіоїдних рецепторів (пентазоцин, буторфанол, налбуфін), або часткових агоністів (бупренорфін). Клінічно значущий ступінь фізичної залежності може проявитися тільки через кілька днів або навіть тижнів безперервного прийому опіоїдних аналгетиків.

Не рекомендується раптово припиняти застосування налбуфіну гідрохлориду (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо пацієнт із фізичною залежністю раптово припиняє застосування лікарського засобу Нопаін-Н, у нього може виникнути синдром відміни. Симптомами цього синдрому можуть бути: неспокій, сльозотеча, ринорея, позіхання, підвищена пітливість, озноб, біль у м’язах та мідріаз. Також можуть розвиватися інші ознаки та симптоми, включно з дратівливістю, неспокоєм, болем у спині, болем у суглобах, слабкістю, спазмом м’язів живота, безсонням, нудотою, анорексією, блюванням, діареєю або підвищенням артеріального тиску, частоти дихальних рухів або пульсу.

Діти, народжені від жінок, які мають фізичну залежність від опіоїдних аналгетиків, також страждатимуть фізичною залежністю та можуть мати ускладнення дихання і симптоми відміни.

Абстиненція (синдром відміни)

Застосування налбуфіну гідрохлориду, змішаного агоніста-антагоніста опіоїдних рецепторів, пацієнтам, які отримують агоністи опіоїдних рецепторів, може зменшити знеболювальний ефект та/або прискорити симптоми абстиненції. Необхідно уникати одночасного застосування налбуфіну гідрохлориду з агоністами опіоїдних рецепторів.

Припинення застосування налбуфіну гідрохлориду у залежних пацієнтів здійснюється шляхом поступового зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Таким пацієнтам не рекомендується раптове припинення застосування налбуфіну гідрохлориду.

Порушення функції нирок або печінки

Оскільки налбуфін метаболізується в печінці та виводиться нирками, ін’єкційний налбуфін у гідрохлорид слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції нирок або печінки та призначати у менших дозах.

Інфаркт міокарда

Як і всі сильнодіючі анальгетики, налбуфіну гідрохлорид слід застосовувати з обережністю пацієнтам з інфарктом міокарда та наявністю нудоти або блювання.

Операції на жовчних шляхах

Як і всі опіоїдні анальгетики, налбуфіну гідрохлорид слід застосовувати з обережністю пацієнтам, яким планується операція на жовчовивідних шляхах, оскільки це може спричинити спазм сфінктера Одді.

Серцево-судинна система

Під час застосування налбуфіну гідрохлориду при анестезії спостерігалася висока частота виникнення брадикардії у пацієнтів, які не отримували атропін до операції.

Інформація для пацієнтів

Серотоніновий синдром

Опіоїди можуть спричиняти рідкісний, але потенційно небезпечний для життя стан у разі супутнього прийому серотонінергічних препаратів. Пацієнтів треба попередити про симптоми серотонінового синдрому та про необхідність негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення таких симптомів. Пацієнтів також слід проінструктувати про необхідність повідомити своєму лікарю, якщо вони приймають або планують приймати серотонінергічні препарати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій).

- Налбуфіну гідрохлорид пов’язаний із седацією і може впливати на фізичні і розумові здібності, потрібні під час потенційно небезпечної діяльності, наприклад під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

- Налбуфіну гідрохлорид має використовуватися тільки за призначення лікаря. Дозування і частоту прийому не слід збільшувати без попередньої консультації з лікарем, оскільки препарат може викликати психологічну або фізичну залежність.

- Прийом налбуфіну гідрохлориду сумісно з іншими опіоїдами та раптове припинення прийому налбуфіну гідрохлориду після тривалого застосування можуть викликати ознаки і симптоми відміни.

Лабораторні тести

Налбуфіну гідрохлорид в ін’єкціях може впливати на результати ферментативних методів виявлення опіоїдів залежно від специфічності/чутливості тесту. Рекомендується проконсультуватися з виробником тесту для отримання більш детальної інформації.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років) можуть мати підвищену чутливість до ін’єкцій налбуфіну гідрохлориду, що пов’язано з більшою частотою зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, а також супутніх захворювань або іншої медикаментозної терапії. Слід з обережністю підбирати дозування для літніх пацієнтів, починаючи з нижньої межі діапазону дозування.

Пригнічення дихання є основним ризиком для пацієнтів похилого віку, які лікуються опіоїдами, і виникає після введення великих початкових доз у пацієнтів, які не мають толерантності до опіоїдів, або коли опіоїди застосовуються разом з іншими засобами, що пригнічують дихання. Необхідно повільно титрувати дозу ін’єкцій налбуфіну гідрохлориду для літніх пацієнтів.

Канцерогенез

Довгострокові дослідження канцерогенності проводилися на щурах та мишах при пероральному застосуванні у дозах до 200 мг/кг (1180 мг/м^2) та 200 мг/кг (600 мг/м^2) на добу відповідно. Не було отримано жодних доказів збільшення пухлин у досліджених тварин. Максимальна рекомендована доза для людини на добу становить 160 мг підшкірно,

внутрішньом’язово чи внутрішньовенно, або приблизно 100 мг/м^2/добу для пацієнта масою тіла 60 кг.

Мутагенез

Ін’єкції налбуфіну гідрохлориду не проявляли мутагенної активності в тесті AMES з чотирма бактеріальними штамами, у тесті HGPRT на яєчниках китайських хом’яків або у тесті сестринського хроматидного обміну. Однак ін’єкція налбуфіну гідрохлориду індукувала підвищену частоту мутацій в аналізі лімфоми мишей. Кластогенна активність не спостерігалася у мікроядерному тесті у мишей та в аналізі цитогенності кісткового мозку у щурів.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Тератогенні ефекти: були проведені репродуктивні дослідження на щурах шляхом підшкірного введення налбуфіну до 100 мг/кг/день або 590 мг/м^2/день, що приблизно в 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини (МРДЛ), а також на кроликах шляхом внутрішньовенного введення налбуфіну до 32 мг/кг/день, або 378 мг/м^2/день, що приблизно в 4 рази перевищує МРДЛ. Результати не виявили ознак токсичності для розвитку, включаючи тератогенність, або шкоди плоду. Проте адекватних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося. Оскільки репродуктивні дослідження на тваринах не завжди дозволяють передбачити реакцію в людини, лікарський засіб слід застосовувати під час вагітності лише за крайньої необхідності.

Нетератогенні ефекти: дослідження на щурах показали, що маса тіла новонароджених і показники їхньої виживаності були знижені при народженні та у постнатальний період у випадках, коли налбуфіну гідрохлорид вводили підшкірно самкам і самцям щурів до спарювання, протягом гестації та лактації або вагітним щурам протягом останньої третини гестації та протягом лактації в дозах, які приблизно в 4 рази перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини.

Несприятливі реакції у плода/новонародженого

Повідомлялося про тяжку брадикардію у плода при застосуванні налбуфіну гідрохлориду під час пологів. Усунути ці ефекти можна, застосовуючи налоксон. Повідомлень про виникнення брадикардії у плода на ранніх строках вагітності немає, але все одно не виключається ймовірність її виникнення. Лікарський засіб слід застосовувати під час вагітності тільки у разі необхідності, коли потенційна користь для матері перевищує ризики для плода та за умови спостереження за станом плода для виявлення будь-якого несприятливого впливу.

Перейми та пологи

Побічні ефекти для плода та новонародженого, про які повідомлялося після введення налбуфіну матері під час пологів, включають виникнення брадикардії у плода, пригнічення дихання при народженні, апное, ціанозу та гіпотензії. Деякі з цих ефектів були небезпечними для життя. Введення налоксону матері під час пологів інколи усувало ці ефекти. Повідомлялося про виникнення тяжкої і тривалої брадикардії у плода. Траплялися випадки стійкого неврологічного ураження, пов’язаного з

брадикардією плода. Спостерігалося постійне неврологічне ушкодження, пов’язане з брадикардією у плода. Також повідомлялося про синусоїдальну модель серцевого ритму у плода, пов’язану із застосуванням налбуфіну гідрохлориду. Лікарський засіб слід застосовувати під час переймів та пологів тільки при необхідності і тільки коли потенційна користь перевищує ризики для дитини. У разі застосування налбуфіну гідрохлориду слід спостерігати за новонародженими на предмет пригнічення дихання, апное, брадикардії та аритмій.

Опіоїди проникають через плаценту і можуть викликати пригнічення дихання та психофізіологічні ефекти у новонароджених. Проникнення налбуфіну гідрохлориду через плаценту є значним, швидким та змінним із співвідношенням кількостей у матері і плода від 1:0,37 до 1:6. Щоб усунути викликане опіоїдом пригнічення дихання у новонародженої дитини, необхідне застосування опіоїдного антагоніста налоксону. У разі існування інших альтернативних методів знеболення налбуфіну гідрохлорид не рекомендується застосовувати вагітним під час або безпосередньо перед пологами. Опіоїдні аналгетики, у тому числі налбуфіну гідрохлорид, можуть подовжити пологи, оскільки під їхньою дією тимчасово зменшується сила, тривалість і частота скорочень матки. Проте цей ефект не є послідовним і може бути компенсований збільшенням швидкості розширення шийки матки, що скорочує час пологів. Необхідно спостерігати за новонародженими, які піддаються впливу опіоїдних аналгетиків під час пологів, на предмет наявності ознак надмірного седативного ефекту та пригнічення дихання.

Годування груддю

Деякі дані свідчать про те, що налбуфіну гідрохлорид виділяється у материнське молоко, але лише в невеликій кількості (менше 1 % від введеної дози) і з клінічно незначним ефектом.

Немовлята, які зазнали впливу налбуфіну гідрохлориду через материнське молоко, повинні перебувати під спостереженням на предмет надмірної седації та пригнічення дихання. Симптоми відміни можуть виникати у немовлят на грудному вигодовуванні, коли мати припиняє прийом опіоїдного анальгетика або припиняє годування грудьми.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах при підшкірному введенні доз до 56 мг/кг/добу або 330 мг/м^2/добу не спостерігалося ніяких несприятливих ефектів з боку чоловічої та жіночої фертильності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Лікарський засіб може погіршити розумові або фізичні здібності, потрібні під час потенційно небезпечної діяльності, тому в період лікування амбулаторним пацієнтам рекомендується утримуватися від керування автотранспортом і роботи з іншими механізмами.

Після надання невідкладної медичної допомоги пацієнтів утримують під наглядом до повного зникнення наслідків прийому налбуфіну гідрохлориду, які можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Важливі вказівки щодо дозування та способу застосування

Лікарський засіб повинні вводити тільки медичні працівники, що пройшли спеціальний курс із застосування внутрішньовенних анестетиків та тактики управління респіраторними ефектами сильнодіючих опіоїдів. Необхідна наявність у швидкій доступності налоксону, відповідного реанімаційного та інтубаційного обладнання, а також кисню.

Дозування для кожного пацієнта має бути індивідуальне, з урахуванням серйозності больового синдрому, реакції пацієнта на препарат, попереднього досвіду знеболювального лікування і факторів ризику залежності, зловживання та неправильного застосування.

Дозування залежить від ваги пацієнта. Будьте обережні, щоб уникнути помилок у дозуванні через плутанину між міліграмами (мг) та мілілітрами (мл), що може призвести до випадкового передозування (дивіться дозування Таблиця 1 нижче).

Потрібно уважно стежити за пацієнтами на предмет пригнічення дихання, особливо протягом перших 24–72 годин після початку терапії та після збільшення дози препарату, і відповідним чином коригувати дозування.

Перед введенням препарату слід перевірити ампули візуально щодо наявності твердих часток та забарвлення розчину.

Початкова доза

Звичайна рекомендована доза для дорослих становить 10–20 мг налбуфіну гідрохлориду для пацієнтів з масою тіла 70 кг, що еквівалентно 0,1 – 0,3 мг/кг маси тіла, що вводиться підшкірно, внутрішньом’язово або внутрішньовенно; якщо потрібно, цю дозу можна повторити через 3–6 годин. Дозу слід коригувати відповідно до ступеня тяжкості болю, фізичного стану пацієнта та одночасного застосування інших лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»). Для пацієнтів, у яких відсутня толерантність до налбуфіну гідрохлориду, максимальна рекомендована разова доза не повинна перевищувати 20 мг, а максимальна загальна добова доза —160 мг.

Таблиця 1: Таблиця дозування для дорослих пацієнтів:

Доза на введення	Максимальна разова доза	Максимальний об’єм на введення	Максимальна добова доза	Максимальний об’єм добової дози
0,1 – 0,3 мг/кг	20 мг	2 мл	160 мг	16 мл

Застосування лікарського засобу Нопаін-Н як додаткового препарату для збалансованого наркозу вимагає застосування більших доз, ніж рекомендується для знеболення. Індукційні дози налбуфіну гідрохлориду становлять від 0,3 мг/кг до 3 мг/кг внутрішньовенно, які треба вводити протягом 10–15 хвилин, а підтримувальні дози — 0,25–0,5 мг/кг у вигляді одноразового внутрішньовенного введення за необхідності. Застосування налбуфіну гідрохлориду може супроводжуватися пригніченням дихання, яке можна усунути за

допомогою антагоніста опіоїдів налоксону гідрохлориду.

Поступове підвищення дози та підтримувальна терапія

Поступове підвищення дози налбуфіну гідрохлорид проводять індивідуально до досягнення дози, яка забезпечує адекватну аналгезію та мінімізує побічні реакції. Необхідно постійно контролювати стан пацієнтів, які отримують налбуфіну гідрохлорид, з метою оцінки інтенсивності болю та відносної частоти побічних реакцій, а також з метою моніторингу розвитку залежності, зловживання або неправильного застосування. Важливе часте спілкування між лікарем, іншими медичними співробітниками, пацієнтом та особою, яка здійснює догляд, в період зміни потреби у дозі аналгетика, включаючи початкове титрування.

Якщо після стабілізації дози інтенсивність болю збільшується, необхідно визначити джерело болю, перш ніж збільшувати дозу налбуфіну гідрохлориду. Якщо спостерігаються несприятливі побічні реакції, пов’язані з опіоїдами, потрібно розглянути можливість зниження дози. Необхідно відкоригувати дозування з метою отримання відповідного співвідношення між лікуванням болю і побічними ефектами, пов’язаними з опіоїдами.

Припинення прийому лікарського засобу Нопаін-Н

Коли пацієнт, який регулярно приймав налбуфіну гідрохлорид і має фізичну залежність, більше не потребує терапії налбуфіну гідрохлоридом, рекомендується поступово зменшувати дозу препарату на 25–50 % кожні 2–4 дні, при цьому ретельно спостерігаючи за станом пацієнта щодо ознак та симптомів абстиненції. Якщо у пацієнта з’являються ці ознаки або симптоми, необхідно спочатку збільшити дозу до попереднього рівня, а потім поступово зменшувати її шляхом збільшення інтервалу між введеннями або шляхом зменшення величини дози, або і те й інше. Не слід різко припиняти застосування налбуфіну гідрохлориду фізично залежним пацієнтам (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Безпека та ефективність у педіатричних пацієнтів (віком до 18 років) не встановлені.

Передозування

Клінічна картина

Гостре передозування лікарського засобу може проявлятися пригніченням дихання та дисфорією.

Гостре передозування при одночасному застосуванні налбуфіну гідрохлориду з іншими опіоїдами або препаратами, що пригнічують ЦНС, може проявлятися пригніченням дихання,

сонливістю, що переходить у ступор або кому, слабістю скелетних м’язів, холодною і липкою шкірою, звуженими зіниць, а в деяких випадках — набряком легенів, брадикардією, артеріальною гіпотензією, частковою або повною обструкцією дихальних шляхів, атиповим

хропінням і смертю. У випадках передозування при гіпоксії може спостерігатися виражений мідріаз, а не міоз.

Лікування передозування

У разі передозування першочерговими заходами є відновлення прохідності та захист дихальних шляхів а також, якщо потрібно, проведення допоміжної або контрольованої вентиляції легень. Надаючи допомогу під час циркуляторного шоку та набряку легень, застосовують інші підтримувальні заходи (включно із застосуванням кисню та вазопресорів) за показаннями. Зупинка серця або аритмія потребують розширених методів підтримки життєдіяльності.

Антагоністи опіоїдів, налоксон або налмефен, є специфічними антидотами проти респіраторного пригнічення дихання внаслідок передозування опіоїдів. При клінічно значущому пригніченні дихання або кровообігу, спричиненому передозуванням налбуфіну гідрохлориду, потрібно вводити антагоніст опіоїдів. Антагоністи опіоїдів не слід застосовувати за відсутності клінічно значущого пригнічення дихання або кровообігу, спричиненого передозуванням налбуфіну гідрохлориду.

Оскільки очікується, що тривалість відміни опіоїдів буде меншою, ніж тривалість дії налбуфіну, слід ретельно спостерігати за станом пацієнта, доки не відновиться спонтанне дихання. Якщо відповідь на опіоїдний антагоніст неоптимальна або короткочасна, необхідно ввести додатковий антагоніст відповідно до інструкції для медичного застосування препарату.

У осіб із фізичною залежністю від опіоїдів введення рекомендованої звичайної дози антагоніста прискорює розвиток гострого синдрому відміни. Тяжкість симптомів абстиненції буде залежати від ступеня фізичної залежності та дози введеного антагоніста. Якщо прийнято рішення про лікування серйозної дихальної недостатності у фізично залежного пацієнта, введення антагоніста слід розпочинати з обережністю та шляхом титрування меншими, ніж зазвичай, дозами антагоніста.

Побічні реакції

Найчастішою побічною реакцією у пацієнтів, які отримували лікування у клінічних дослідженнях із застосуванням налбуфіну гідрохлориду в ін’єкціях, була седація (36 %).

Менш частими реакціями були: пітливість/липкість (9 %), нудота/блювання (6 %), запаморочення/вертиго (5 %), сухість у роті (4 %) та головний біль (3 %).

Інші побічні реакції, що виникали з частотою 1 % або менше, були такими.

З боку нервової системи: нервозність, депресія, неспокій, плач, ейфорія, затьмарення свідомості, ворожість, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, непритомність, галюцинації, дисфорія, відчуття важкості, оніміння, поколювання, нереальність. Частота виникнення психотоміметичних ефектів, таких як нереальність, деперсоналізація, марення, дисфорія та галюцинації, була меншою, ніж при застосуванні пентазоцину.

З боку серцево-судинної системи: гіпертензія, гіпотензія, брадикардія, тахікардія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: пригнічення дихання,

задишка, астма.

З боку шлунково-кишкового тракту: спазми у животі, гіркий присмак у роті, диспепсія.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: свербіж, печіння, кропив'янка.

З боку імунної системи: анафілактичні/анафілактоїдні та інші серйозні реакції гіперчутливості, які можуть вимагати негайного підтримувального медичного лікування. Ці реакції можуть включати шок, респіраторний дистрес-синдром, зупинку дихання, брадикардію, зупинку серця, гіпотензію, набряк гортані. Деякі з цих алергічних реакцій можуть бути небезпечними для життя. Інші повідомлення про реакції алергічного типу включають стридор, бронхоспазм, хрипи, набряки, висипання, свербіж, нудоту, блювання, підвищену пітливість, слабкість та тремтіння.

Інші: утруднене мовлення, імперативні позиви до сечовипускання, нечіткість зору, почервоніння, відчуття жару.

Досвід післяреєстраційного застосування

Через характер та обмеження спонтанних повідомлень причинно-наслідковий зв'язок не був встановлений для нижченаведених небажаних явищ, що спостерігалися при застосуванні ін'єкцій налбуфіну гідрохлориду: біль у животі, пірексія, пригнічення або втрата свідомості, сонливість, тремор, занепокоєння, набряк легенів, збудження, судоми та реакції у місці ін'єкції, такі як біль, набряк, почервоніння, печіння та відчуття жару. Повідомлялося про летальні випадки від тяжких алергічних реакцій на ін'єкції налбуфіну гідрохлориду.

Відомо про випадки смерті плода, коли матері отримували ін'єкцію налбуфіну гідрохлориду під час пологів.

Серотоніновий синдром: повідомлялося про випадки серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану, при одночасному застосуванні опіоїдів із серотонінергічними препаратами.

Надниркovозалозна недостатність: повідомлялося про випадки надниркovозалозної недостатності при застосуванні опіоїдів, частіше після більш ніж 1 місяця застосування.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, вказаного на

упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не слід змішувати лікарський засіб з іншими ін’єкційними розчинами в одному шприці.

Упаковка.

По 1 мл в ампулі поліетиленовій. По 10 ампул у пачці з картону.

По 2 мл в ампулі поліетиленовій. По 5 або 10 ампул у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ» ФАРМАСЕЛ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 07408, Київська обл., Броварський р-н, с. Квітневе, вул. Прорізна, 3.