

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НАЛБУФІН
(NALBUPHIN)

Склад:

діюча речовина: nalbuphine;

1 мл розчину містить налбуфіну гідрохлориду, у перерахунку на безводну речовину — 10 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або майже безбарвний розчин, практично вільний від частинок.

Фармакотерапевтична група. Аналгетики. Опіоїди. Похідні морфінану.

Код АТХ N02A F02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Налбуфіну гідрохлорид є агоністом каппа-опіоїдних рецепторів та антагоністом мю-опіоїдних рецепторів. Також налбуфіну гідрохлорид є сильнодіючим аналгетиком. Його аналгетична активність по суті еквівалентна морфіну в міліграмах аж до дозування приблизно 30 мг.

Активність антагоністів опіоїдів налбуфіну гідрохлориду у 4 рази нижче, ніж налорфіну, та у 10 разів більше, ніж у пентазоцину.

Налбуфіну гідрохлорид може викликати такий же ступінь пригнічення дихання, що і еквівалентні аналгезивні дози морфіну. Проте налбуфіну гідрохлорид демонструє крайовий ефект, а саме: при збільшенні дози вище 30 мг препарат не викликає подальшого пригнічення дихання, але тільки за умови відсутності інших активних препаратів центральної нервової системи (ЦНС), що впливають на дихання.

Сам по собі налбуфіну гідрохлорид має потужну активність опіоїдного антагоніста у дозах,

рівних або менших від його аналгетичної дози. При призначенні після або разом з агоністами мю-опіоїдних аналгетиків (наприклад, морфін, оксиморфон, фентаніл) налбуфіну гідрохлорид може частково зменшити або усунути пригнічення дихання, викликане агоністами мю-опіоїдних аналгетиків. Налбуфіну гідрохлорид може прискорити абстиненцію у пацієнтів, залежних від опіоїдних препаратів. Налбуфіну гідрохлорид слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які регулярно отримують опіоїдні аналгетики.

Вплив на ЦНС

Налбуфіну гідрохлорид викликає пригнічення дихання при безпосередньому впливі на дихальні центри стовбура головного мозку. Під пригніченням дихання мається на увазі зниження чутливості дихальних центрів стовбура головного мозку до збільшення напруги вуглекислого газу та електричної стимуляції. При пригніченні дихання, викликаного налбуфіну гідрохлоридом, можливе виникнення крайового ефекту. Незважаючи на приналежність налбуфіну гідрохлориду до агоністів-антагоністів, його пригнічувальний вплив на дихання може бути оборотним при застосуванні налоксону.

Налбуфіну гідрохлорид викликає міоз навіть у повній темряві. Точкові зіниці є ознакою передозування опіоїдів, але не є патогномонічним симптомом (наприклад, ураження сечового міхура геморагічного або ішемічного походження можуть мати аналогічні симптоми). У разі передозування через гіпоксію може спостерігатися виражений мідріаз.

Вплив на шлунково-кишковий тракт та інші гладкі м'язи

Налбуфіну гідрохлорид викликає зниження моторики, пов'язане з підвищенням тону гладких м'язів в антральному відділі шлунка та дванадцятипалої кишки. Перетравлювання їжі у тонкій кишці затримується та відбувається зменшення пропульсивних скорочень. Пропульсивні хвилі перистальтики у товстій кишці зменшуються, а тонус може призвести до спазму, що викликає запори. Інші опіоїдні ефекти можуть включати зниження секреції жовчі та підшлункової залози, спазми сфінктера Одді та короткочасне підвищення рівня сироваткової амілази.

Вплив на серцево-судинну систему

При застосуванні налбуфіну гідрохлориду під час анестезії відзначається більш висока частота брадикардії у пацієнтів, які не отримували атропін до операції.

Опіоїди викликають периферичне розширення судин, що може призвести до ортостатичної гіпотензії або непритомності. Прояви вивільнення гістаміну та/або периферичної вазодилатації можуть включати свербіж, гіперемію, почервоніння очей, підвищену пітливість та/або ортостатичну гіпотензію.

Вплив на ендокринну систему

Опіоїди інгібують секрецію адренкортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу та лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Вони також стимулюють секрецію пролактину, гормону росту (СТГ — соматотропний гормон) та секрецію підшлункової залози — інсуліну й глюкагону.

Постійне застосування опіоїдів може впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну систему, призводячи до дефіциту андрогенів, який може проявлятися зниженням лібідо, імпотенцією, еректильною дисфункцією, аменореєю або безпліддям. Причинне значення опіоїдів у клінічному синдромі гіпогонадізму невідоме, оскільки різні медичні, фізичні, психологічні стресори та спосіб життя, які можуть впливати на рівень гонадних гормонів, не були належним чином контрольовані у дослідженнях, проведених на цей час.

Вплив на імунну систему

Опіоїди мають різний вплив на компоненти імунної системи на моделях *in vitro* та на тваринах. Клінічне значення цих результатів невідоме. В цілому, ефекти опіоїдів мають помірно імунодепресивний характер.

Співвідношення «концентрація — ефективність»

Мінімальна ефективна аналгетична концентрація буде широко варіюватися у пацієнтів, особливо у тих, які раніше лікувалися сильними агоністами опіоїдів. Мінімальна ефективна аналгетична концентрація налбуфіну гідрохлориду для окремого пацієнта може збільшуватися з часом через посилення болю, розвиток нового больового синдрому та/або розвиток толерантності.

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 гідрохлориду з плазми крові становить 5 годин. Тривалість аналгетичного ефекту в клінічних дослідженнях становила 3–6 годин.

Основний шлях метаболізму для налбуфіну гідрохлориду не було визначено — ймовірно печінковий.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування болю достатньо сильної інтенсивності, який потребує застосування опіоїдних аналгетиків та для якого альтернативні методи лікування не підходять. Лікарський засіб може також застосовуватись як додатковий засіб при проведенні анестезії, для зниження болю в перед- та післяопераційний період, а також для знеболення під час переймів та пологів.

Застереження

Зважаючи на ризик залежності, зловживання та неправильного застосування опіоїдів, навіть у рекомендованих дозах, слід застосовувати налбуфіну гідрохлорид тільки пацієнтам, у яких альтернативні методи лікування (наприклад, неопіоїдні аналгетики):

- не переносяться або не можуть переноситися;
- не забезпечили адекватну аналгезію або не можуть забезпечити адекватну аналгезію.

Протипоказання.

Лікарський засіб протипоказаний для застосування пацієнтам із:

- пригніченням дихання або вираженим пригніченням ЦНС, підвищеним

внутрішньочерепним тиском, травмою голови, гострим алкогольним отруєнням, алкогольним психозом, явним порушенням функції печінки та нирок;

- гострою або тяжкою бронхіальною астмою при відсутності відповідного спостереження або 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.

Не рекомендовано:

- комбіноване застосування препарату з чистими агоністами морфіноміметиків;
- застосування препарату без проведення відповідної діагностики при хірургічному черевному синдромі, оскільки налбуфін може маскувати його прояви.

Особливі заходи безпеки.

Лікарський засіб Налбуфін як доповнення до загальної анестезії повинні вводити тільки особи, спеціально навчені застосовувати внутрішньовенні анестетики та управляти респіраторними ефектами при застосуванні сильнодіючих опіоїдів.

Обов'язково повинні бути наготові: налоксон, реанімаційне й інтубаційне обладнання та кисень.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Бензодіазепіни та інші препарати, що пригнічують ЦНС

Одночасне застосування налбуфіну гідрохлориду з бензодіазепінами або іншими препаратами, що пригнічують ЦНС (алкоголь, седативні/снодійні засоби, анксиолітики, транквілізатори, міорелаксанти, анестетики, антипсихотичні препарати та інші опіоїди) збільшує ризик пригнічення дихання, глибокої седації, коми та смерті. Необхідно з обережністю застосовувати супутньо ці препарати пацієнтам, яким альтернативні варіанти лікування не підходять. Слід обмежити дозування і застосовувати препарат протягом якомога коротшого періоду. Необхідно уважно стежити за пацієнтами на предмет ознак пригнічення дихання та седації.

Серотонінергічні препарати

Одночасне застосування опіоїдів з іншими лікарськими засобами, що впливають на серотонінергічну нейротрансмітерну систему, а саме: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (CІЗЗСН), трициклічні антидепресанти (ТЦА), триптани, антагоністи рецепторів 5-HT₃, що впливають на систему нейротрансмітерів серотоніну (наприклад, міртазапін, тразодон, трамадол), деякі міорелаксанти (циклобензаприн, метаксалон) та інгібітори моноаміноксидази (MAO) (призначені для лікування психічних порушень, а також інші, такі як

лінезолід та внутрішньовенний метиленовий синій), — призводило до розвитку серотонінового синдрому.

Якщо одночасне застосування таких препаратів виправдане, необхідно проводити постійне спостереження за пацієнтами, особливо на початку терапії, та коригування дози. У разі підозри на серотоніновий синдром слід припинити застосування налбуфіну гідрохлориду.

Міорелаксанти

Налбуфіну гідрохлорид може посилювати нервово-м'язову блокаду міорелаксантів і підвищувати ступінь пригнічення дихання. Потрібно спостерігати за пацієнтами на предмет наявності ознак пригнічення дихання і у разі необхідності зменшити дозу налбуфіну гідрохлориду та/або міорелаксанта.

Діуретики

Опіоїди можуть знижувати ефективність діуретиків, провокуючи викид антидіуретичного гормону.

Потрібно спостерігати за пацієнтами на предмет наявності ознак зменшення діурезу та/або впливу на артеріальний тиск і при необхідності збільшити дозу діуретика.

Антихолінергічні препарати

При одночасному прийомі антихолінергічних препаратів збільшується ризик затримки сечі та/або виникнення серйозного запору, що може призвести до паралітичного кишкового захворювання.

У разі одночасного застосування налбуфіну гідрохлориду з антихолінергічними препаратами необхідно спостерігати за пацієнтами на предмет наявності ознак затримки сечі або зниження моторики шлунка.

Інгібітори MAO

Взаємодія інгібіторів MAO (наприклад, фенелзин, транілципромін, лінезолід) з опіоїдами може проявлятися як серотоніновим синдромом, так і опіоїдною токсичністю (наприклад, пригнічення дихання, кома).

Застосування налбуфіну гідрохлориду не рекомендується пацієнтам, які застосовують інгібітори MAO, а також протягом 14 днів після припинення такого лікування. У разі необхідності термінового застосування опіоїдів потрібно здійснити підбір дози, застосовуючи часте титрування малих доз для лікування болю, при цьому уважно стежити за артеріальним тиском, симптомами з боку ЦНС, диханням.

Особливості застосування.

Загрозливе для життя пригнічення дихання

При застосуванні опіоїдів, у тому числі при дотриманні відповідних рекомендацій, повідомлялося про серйозне, небезпечне для життя або летальне пригнічення дихання. Відсутність лікування пригнічення дихання може призвести до зупинки дихання та смерті.

Лікування пригнічення дихання може включати ретельне спостереження, підтримувальні заходи та застосування опіоїдних антагоністів, залежно від стану пацієнта. Затримка вуглекислого газу (CO₂) при опіоїдному пригніченні дихання може посилити седативну дію опіоїдів.

Хоча серйозне, небезпечне для життя або летальне пригнічення дихання може виникнути у будь-який час при застосуванні налбуфіну гідрохлориду, ризик є найбільшим на початку терапії і після збільшення дози препарату. Необхідно ретельно контролювати пацієнтів на предмет пригнічення дихання, особливо протягом перших 24–72 годин після початку терапії або після збільшення дози налбуфіну гідрохлориду.

З метою зниження ризику пригнічення дихання необхідно правильно підбирати дозування налбуфіну гідрохлориду шляхом титрування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Більш високі дози налбуфіну гідрохлориду при переведенні пацієнтів з іншого опіоїду можуть призвести до смертельного передозування, навіть при введенні першої дози.

Опіоїди можуть викликати порушення дихання, пов'язане зі сном, включаючи центральне апное сну (ЦАС) та гіпоксемію, пов'язану зі сном. Застосування опіоїдів збільшує ризик ЦАС залежно від дози. Для пацієнтів з ЦАС необхідно розглянути можливість зниження дози опіоїдів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Супутня терапія з бензодіазепінами та іншими препаратами, що пригнічують ЦНС

Сильний седативний ефект, пригнічення дихання, кома та смерть можуть виникнути в результаті одночасного застосування налбуфіну гідрохлориду з бензодіазепінами або іншими препаратами, що пригнічують ЦНС (наприклад, небензодіазепіновими седативними засобами / снодійними засобами, анксиолітиками, транквілізаторами, міорелаксантами, анестетиками, антипсихотичними засобами, іншими опіоїдами, алкоголем). Необхідно застосовувати з обережністю таку супутню терапію пацієнтам, яким альтернативні методи лікування не підходять.

Обсерваційні дослідження показали, що одночасний прийом опіоїдних аналгетиків з бензодіазепінами збільшує ризик смерті порівняно із застосуванням тільки опіоїдних аналгетиків. Через схожі фармакологічні властивості передбачають аналогічні ризики при одночасному застосуванні інших препаратів, що пригнічують ЦНС, з опіоїдними аналгетиками.

При необхідності призначення бензодіазепінів або інших препаратів, що пригнічують ЦНС, одночасно з опіоїдним аналгетиком потрібно застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду. Пацієнтам, які вже отримують опіоїдний аналгетик, призначають більш низьку початкову дозу бензодіазепіну або іншого препарату, що пригнічує ЦНС, ніж дози, що застосовуються без терапії опіоїдними аналгетиками, з поступовим її титруванням відповідно до стану пацієнта. Необхідно уважно спостерігати за пацієнтами на предмет ознак і симптомів пригнічення дихання та седації.

При одночасному застосуванні налбуфіну гідрохлориду з бензодіазепінами або іншими препаратами, що пригнічують ЦНС (включаючи алкоголь та заборонені препарати), необхідно проконсультувати як пацієнтів, так і осіб, які за ними доглядають, щодо ризику пригнічення дихання та седації.

Пацієнтам не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з механізмами, поки не будуть визначені наслідки супутнього застосування бензодіазепінів або інших препаратів, що пригнічують ЦНС, з налбуфіну гідрохлоридом. Необхідно обстежити пацієнтів на предмет

ризик зловживання психоактивними речовинами, включаючи зловживання опіоїдами, і попередити про ризик передозування та смерті, пов'язаний із застосуванням препаратів, що пригнічують ЦНС, включаючи алкоголь та заборонені препарати.

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

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

Пацієнти з хронічною хворобою легень

Пацієнти з вираженим хронічним обструктивним захворюванням легень або легеневим серцем, а також з істотно зниженим дихальним резервом, гіпоксією, гіперкапнією або раніше наявним пригніченням дихання мають підвищений ризик пригнічення дихання, включаючи апное, навіть при рекомендованих дозах налбуфіну гідрохлориду.

Літні, кахектичні або ослаблені пацієнти

Загрозливе для життя пригнічення дихання частіше зустрічається у літніх, кахектичних або ослаблених пацієнтів, оскільки у них спостерігається зміна фармакокінетичних параметрів або кліренсу порівняно з більш молодими, більш здоровими пацієнтами. Необхідно ретельно контролювати подібних пацієнтів, особливо при застосуванні налбуфіну гідрохлориду, а також у разі призначення препарату одночасно з іншими лікарськими засобами, що пригнічують дихання. Як альтернатива можливе застосування неопіїдних аналгетиків.

Наднирковозалозна недостатність

Повідомлялося про випадки наднирковозалозної недостатності при застосуванні опіїдів, частіше при застосуванні більше 1 місяця. Наднирковозалозна недостатність може проявлятися неспецифічними симптомами та ознаками, включаючи нудоту, блювання, анорексію, втому, слабкість, запаморочення та низький артеріальний тиск. При підозрі на наднирковозалозну недостатність необхідно якомога швидше встановити діагноз. При діагностованій наднирковозалозній недостатності необхідне застосування фізіологічно замінних доз кортикостероїдів. Необхідно припинити застосування опіїдів до відновлення функції надниркових залоз. Можливе застосування інших опіїдів, оскільки у деяких випадках повідомлялося про відсутність рецидиву наднирковозалозної недостатності.

Тяжка артеріальна гіпотензія

Налбуфіну гідрохлорид може викликати тяжку артеріальну гіпотензію, включаючи ортостатичну гіпотензію та непритомність в амбулаторних пацієнтів. У пацієнтів, у яких підтримання артеріального тиску було порушено зменшенням об'єму крові або одночасним введенням препаратів, що пригнічують ЦНС (наприклад, фенотіазинів або анестетиків), існує підвищений ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії. Необхідно спостерігати за пацієнтами на предмет ознак артеріальної гіпотензії після початку застосування та титрування налбуфіну гідрохлориду. У пацієнтів із циркуляторним шоком налбуфіну гідрохлорид може викликати розширення судин, що сприяє зниженню серцевого викиду та артеріального тиску. Необхідно уникати застосування налбуфіну гідрохлориду пацієнтам із циркуляторним шоком.

Застосування пацієнтам із підвищеним внутрішньочерепним тиском, пухлинами головного мозку, черепно-мозковою травмою або порушенням свідомості

У пацієнтів, які можуть бути сприйнятливі до внутрішньочерепних ефектів затримки CO₂ (наприклад, з ознаками підвищеного внутрішньочерепного тиску або пухлин головного мозку), налбуфіну гідрохлорид може знижувати активність дихального центру; також в результаті затримки CO₂ може додатково підвищуватися внутрішньочерепний тиск. Необхідно спостерігати за такими пацієнтами на предмет ознак седації та пригнічення дихання при терапії налбуфіну гідрохлоридом.

Опіоїди можуть також маскувати симптоматику у пацієнтів з черепно-мозковою травмою. Необхідно уникати застосування налбуфіну гідрохлориду пацієнтам із порушенням свідомості або комою.

Застосування пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями

Налбуфіну гідрохлорид протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною кишковою непрохідністю, включаючи паралітичну кишкову непрохідність.

Не рекомендовано застосовувати препарат без проведення відповідної діагностики при хірургічному черевному синдромі, оскільки Налбуфін може маскувати його прояви.

При застосуванні налбуфіну пацієнтам, яким планується оперативне втручання з приводу хірургічної патології гепатобіліарної системи, слід мати на увазі високий ризик розвитку спазму сфінктера Одді.

Опіоїди можуть викликати підвищення сироваткової амілази. Необхідно спостерігати за пацієнтами з порушеннями гепатобіліарної системи, включаючи гострий панкреатит, на предмет погіршення симптомів захворювання.

Підвищення ризику виникнення судом у пацієнтів з епілепсією

Налбуфіну гідрохлорид може збільшувати частоту виникнення судом у пацієнтів з епілепсією, а також підвищує ризик виникнення судом, можливих в інших клінічних ситуаціях, пов'язаних з епілепсією. Необхідно спостерігати за пацієнтами з епілепсією в анамнезі для контролю судом при застосуванні налбуфіну гідрохлориду.

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.

Залежність, зловживання та неправильне застосування

Налбуфіну гідрохлорид є синтетичним аналгетиком, агоністом-антагоністом опіоїдних рецепторів. Застосування налбуфіну гідрохлориду як опіоїду наражає пацієнта на ризик залежності, зловживання та неправильного застосування.

Залежність може виникнути при застосуванні препарату як у рекомендованих дозах, так і в разі зловживання або неправильного його застосування.

Для кожного пацієнта необхідно оцінити ризик опіїдної залежності, зловживання або неправильного застосування. Ризик збільшується за наявності в особистому або сімейному анамнезі пацієнта зловживання психоактивними речовинами (включаючи зловживання лікарськими засобами, алкоголем або залежність) та у пацієнтів із психічними захворюваннями (наприклад, тяжка депресія). Існування цих ризиків не повинно перешкоджати належному лікуванню болю у кожного окремо взятого пацієнта.

Опіїди, які застосовують пацієнти з наркотичною залежністю, можуть використовуватися у злочинних цілях. Необхідно враховувати ці ризики при призначенні налбуфіну гідрохлориду. Для зниження цих ризиків препарат призначають у найменшій дозі.

Порушення функції нирок та печінки

Оскільки налбуфіну гідрохлорид, імовірно, (див. розділ «Фармакокінетика») метаболізується в печінці та виводиться нирками, препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з нирковою та печінковою недостатністю та призначати у менших дозах.

Інфаркт міокарда

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

Серцево-судинна система

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

Лабораторні тести

Налбуфіну гідрохлорид може заважати визначенню опіїдів ферментними методами, залежно від специфіки/чутливості тесту. Необхідно проконсультуватися з виробником тесту для отримання відповідної інформації.

Застереження

Зважаючи на ризики залежності, зловживання та неправильного застосування опіїдів, навіть у рекомендованих дозах, слід застосовувати налбуфіну гідрохлорид тільки пацієнтам, у яких альтернативні методи лікування (наприклад, неопіїдні аналгетики):

- не переносилися або не можуть переноситися;
- не забезпечили адекватну аналгезію або не можуть забезпечити адекватну аналгезію.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років) можуть мати підвищену чутливість до налбуфіну гідрохлориду у зв'язку з частим зниженням функції печінки, нирок або серця, супутніми захворюваннями або іншою супутньою терапією. Необхідно дотримуватися обережності при виборі дозування. Зазвичай застосування препарату починають з мінімальних ефективних доз.

Основним ризиком для літніх пацієнтів, які застосовують опіїди, є пригнічення дихання, що

виникає в результаті застосування великих початкових доз пацієнтам, у яких відсутня толерантність до опіоїдів, або при введенні опіоїдів одночасно з іншими препаратами, що пригнічують дихання. Для літніх пацієнтів застосування налбуфіну гідрохлориду необхідно починати з найменшої дози та повільно титрувати до настання терапевтичного ефекту.

Відомо, що налбуфіну гідрохлорид значною мірою виводиться нирками, тому ризик побічних реакцій вище у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Оскільки літні пацієнти частіше мають знижену функцію нирок, слід дотримуватися обережності при підборі дози з обов'язковим моніторингом функції нирок.

Канцерогенез

Дослідження, проведені на тваринах з пероральним застосуванням доз 200 мкг/мл [у 12 разів перевищує максимальну рекомендовану добову дозу для людини (МРДЛ)] та 200 мг/добу (у 6 разів вище за МРДЛ), довели, що канцерогенність відсутня.

Мутагенез

Налбуфіну гідрохлорид викликав підвищену частоту мутацій у тесті на лімфоми тварин. Препарат не проявляв мутагенної активності у тесті Еймса з чотирма бактеріальними штамами, у тестах ГГФТ (гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази) яєчників китайського хом'яка або у тесті сестринського хроматидного обміну. Кластогенна активність не спостерігалася у мікроядерному тесті у мишей та в аналізі цитогенності кісткового мозку у щурів.

Налбуфін містить: 0,13 ммоль (або 3 мг) натрію на дозу 10 мг лікарського засобу і 0,26 ммоль (або 6 мг) натрію на дозу 20 мг, тобто майже вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Тривале застосування опіоїдних аналгетиків під час вагітності може викликати синдром відміни у новонароджених. Наявних даних застосування налбуфіну гідрохлориду вагітним жінкам недостатньо, щоб визначити існування ризиків серйозних вроджених дефектів та викидня.

У репродуктивних дослідженнях на тваринах налбуфіну гідрохлорид знижував виживання і масу тіла дитинчат при застосуванні вагітним самкам щурів на пізніх термінах вагітності і протягом всього періоду лактації у дозах, що у 1,7 раза більше МРДЛ, а також при застосуванні самкам і самцям щурів або до спарювання, або протягом всього періоду вагітності та лактації. Ніяких вад розвитку не спостерігалось ні у щурів, ні у кроликів при застосуванні доз, що у 6,1 і 3,9 раза перевищують МРДЛ.

Передбачуваний фоновий ризик серйозних вроджених дефектів і викидня для людини невідомий. Усі вагітності мають фоновий ризик вродженого дефекту, викидня або інших несприятливих наслідків. У загальній популяції США передбачуваний фоновий ризик основних вроджених дефектів і викиднів при клінічно визнаних вагітностях становить 2–4 % та 15–20 % відповідно.

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 цей ризик існує. Лікарський засіб слід застосовувати під час вагітності тільки при необхідності, коли потенційна користь перевищує ризики для плода, за умови спостереження за станом плода для виявлення будь-якого несприятливого впливу.

Перейми та пологи

Налбуфіну гідрохлорид швидко і значною мірою проникає через плаценту.

Фетальні та неонатальні несприятливі наслідки, про які повідомлялося після введення налбуфіну гідрохлориду матері під час пологів, включають виникнення брадикардії у плода, пригнічення дихання при народженні, апное, ціанозу та гіпотензії. Деякі з цих явищ були небезпечними для життя. Введення налоксону матері під час пологів у деяких випадках усувало ці ефекти. Повідомлялося про виникнення тяжкої і тривалої брадикардії у плода. Спостерігалось постійне неврологічне ушкодження, пов'язане з брадикардією у плода. Також повідомлялося про синусоїдальну модель серцевого ритму у плода, пов'язану із застосуванням налбуфіну гідрохлориду. Налбуфіну гідрохлорид слід застосовувати під час переймів та пологів тільки при необхідності і тільки коли потенційна користь перевищує ризики для дитини. У разі застосування налбуфіну гідрохлориду необхідно 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. З метою усунення викликаного 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 анагетики, 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 приводить до скорочення часу пологів. Необхідно спостерігати за новонародженими, які піддаються впливу опіоїдних анагетиків під час пологів, на предмет наявності ознак надмірного седативного ефекту та пригнічення дихання.

-

Період годування груддю

Налбуфін проникає у грудне молоко; були описані кілька випадків гіпотонії та зупинки дихання у грудних дітей після застосування матерями похідних морфіну в дозах, що перевищували терапевтичні дози.

Таким чином, годування груддю протипоказано у разі тривалого застосування цього лікарського засобу.

У рамках застосування препарату в акушерській практиці грудне вигодовування є можливим.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах не спостерігалось ніяких несприятливих ефектів з боку чоловічої та жіночої фертильності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не рекомендується застосовувати Налбуфін в амбулаторних умовах через ризик виникнення денної сонливості.

Налбуфіну гідрохлорид може погіршити розумові або фізичні здібності, необхідні для потенційно небезпечної діяльності, такої як водіння автомобіля або управління небезпечними механізмами. Рекомендується утримуватись від керування автомобілем та небезпечними механізмами при підвищеній чутливості до налбуфіну гідрохлориду та відсутності адекватної реакції на препарат.

Необхідно спостерігати за пацієнтами до повного відновлення їхнього стану після застосування налбуфіну гідрохлориду, яке може вплинути на керування автомобілем або роботу з іншими потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Налбуфін призначають для внутрішньовенного, внутрішньом'язового та підшкірного введення.

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.

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.

Дозування

Дозування залежить від ваги пацієнта.

Будьте обережні, щоб уникнути помилок у дозуванні через сплутування міліграмів (мг) і мілілітрів (мл), — це може призвести до випадкового передозування (див. дозування у таблиці 1 нижче).

Рекомендована разова доза для дорослих становить 10–20 мг налбуфіну гідрохлориду для пацієнтів з масою тіла 70 кг, тобто 0,1–0,3 мг / кг маси тіла, що вводиться підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Разову дозу можна вводити за необхідністю кожні 3–6 годин. Дозування повинно бути скориговане залежно від тяжкості болю, фізичного стану пацієнта та враховуючи взаємодію з іншими одночасно застосовуваними лікарськими засобами. Для нетолерантних пацієнтів рекомендована максимальна разова доза складає 20 мг. Максимальна добова доза складає 160 мг.

Таблиця 1.

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

* Стосується форми випуску — розчин для ін'єкцій 10 мг/мл.

При застосуванні лікарського засобу Налбуфін як допоміжного засобу для анестезії необхідні вищі дози, ніж для знеболення. Початкові дози налбуфіну гідрохлориду варіюються від 0,3 до 3 мг/кг внутрішньовенно впродовж 10-15 хвилин, підтримувальні дози — від 0,25 до 0,5 мг/кг внутрішньовенно при необхідності. Застосування налбуфіну гідрохлориду може супроводжуватися пригніченням дихання, яке можна усунути за допомогою антагоніста опіоїдів налоксону гідрохлориду.

При знеболюванні під час пологів препарат слід застосовувати у дозі 20 мг внутрішньом'язово.

З обережністю призначають лікарський засіб пацієнтам літнього віку, при загальному виснаженні, недостатній функції дихання. У такому разі слід розпочинати застосування з мінімальних ефективних доз у зв'язку з більш частим виникненням побічних реакцій.

Титування та підтримання терапії

Титування лікарського засобу Налбуфін рекомендується шляхом підбору індивідуальної дози, що забезпечує адекватний аналгетичний ефект та мінімальні 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 титування.

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 та побічними ефектами, пов'язаними з опіоїдами.

Припинення застосування лікарського засобу Налбуфін

Якщо пацієнт, який регулярно застосовує налбуфіну гідрохлорид і, можливо, має фізичну залежність, більше не потребує терапії налбуфіну гідрохлоридом, рекомендується поступово зменшувати дозу препарату на 25-50 % кожні 2-4 дні, уважно контролювати стан пацієнта на предмет синдрому відміни. При появі симптомів 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 раптово припиняти застосування лікарського засобу Налбуфін пацієнтам з фізичною залежністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

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

Передозування.

При передозуванні виникають пригнічення дихання, періодичне дихання Чейна — Стокса; сонливість, дисфорія, зміна свідомості аж до коми; блідість шкіри, гіпотермія, міоз; зниження артеріального тиску, серцево-судинна недостатність; судоми; рабдоміоліз, що прогресує до ниркової недостатності.

Гостре передозування при одночасному застосуванні налбуфіну гідрохлориду з іншими опіоїдами або препаратами, що пригнічують ЦНС, може проявлятися пригніченням дихання, сонливістю, що прогресує до ступору чи коми, слабкістю скелетних м'язів, холодною і липкою шкірою, звуженням зіниць, іноді може бути набряк легень, брадикардія, артеріальна гіпотензія, часткова або повна обструкція дихальних шляхів, нетипове хропіння та летальний кінець. У випадках передозування при гіпоксії може спостерігатися виражений мідріаз.

Лікування.

У разі передозування пріоритетами є відновлення прохідності дихальних шляхів із застосуванням, при необхідності, допоміжної або контрольованої вентиляції. Можливе застосування інших підтримувальних заходів (включаючи кисень та вазопресорні препарати) при лікуванні циркуляторного шоку та набряку легень. При зупинці серця або аритмії необхідне застосування передових методів життєзабезпечення.

Антагоністи опіоїдів, налоксон або налмефен є специфічними протиотрутами від пригнічення дихання, викликаного передозуванням опіоїдів. У разі клінічно значущого пригнічення дихання або кровообігу, викликаних передозуванням налбуфіну гідрохлориду, необхідно вводити антагоніст опіоїдів. Антагоністи опіоїдів не слід призначати при відсутності клінічно значущого пригнічення дихання або кровообігу, викликаного передозуванням налбуфіну гідрохлориду.

Оскільки очікується, що тривалість відміни опіоїдів буде менша, ніж тривалість дії налбуфіну гідрохлориду, необхідно ретельно контролювати стан пацієнта до повного відновлення дихання. Якщо відповідь на опіоїдний антагоніст є субоптимальною або носить короткотривалий характер, потрібно вводити додатковий антагоніст відповідно до інструкції із застосування лікарського засобу.

У людини, фізично залежної від опіоїдів, введення рекомендованої звичайної дози антагоніста прискорить гострий синдром відміни. Ступінь вираженості симптомів відміни буде залежати від ступеня фізичної залежності та дози введеного антагоніста. Якщо прийнято рішення про лікування тяжкої дихальної недостатності у фізично залежного пацієнта, введення антагоніста слід починати з обережністю, шляхом титрування меншими, ніж зазвичай, дозами антагоніста.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями були седація та сонливість.

Рідше зустрічалися такі реакції: підвищена пітливість/липкість шкіри, нудота/блювання, запаморочення/вертиго, сухість у роті і головний біль.

З боку серцево-судинної системи: підвищення або зниження артеріального тиску,

ортостатична гіпотензія, брадикардія, тахікардія, відчуття серцебиття.

З боку органів зору: нечіткість або порушення зору, міоз.

З боку травного тракту: запор, нудота, блювання, сухість у роті, спазми у животі, гіркий присмак у роті, диспепсія.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функціональних показників печінки, спазм жовчовивідних шляхів.

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.

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

З боку нервової системи: почуття щастя, ворожість, незвичайні сни, слабкість, відчуття важкості, оніміння, поколювання, запаморочення, головний біль, м'язова ригідність, підвищення внутрішньочерепного тиску.

Психічні порушення: звикання до препарату, психоміметичні реакції, невротичні реакції, сонливість, депресія, сплутаність свідомості, дисфорія, порушення мовлення, зміна настрою, неспокій, знервованість (невгамовність), галюцинації, ейфорія, відчуття нереальності.

Можливість виникнення фізичної та психічної залежності, а також толерантності під час тривалого лікування така ж сама, як і при застосуванні інших похідних морфіну.

Виявлено, що частота виникнення психотоміметичних ефектів, таких як відчуття нереальності, деперсоналізація, марення, дисфорія і галюцинації, менша, ніж у пентазоцину.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: антидіуретичний ефект, спазм сечовивідних шляхів.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: зниження лібідо чи потенції, аменорея або безпліддя.

Під час застосування препарату в акушерській практиці — пригнічення дихання у новонароджених, яке може бути довготривалим або із затримкою циркуляції.

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

Загальні порушення і реакції у місці введення препарату: утруднення мови, часте сечовипускання, помутніння зору, гіперемія та відчуття жару, локальний біль, набряк, почервоніння, печіння, припливи, підвищена пітливість. Під час застосування лікарського засобу в акушерській практиці — пригнічення дихання у новонароджених, яке може бути довготривалим або із затримкою циркуляції.

Досвід післяреєстраційного застосування

Нижченаведені побічні реакції були виявлені під час застосування налбуфіну гідрохлориду після виходу препарату на ринок. Оскільки про ці реакції повідомляється на добровільній основі і вони виявляються у популяції невідомого розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом лікарського засобу.

Біль у животі, гіпертермія, пригнічення або втрата свідомості, сонливість, тремор, неспокій, набряк легень, збудження, судоми і реакції у місці введення, такі як біль, набряк, почервоніння, печіння і відчуття жару. Зафіксовано летальні випадки від тяжких алергічних реакцій при застосуванні налбуфіну гідрохлориду. Повідомлялося про смерть плода при застосуванні налбуфіну гідрохлориду матерям під час переймів та пологів.

Серотоніновий синдром

Повідомлялося про випадки серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану, при одночасному застосуванні опіоїдів із серотонінергічними препаратами.

Наднирковозалозна недостатність

Повідомлялося про випадки наднирковозалозної недостатності при застосуванні опіоїдів, частіше — після застосування більше 1 місяця.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу мають велике значення. Це дає змогу вести моніторинг співвідношення користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Спеціалісти галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції через державну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не слід змішувати в одному шприці з іншими ін'єкційними розчинами.

Налбуфін сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози і розчином Хартмана.

Упаковка.

По 1 мл або 2 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері з плівки, 1 або 2 блістери у пачці.

По 1 мл або 2 мл в ампулі; по 5 або 10 ампул у пачці з картону з картонними перегородками.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Лубнифарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 37500, Полтавська обл., м. Лубни, вул. Барвінкова, 16.