

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### НАЛБЕН

#### **Склад:**

діюча речовина: nalbuphine;

1 мл розчину містить 10 мг налбуфіну гідрохлориду;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію цитрат, кислота лимонна безводна, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин, вільний від видимих включень.

**Фармакотерапевтична група.** Анальгетики. Опіоїди. Похідні морфіану.

Код АТХ N02A F02.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Налбуфіну гідрохлорид є агоністом каппа-опіоїдних рецепторів та антагоністом мю-опіоїдних рецепторів. Налбуфін — сильнодіючий анальгетик, його знеболювальна дія по суті еквівалентна дії морфіну у міліграмах до дозування приблизно 30 мг.

Активність опіоїдних антагоністів налбуфіну на чверть нижче, ніж у налорфину, і в 10 разів більше, ніж у пентазоцину.

Налбуфін може спричиняти пригнічення дихання тією ж мірою, що й еквівалентні анальгезивні дози морфіну.

Проте налбуфін проявляє ефект насичення, отже збільшення дози вище 30 мг не викликає подальшого пригнічення дихання за умови відсутності інших активних щодо центральної нервової системи (ЦНС) препаратів, що впливають на дихання.

Налбуфін сам по собі має потужну опіоїдну антагоністичну активність у дозах, рівних або

менших, ніж його анальгетична доза.

При введенні після або одночасно з агоністами мю-опіоїдних рецепторів (наприклад, з морфіном, оксиморфоном, фентанілом) налбуфін може частково зменшувати або усувати викликане ними пригнічення дихання. Налбуфін може спричиняти синдром відміни у пацієнтів, залежних від опіоїдних препаратів. Налбуфін слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які регулярно отримували мю-опіоїдні анальгетики.

#### Вплив на центральну нервову систему

Налбуфін викликає пригнічення дихання шляхом прямого впливу на дихальні центри стовбура головного мозку. Пригнічення дихання полягає у зниженні чутливості дихальних центрів стовбура головного мозку до збільшення тиску вуглекислого газу і до електростимуляції. Однак може спостерігатися ефект насичення для пригнічення дихання, спричиненого налбуфіном. Незважаючи на те, що налбуфін є змішаним агоністом/антагоністом, налоксон може нейтралізувати його пригнічувальні респіраторні ефекти.

Налбуфін викликає міоз навіть у повній темряві. Точкові зіниці є ознакою передозування опіоїдів, але не є патогномонічним симптомом (наприклад, ураження варолієвого мосту геморагічного або ішемічного походження можуть мати аналогічні симптоми). Через гіпоксію у результаті передозування може спостерігатися виражений мідріаз, а не міоз.

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

Налбуфін викликає зниження моторики, пов'язане з підвищенням тону гладких м'язів антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки. Перетравлення їжі в тонкому кишечнику затримується, і зменшуються пропульсивні скорочення. Пропульсивні хвилі перистальтики в товстій кишці зменшуються, а тонус може підвищуватися до спазму, що призводить до запору. Інші опіоїдні ефекти можуть включати зниження секреції жовчовивідних шляхів і підшлункової залози, спазм сфінктера Одді і тимчасове підвищення рівня амілази в сироватці.

#### Вплив на серцево-судинну систему

При застосуванні налбуфіну під час анестезії повідомлялося про більш високу частоту брадикардії у пацієнтів, які не отримували атропін перед операцією.

Опіоїди спричиняють периферичне розширення судин, що може призвести до ортостатичної гіпотензії або непритомності.

Прояви вивільнення гістаміну і/або периферичної вазодилатації можуть включати свербіж, гіперемію, почервоніння очей, пітливість та/або ортостатичну гіпотензію.

#### Вплив на ендокринну систему

Опіоїди пригнічують секрецію адренокортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у людей (див. розділ «Побічні реакції»). Вони також стимулюють секрецію пролактину, гормону росту (СТГ— соматотропний гормон) та секрецію підшлунковою залозою інсуліну і глюкагону.

Тривале застосування опіоїдів може впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь, призводячи до дефіциту андрогенів, який може проявлятися зниженням лібідо, імпотенцією, еректильною дисфункцією, аменореєю або безпліддям.

Причинна роль опіоїдів в клінічному синдромі гіпогонадізму невідома, оскільки різні медичні, фізичні і психологічні чинники стресу та спосіб життя, що можуть впливати на рівні гонадних гормонів, не контролювалися належним чином в дослідженнях, проведених на сьогоднішній день (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Вплив на імунну систему

На моделях *in vitro* та на тваринах було показано, що опіоїди по-різному впливають на компоненти імунної системи. Клінічне значення цих результатів невідоме. В цілому, ефекти опіоїдів мають помірно імуносупресивний характер.

#### Співвідношення концентрації і ефективності

Мінімальна ефективна анальгетична концентрація буде широко варіюватися у пацієнтів, особливо у тих пацієнтів, які раніше отримували сильнодіючі опіоїди-агоністи. Мінімальна ефективна анальгетична концентрація налбуфіну для будь-якого окремого пацієнта може з часом збільшуватися через посилення болю, появу нового больового синдрому та/або розвиток толерантності до анальгетиків.

#### *Фармакокінетика.*

Дія налбуфіну починається протягом 2–3 хвилин після внутрішньовенного введення і менш ніж через 15 хвилин після підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Період напіввиведення налбуфіну з плазми становить 5 годин. У клінічних дослідженнях тривалість знеболювальної дії становила від 3 до 6 годин.

Метаболічний шлях налбуфіну не визначений, але, ймовірно, метаболізм відбувається у печінці.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Больовий синдром достатньо сильної інтенсивності, який потребує застосування опіоїдного анальгетика, якщо альтернативні методи лікування не дають очікуваного результату.

НАЛБЕН може також застосовуватися як додатковий засіб при проведенні збалансованої анестезії; для знеболення в перед- та післяопераційний період, для знеболення під час пологів.

#### Обмеження застосування

Через ризик виникнення залежності, зловживання та неправильного застосування опіоїдів, навіть у рекомендованих дозах (див. розділ «Особливості застосування»), налбуфін слід застосовувати тільки пацієнтам, у яких альтернативні засоби лікування (наприклад, неопіоїдні анальгетики):

- не переносились або їх переносимість не очікується;
- не забезпечили адекватне знеболення або таке не очікується.

## ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до налбуфіну гідрохлориду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

Відома або потенційна шлунково-кишкова непрохідність, включаючи паралітичну непрохідність кишечника.

Гострий біль у животі при підозрі на апендицит або панкреатит.

Виражене пригнічення дихання або виражене пригнічення ЦНС, підвищений внутрішньочерепний тиск, травма голови, гостре алкогольне отруєння, алкогольний делірій, судоми.

Гостра або тяжка бронхіальна астма, хронічна обструкція дихальних шляхів або астматичний статус.

Гостра дихальна недостатність, підвищений рівень вуглекислого газу у крові, легеневе серце.

Одночасне застосування інгібіторів моноаміноксидази (MAO) або застосування налбуфіну протягом 14 днів після відміни інгібіторів MAO.

Не застосовувати при легкому болю, який можна лікувати за допомогою інших знеболювальних препаратів.

Протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності та годування груддю.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

### Бензодіазепіни та інші депресанти центральної нервової системи (ЦНС)

Хоча налбуфін проявляє активність антагоніста опіоїдів, є докази того, що у пацієнтів без опіоїдної залежності він не буде протидіяти опіоїдним анальгетикам, що вводяться безпосередньо перед, одночасно або відразу після ін'єкції налбуфіну. Отже, через адитивні фармакологічні ефекти одночасний прийом інших опіоїдних анальгетиків, бензодіазепінів або інших депресантів ЦНС, таких як алкоголь, інших седативних/снодійних засобів, анксиолітиків, транквілізаторів, міорелаксантів, загальних анестетиків, нейролептиків та інших опіоїдів збільшує ризик пригнічення дихання, сильної седації, коми і смерті.

Необхідно дотримуватися обережності при одночасному призначенні цих препаратів пацієнтам, у яких альтернативні варіанти лікування не забезпечують очікуваний результат. Потрібно застосовувати найнижчу дозу протягом якомога коротшого періоду і ретельно спостерігати за пацієнтами щодо ознак пригнічення дихання та седативного ефекту.

### Серотонінергічні препарати

Одночасне застосування опіоїдів з іншими препаратами, що впливають на систему серотонінергічних нейромедіаторів, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗЗСН),

трициклічні антидепресанти, триптани, антагоністи серотонінових 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів, які впливають на систему нейротрансмітерів серотоніну (наприклад, міртазапін, тразодон, трамадол), інгібітори моноаміноксидази (МАО) (призначені для лікування психічних розладів, а також інші препарати, такі як лінезолід і метиленовий синій для внутрішньовенного введення), призводило до серотонінового синдрому.

Якщо одночасного застосування неможливо уникнути, потрібно ретельно спостерігати за пацієнтами, особливо на початку лікування та при корегуванні дози. Якщо є підозра на серотоніновий синдром, застосування препарату слід припинити.

### Міорелаксанти

Налбуфін може посилювати нервово-м'язову блокаду міорелаксантів і підвищувати ступінь пригнічення дихання.

Потрібно спостерігати за пацієнтами щодо ознак пригнічення дихання, яке може бути більш серйозним, ніж очікувалося, і за необхідності зменшити дозу налбуфіну та/або міорелаксанту.

### Діуретики

Опіоїди можуть знижувати ефективність діуретиків, спричиняючи вивільнення антидіуретичного гормону.

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

### Антихолінергічні препарати.

Одночасний прийом антихолінергічних препаратів збільшує ризик затримки сечі і/або важких запорів, що може призвести до паралітичної непрохідності кишечника.

Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо ознак затримки сечі або зниження перистальтики шлунка при одночасному застосуванні налбуфіну з антихолінергічними препаратами.

### Інгібітори МАО

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

Не слід застосовувати налбуфін пацієнтам, які приймають інгібітори МАО, і протягом 14 днів після припинення їх прийому.

Якщо необхідне термінове застосування опіоїдів, застосовують початкову тест-дозу з частим додаванням малих доз до досягнення адекватного контролю болю, уважно стежачи за артеріальним тиском, симптомами з боку ЦНС і диханням.

## **Особливості застосування.**

### Пригнічення дихання, що загрожує життю

Повідомлялося про серйозне, небезпечне для життя або смертельне пригнічення дихання при застосуванні опіоїдів, навіть у разі застосування відповідно до рекомендацій. Пригнічення дихання, якщо його негайно не розпізнати і не лікувати, може призвести до зупинки дихання і смерті. Запобіжні заходи щодо пригнічення дихання можуть включати ретельне спостереження, підтримувальні заходи і використання антагоністів опіоїдів, залежно від клінічного стану пацієнта. Затримка вуглекислого газу (CO<sub>2</sub>) в результаті пригнічення дихання, спричиненого опіоїдами, може погіршити седативний ефект опіоїдів.

Хоча серйозне, небезпечне для життя чи смертельне пригнічення дихання може виникнути в будь-який час під час застосування налбуфіну, ризик найбільш високий на початку терапії або після збільшення дози. Необхідно уважно спостерігати за пацієнтами щодо пригнічення дихання, особливо протягом перших 24–72 годин після початку терапії і після збільшення дозування налбуфіну.

Щоб знизити ризик пригнічення дихання, необхідно правильно підбирати і підвищувати дозу налбуфіну. Перевищення дози налбуфіну при переведенні пацієнтів з іншого опіоїдного препарату може призвести до летального передозування при першій дозі.

Опіоїди можуть спричинити пов'язане зі сном пригнічення дихання, включаючи апное сну центрального походження (ЦАС), та гіпоксемію, пов'язану зі сном. Вживання опіоїдів збільшує ризик ЦАС залежно від дози. Для пацієнтів із ЦАС потрібно по можливості зменшити дозування опіоїдів, дотримуючись практичних рекомендацій щодо поступового зниження дози опіоїдів.

#### Ризики, пов'язані з одночасним прийомом бензодіазепінів або інших депресантів ЦНС

Виражений седативний ефект, пригнічення дихання, кома і смерть можуть виникнути в результаті одночасного застосування налбуфіну з бензодіазепінами або іншими депресантами ЦНС (наприклад, небензодіазепіновими седативними/снодійними засобами, анксиолітиками, транквілізаторами, міорелаксантами, загальними анестетиками, нейролептиками, іншими опіоїдами, алкоголем). Через ці ризики не слід одночасно призначати вказані препарати пацієнтам, для яких альтернативні методи лікування не дають очікуваного результату.

Оглядові дослідження показали, що одночасний прийом опіоїдних анальгетиків і бензодіазепінів збільшує ризик смерті, пов'язаної з комбінованим лікуванням, у порівнянні із застосуванням тільки опіоїдних анальгетиків. Через схожі фармакологічні властивості передбачається аналогічний ризик при одночасному застосуванні інших депресантів ЦНС з опіоїдними анальгетиками (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо прийнято рішення про призначення бензодіазепіну або іншого депресанта ЦНС одночасно з опіоїдним анальгетиком, призначають мінімальні ефективні дози і мінімальну тривалість одночасного прийому. Пацієнтам, які вже отримують опіоїдний анальгетик, потрібно застосовувати більш низьку початкову дозу бензодіазепіну або іншого депресанта ЦНС, ніж призначається без прийому опіоїдів, та підвищувати її залежно від клінічної відповіді. Якщо пацієнту, який вже приймає бензодіазепін або інший депресант ЦНС, призначають опіоїдний анальгетик, потрібно застосовувати більш низьку початкову дозу опіоїдного анальгетика і підвищувати її в залежності від клінічної відповіді. Необхідно уважно спостерігати за пацієнтами щодо ознак і симптомів пригнічення дихання і седації.

Пацієнтів та/або опікунів необхідно повідомити про ризики пригнічення дихання та седативного ефекту при одночасному застосуванні налбуфіну з бензодіазепінами або іншими

депресантами ЦНС (включаючи алкоголь та заборонені речовини). Пацієнтам потрібно утримуватися від керування транспортними засобами та не працювати зі складними механізмами до тих пір, доки не будуть встановлені ефекти одночасного прийому бензодіазепіну або іншого депресанту ЦНС з опіоїдами. Потрібно контролювати пацієнтів щодо виникнення розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, включаючи зловживання та неправильне застосування опіоїдів, та попереджати їх про ризик передозування та смерті, пов'язаний із додатковим застосуванням депресантів ЦНС, включаючи алкоголь та заборонені речовини, під час лікування опіоїдами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пригнічення дихання, що загрожує життю, у пацієнтів з хронічною хворобою легенів, у літніх, виснажених або ослаблених пацієнтів.

Застосування налбуфіну пацієнтам з гострою чи тяжкою формою бронхіальної астми за відсутності відповідного контролю або реанімаційного обладнання протипоказано.

*Пацієнти з хронічним захворюванням легенів:* пацієнти із серйозними хронічними обструктивними захворюваннями легень або легенеvim серцем, а також пацієнти із значно зниженою дихальною функцією, гіпоксією, гіперкапнією або з наявним в анамнезі пригніченням дихання, які приймають налбуфін, мають підвищений ризик зниження активності дихального центру, включаючи апное, навіть при прийомі в рекомендованих дозах.

*Літні, виснажені або ослаблені пацієнти:* небезпечно для життя пригнічення дихання частіше виникає у літніх, виснажених або ослаблених пацієнтів, оскільки у них можуть змінитися фармакокінетика або кліренс у порівнянні з молодшими, більш здоровими пацієнтами. Необхідно ретельно спостерігати за такими пацієнтами, особливо на початку терапії та при підвищенні дози налбуфіну, а також при одночасному застосуванні налбуфіну з іншими препаратами, що пригнічують дихання. Як альтернатива можливе застосування цим пацієнтам неопіїдних анальгетиків.

Недостатність надниркових залоз

Повідомлялося про випадки недостатності надниркових залоз при застосуванні опіоїдів, частіше після застосування протягом більш ніж 1 місяця. Клінічна картина недостатності надниркових залоз може включати неспецифічні симптоми і ознаки, зокрема нудоту, блювання, анорексію, стомлюваність, слабкість, запаморочення і низький кров'яний тиск. При підозрі на недостатність надниркових залоз необхідно якомога швидше визначити діагноз. Якщо діагностовано недостатність надниркових залоз, проводять лікування фізіологічно замінними дозами кортикостероїдів. Необхідно поступово припинити застосування опіоїдів і продовжувати лікування кортикостероїдами, доки функція надниркових залоз не відновиться. Можна спробувати застосування інших опіоїдів, оскільки іноді повідомлялося про відсутність рецидиву недостатності надниркових залоз при застосуванні інших опіоїдів. Доступні дані не вказують на те, що якісь конкретні опіоїди з більшою ймовірністю пов'язані з недостатністю надниркових залоз.

Тяжка гіпотензія

Налбуфін може спричинити важку гіпотензію, включаючи ортостатичну гіпотензію і непритомність у пацієнтів з гіпотонією. Існує підвищений ризик у пацієнтів з порушеною здатністю підтримувати артеріальний тиск внаслідок зменшення об'єму крові або одночасного

прийому деяких депресантів ЦНС (наприклад, фенотіазинів або загальних анестетиків). Необхідно спостерігати за цими пацієнтами щодо ознак гіпотонії після початку прийому або зміни дози налбуфіну. У пацієнтів з циркуляторним шоком налбуфін може спричинити розширення судин, що призведе до зниження серцевого викиду і артеріального тиску. Слід уникати застосування налбуфіну пацієнтам з циркуляторним шоком.

#### Ризики застосування пацієнтам з підвищеним внутрішньочерепним тиском, пухлинами головного мозку, травмами голови або порушенням свідомості

У пацієнтів, які можуть бути сприйнятливими до внутрішньочерепних ефектів затримки CO<sub>2</sub> (наприклад, у тих, у кого є ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску або пухлини головного мозку), налбуфін може зменшити активність дихального центру, і, як наслідок, затримка CO<sub>2</sub> може ще більше підвищити внутрішньочерепний тиск. Необхідно спостерігати за такими пацієнтами щодо ознак седативного ефекту і пригнічення дихання, особливо на початку терапії налбуфіном.

Опіоїди також можуть приховувати симптоми у пацієнтів з травмою голови. Слід уникати застосування налбуфіну пацієнтам з порушенням свідомості або комою.

#### Ризики застосування пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями

Налбуфін протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною шлунково-кишковою непрохідністю, включаючи паралітичну непрохідність кишечника.

Налбуфін може спричинити спазм сфінктера Одді. Опіоїди можуть спричинити підвищення сироваткової амілази. Необхідно спостерігати за пацієнтами із захворюваннями жовчовивідних шляхів, включаючи гострий панкреатит, щодо погіршення симптомів.

#### Підвищений ризик судом у пацієнтів із судомними розладами

Налбуфін може збільшувати частоту нападів у пацієнтів із судомними розладами і підвищувати ризик судом, що виникають в інших клінічних ситуаціях. Необхідно спостерігати за пацієнтами із судомними розладами в анамнезі щодо контролю над нападами під час застосування налбуфіну.

#### Порушення функції нирок або печінки

Оскільки налбуфін метаболізується в печінці і виводиться нирками, препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок або печінки і вводити в нижчих кількостях.

#### Інфаркт міокарда

Як і всі сильнодіючі анальгетики, налбуфін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з інфарктом міокарда, у яких спостерігається нудота або блювання.

#### Серцево-судинна система

Під час досліджень налбуфіну при анестезії повідомлялося про більш високу частоту брадикардії у пацієнтів, які не отримували атропін перед операцією.

#### Застосування літнім пацієнтам



Літні пацієнти (віком від 65 років) можуть мати підвищену чутливість до налбуфіну. Загалом слід дотримуватися обережності при виборі дозування для літнього пацієнта, зазвичай починаючи з найнижчої межі діапазону дозування, оскільки у цій популяції більш висока частота зниження функції печінки, нирок або серця, супутнього захворювання або застосування інших лікарських засобів.

Пригнічення дихання є головним ризиком для літніх пацієнтів, що приймають опіоїди, і виникає після введення великих початкових доз пацієнтам, які нечутливі до опіоїдів, або при одночасному введенні опіоїдів з іншими препаратами, що пригнічують дихання. Дозування для літніх пацієнтів слід збільшувати дуже повільно.

Відомо, що налбуфін значною мірою виводиться нирками, і ризик побічних реакцій вищий у пацієнтів з порушенням функції нирок. Оскільки у літніх пацієнтів більш імовірно зниження функції нирок, слід дотримуватися обережності при виборі дози та по можливості контролювати функцію нирок.

### Лабораторні тести

Налбуфін може заважати ферментативним методам виявлення опіоїдів, залежно від специфіки/чутливості тесту.

### Зловживання та залежність

#### *Зловживання*

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

За усіма пацієнтами, які отримують опіоїди, має бути встановлене 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.

Зловживання налбуфіном може призвести до передозування і смерті. Ризики збільшуються при одночасному застосуванні налбуфіну з іншими депресантами ЦНС та алкоголем.

#### *Залежність*

Як толерантність, так і фізична залежність можуть розвинути під час тривалої опіоїдної терапії. Толерантність може проявлятися як до бажаних, так і до небажаних ефектів препаратів та може розвиватися з різною швидкістю для різних ефектів.

Фізична залежність призводить до симптомів відміни після різкого припинення прийому або значного зниження дозування препарату. Синдром відміни також може проявлятися після введення опіоїдних антагоністів (наприклад, налоксону, налмефену), анальгетиків, агоністів-антагоністів опіоїдних рецепторів (пентазоцин, буторфанол, налбуфін) або часткових агоністів (бупренорфін).

## *Припинення прийому (синдром відміни)*

Не слід раптово припиняти застосування налбуфіну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), оскільки у такому випадку у фізично залежного пацієнта може виникнути синдром відміни. Синдром відміни може характеризуватися такими симптомами, як неспокій, сльозотеча, ринорея, позіхання, потовиділення, озноб, міальгія, мідріаз. Також можуть розвинутися й інші ознаки та симптоми, у тому числі роздратованість, неспокій, біль у спині, біль у суглобах, слабкість, спазми у животі, безсоння, нудота, анорексія, блювання, діарея, підвищення артеріального тиску, частоти дихання або пульсу.

Немовлята, які народжені фізично залежними від опіоїдів матерями, також будуть фізично залежними і можуть мати респіраторні проблеми та симптоми відміни.

## *Застосування при наркотичній та алкогольній залежності*

Налбуфіну гідрохлорид є опіоїдом, що не схвалений для застосування при лікуванні залежностей. Його застосування особам з наркотичною чи алкогольною залежністю (активною або у стадії ремісії) головним чином передбачене для усунення болю, що вимагає опіоїдної анальгезії. Пацієнти з наркотичною або алкогольною залежністю в анамнезі мають більший ризик стати залежними від налбуфіну.

## Травма голови

Пригнічувальна дія налбуфіну на дихальні шляхи та його здатність підвищувати тиск спинномозкової рідини можуть значно посилюватися при вже підвищеному внутрішньочерепному тиску, викликаному травмою. Крім того, налбуфін може викликати сплутаність свідомості, міоз, блювання та інші побічні ефекти, що маскують клінічний перебіг у пацієнтів з травмою голови. Таким пацієнтам налбуфін слід застосовувати з особливою обережністю і тільки в тому разі, коли це визнано дійсно необхідним.

## Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію в одній дозі, тобто практично вільний від натрію.

-

## *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

Дослідження на людях не проводилися. Налбуфін проникає через плацентарний бар'єр і протипоказаний вагітним жінкам.

Тривале застосування опіоїдних анальгетиків під час вагітності може призвести до неонатального синдрому відміни. Неонатальний синдром відміни опіоїдів, може бути небезпечним для життя.

Для людини потенційний ризик серйозних вроджених вад і викидня у вказаній популяції невідомий. На всіх строках вагітності існує потенційний ризик вроджених вад, викидня або інших несприятливих наслідків. Вагітним жінкам, які приймають опіоїди, не слід різко припиняти прийом ліків, оскільки це може викликати ускладнення вагітності, такі як викидень або мертвонародження. Зниження дози повинно бути повільним і під наглядом лікаря, щоб

уникнути серйозних побічних ефектів для плода.

### Перейми та пологи

Плацентарний перенос налбуфіну є високим, швидким і непостійним у співвідношеннях «мати — плід» від 1:0,37 до 1:6. Побічні ефекти у плода та новонародженого, про які повідомлялося після введення налбуфіну матері під час пологів, включають брадикардію плода, пригнічення дихання новонародженого, апное, ціаноз і гіпотонію. Деякі з цих ефектів були небезпечними для життя. При введенні налоксону матері під час пологів в деяких випадках ситуації нормалізувалися. Повідомлялося про важку та тривалу брадикардію плода. Були повідомлення про стійке неврологічне ушкодження, пов'язане з брадикардією плода.

Також повідомлялося про зміну частоти серцевих скорочень, пов'язану із застосуванням налбуфіну. Налбуфін слід застосовувати під час переймів і пологів, тільки якщо це необхідно і тільки якщо потенційна користь для матері перевищує ризик для немовляти. Якщо налбуфін застосовується під час пологів, новонароджених слід контролювати щодо пригнічення дихання, апное, брадикардії і аритмій.

Налбуфін не рекомендується застосовувати вагітним жінкам під час або безпосередньо перед пологами, якщо можна застосувати інші методи знеболювання. Опіюїдні анальгетики, в тому числі налбуфін, можуть подовжити тривалість пологів завдяки своїм властивостям тимчасово зменшувати силу, тривалість і частоту скорочень матки. Однак цей ефект не є постійним і може бути компенсований збільшенням швидкості розкриття шийки матки, що, як правило, скорочує пологи.

### Годування груддю

Оскільки опіюїди можуть проникати через плацентарний бар'єр і виділятися з грудним молоком, НАЛБЕН протипоказаний жінкам, що годують, і не рекомендується використовувати під час переймів і пологів, якщо, на думку лікаря, потенційна користь не переважає ризику. У дитини може виникнути загрозове для життя пригнічення дихання, якщо матері вводять опіюїди. Необхідна наявність налоксону у швидкій доступності. Немовлята, матері яких під час годування груддю приймають налбуфін, повинні перебувати під наглядом щодо надмірного седативного ефекту і пригнічення дихання.

Якщо жінка у період годування груддю припиняє прийом опіюїдних анальгетиків або під час прийому опіюїдних анальгетиків припиняє годування груддю, у немовлят можуть виникати симптоми відміни.

### Репродуктивна функція

Тривале вживання опіюїдів може бути причиною зниження рівня статевих гормонів з такими симптомами, як низьке лібідо, еректильна дисфункція або безпліддя.

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

Налбуфін може погіршити розумові або фізичні здібності, необхідні для потенційно небезпечних видів діяльності, таких як управління автотранспортом або робота з обладнанням. Необхідно утримуватися від управління автомобілем або роботи з небезпечними механізмами при толерантності пацієнта до налбуфіну та якщо не відома реакція на нього.

Необхідний нагляд за пацієнтом до моменту усунення ефектів налбуфіну, які можуть вплинути на здатність управляти автомобілем, працювати з механізмами або займатися іншою діяльністю, що потребує підвищеної уваги.

### **Спосіб застосування та дози.**

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.

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

Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного, внутрішньом'язового та підшкірного введення.

При застосуванні налбуфіну протягом 12 годин до та 12-24 годин після оперативного втручання слід дотримуватися обережності.

Швидке внутрішньовенне введення опіоїдних анальгетиків збільшує ризик виникнення гіпотонії та пригнічення дихання.

При гострому болю застосовувати налбуфін рекомендується протягом максимум 7 днів у найнижчій дозі, яка забезпечує адекватне знеболювання.

Усі дози опіоїдів несуть у собі ризик летальних або нелетальних побічних явищ. Цей ризик збільшується при збільшенні дози. Якщо налбуфін використовується більше 7 днів для лікування хронічного неракового, непаліативного болю, рекомендується не перевищувати 90 мг налбуфіну на добу. У кожного пацієнта потрібно оцінювати ризик перед призначенням налбуфіну, оскільки ймовірність виникнення серйозних побічних ефектів залежить від тривалості лікування, рівня болю, а також від рівня терпимості пацієнта. Крім того, рівень болю слід регулярно контролювати, щоб підтвердити найбільш оптимальну дозу та необхідність подальшого використання налбуфіну.

#### Дозування

Дозування необхідно розраховувати для кожного пацієнта індивідуально, враховуючи інтенсивність болю, відповідь на препарат, попередній досвід лікування анальгетиками і фактори ризику залежності, зловживання і неправильного використання (див. розділ «Особливості 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 (див. Таблицю 1)/

Таблиця 1: 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**

*\*\*Наведена інформація стосується форми випуску - розчин для ін'єкцій 10 мг/мл*

Необхідно уважно спостерігати за пацієнтами щодо пригнічення дихання, особливо протягом перших 24-72 годин після початку терапії і після збільшення дозування налбуфіну та проводити відповідну корекцію дози.

### Знеболення

Звичайна рекомендована доза налбуфіну для дорослих вагою 70 кг становить 10 мг, в разі потреби введення дози можна повторювати кожні 3-6 годин. Дозування необхідно корегувати відповідно до серйозності болю, фізичного стану пацієнта та з урахуванням прийому пацієнтом інших лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»). Максимальна разова доза становить 20 мг, максимальна добова доза — 160 мг.

Застосування особливим групам пацієнтів (пацієнти з порушенням функції нирок або печінки, літні пацієнти) — див. розділ «Особливості застосування».

### Комбінована анестезія

Застосування налбуфіну у комбінованій анестезії потребує більших доз, ніж рекомендовані для знеболювання. Доза налбуфіну для введення в наркоз — від 0,3 до 5 мг/кг внутрішньовенно протягом 10-15 хвилин; у разі потреби вводять підтримувальні дози від 0,25 до 0,5 мг/кг. Застосування налбуфіну може супроводжуватися пригніченням дихання, яке можна усунути за допомогою опіоїдного антагоніста налоксону.

Як складову регіонарної анестезії, налбуфін можна використовувати в дозах від 0,2 мг/кг до 0,5 мг/кг маси тіла. Налбуфін забезпечує седацію та додаткове знеболення при анестезії луночкового нерва, спинномозковій анестезії, регіонарній нервовій блокаді, блокаді кінцівок тощо.

### Титрування дози

Належна оптимізація доз, розрахованих для полегшення болю, повинна бути спрямована на введення найнижчої дози, яка дозволить досягти оптимального балансу між усуненням болю і побічними ефектами, пов'язаними з опіоїдами.

Коригування дози має ґрунтуватися на клінічній реакції пацієнта.

### Коригування або зменшення дози

Фізична залежність, із психологічною залежністю або без неї, як правило, виникає при постійному прийомі опіоїдів, включаючи налбуфін. Симптоми відміни можуть виникати після різкого припинення терапії. Ці симптоми можуть включати: біль в тілі, діарею, мурашки по шкірі, втрату апетиту, нудоту, нервозність або неспокій, нежить, чхання, тремор, спазми шлунка, тахікардію, проблеми зі сном, незвичне підвищення потовиділення, серцебиття, лихоманку невідомого походження, слабкість та позіхання.

Після успішного купірування помірного та сильного болю слід пробувати поступово знижувати дозу опіоїдів. Зменшення дози або повне припинення прийому може стати можливим у разі зміни загального або психічного стану пацієнта. Пацієнтам, які отримують тривалу терапію, слід поступово припиняти прийом препарату, якщо він більше не потрібен для купірування болю. Зниження дози повинно бути індивідуальним і проводитися під наглядом лікаря.

Пацієнти повинні бути проінформовані про те, що зменшення дози або припинення прийому опіоїдів знижує їх толерантність до цих препаратів. Якщо лікування необхідно відновити, пацієнту слід почати з мінімальної дози і поступово збільшувати дозу, щоб уникнути передозування.

### Припинення прийому

Якщо пацієнт, який приймав налбуфін тривалий час і може мати фізичну залежність, більше не потребує терапії налбуфіном, дозу необхідно поступово зменшувати на 25-50 % кожні 2-4 дні, уважно спостерігаючи за появою ознак і симптомів відміни. Якщо у пацієнта з'являються ці ознаки або симптоми, потрібно повернутися до попередньої дози і зменшувати дозу повільніше, збільшуючи інтервал між зменшенням дози або зменшуючи величину зміни дози, або і те й інше. Не можна раптово припиняти застосування налбуфіну фізично залежним пацієнтам (див. розділ «Особливості застосування»).

### Пропущена доза

Якщо було пропущено введення дози, наступну дозу слід ввести в наступний запланований час і в звичайній кількості.

### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування налбуфіну у дітей та підлітків (віком до 18 років) не вивчалися.

## ***Передозування.***

### Симптоми

Гостре передозування тільки налбуфіну може проявлятися пригніченням дихання і дисфорією. Гостре передозування налбуфіну та інших опіоїдів або депресантів ЦНС може проявлятися пригніченням дихання, сонливістю, що переходить у ступор або кому, в'ялістю скелетних м'язів, холодною і липкою шкірою, звуженими зіницями і, в деяких випадках, набряком легенів, брадикардією, гіпотонією, частковою або повною обструкцією дихальних шляхів, атипичним хропінням і смертю. Помітний мідріаз, але не міоз, може спостерігатися у разі гіпоксії при передозуванні.

### Лікування

У разі передозування першочерговими заходами є відновлення вільної прохідності та захист дихальних шляхів і, при необхідності, застосування допоміжної або контрольованої вентиляції. У разі циркуляторного шоку і набряку легенів необхідно застосовувати інші підтримувальні заходи (включаючи кисень і вазопресори). При зупинці серця або аритмії потрібно

застосовувати сучасні методи життєзабезпечення.

Антагоністи опіоїдів налоксон або налмефен є специфічними антидотами у випадках пригнічення дихання, спричиненого передозуванням опіоїдів. У разі клінічно значущого пригнічення дихання або кровообігу при передозуванні налбуфіну необхідно застосовувати антагоніст опіоїдів. Антагоністи опіоїдів не слід призначати за відсутності клінічно значущого пригнічення дихання або кровообігу.

Оскільки очікується, що тривалість відміни опіоїдів буде меншою, ніж тривалість дії налбуфіну, необхідно спостерігати за пацієнтом до повного відновлення дихання. Якщо реакція на опіоїдний антагоніст неповна або короточасна, потрібно ввести додатковий антагоніст згідно з рекомендаціями щодо його застосування.

У пацієнтів, фізично залежних від опіоїдів, введення рекомендованої звичайної дози антагоніста спричинить гострий синдром відміни. Ступінь тяжкості симптому відміни буде залежати від ступеня фізичної залежності і дози введеного антагоніста. Якщо необхідне лікування серйозного пригнічення дихання у фізично залежного пацієнта, введення антагоніста слід починати з обережністю, додаючи дози антагоніста, менші, ніж зазвичай.

## ***Побічні реакції.***

### Седативний ефект

Седативний ефект — частий побічний ефект опіоїдних анальгетиків, особливо у людей, які раніше не приймали опіоїди. Седативний ефект також може відбуватися частково через те, що пацієнти зазвичай відновлюють сили від тривалої втоми після полегшення постійного болю. У більшості пацієнтів розвивається резистентність до седативних ефектів опіоїдів протягом 3-5 днів, і, якщо седативний ефект не є тяжким, не потрібно буде ніякого лікування, крім заспокоєння. Якщо надмірний седативний ефект зберігається більше кількох днів, дозу опіоїдів слід зменшити і досліджувати альтернативні причини. Деякі з них: одночасне лікування депресантами ЦНС, печінкова або ниркова дисфункція, метастази в мозок, гіперкальціємія і дихальна недостатність. Після зменшення дози її можна обережно збільшити знову через три або чотири дні, якщо є очевидним, що біль погано контролюється. Запаморочення і нестійкість можуть бути викликані постуральною гіпотензією, особливо у літніх або ослаблених пацієнтів. Ці прояви можуть зменшитися, якщо пацієнт ляже.

### Нудота і блювання

Нудота є частим побічним ефектом на початку терапії опіоїдними анальгетиками і, як вважають, виникає в результаті активації хеморецепторної тригерної зони, стимуляції вестибулярного апарату і затримки випорожнення шлунка. Частота нудоти знижується після продовження лікування опіоїдними анальгетиками. Під час призначення опіоїдної терапії при хронічному болю слід розглянути також можливість звичайного призначення протиблювотного засобу. У онкохворих пацієнтів дослідження нудоти повинно включати такі причини, як запор, непрохідність кишечника, уремію, гіперкальціємію, гепатомегалію, пухлинну інвазію черевного сплетення та одночасне застосування препаратів з еметогенними властивостями. Постійна нудота, що не зменшується при зменшенні дози, може бути викликана опіоїдним стазом шлунка та може супроводжуватися іншими симптомами, включаючи анорексію, відчуття швидкого насичення, блювання та відчуття переповнення шлунка. Ці симптоми піддаються хронічному лікуванню шлунково-кишковими прокінетичними препаратами.

## Запор

Практично у всіх пацієнтів виникає запор при постійному прийомі опіоїдів. У деяких пацієнтів, особливо у літніх людей або у прикутих до ліжка, може статися закупорка калових мас. Важливо попередити про це пацієнтів і встановити відповідний режим управління кишкою на початку тривалої опіоїдної терапії. При необхідності слід використовувати стимулювальні проносні лікарські засоби та інші відповідні заходи. Оскільки каловий завал може проявлятися у вигляді діареї переповнення, у пацієнтів, які отримують опіоїдну терапію, слід виключити наявність запору до початку лікування діареї.

У ході клінічних досліджень ін'єкційного налбуфіну найчастішою побічною реакцією у 1066 пацієнтів, яка спостерігалась у 36 % пацієнтів, був седативний ефект. З меншою частотою спостерігалися такі реакції: пітливість та липкість шкіри у 9 % пацієнтів, нудота та блювання (6 %), запаморочення та вертиго (5 %), сухість у роті (4 %) і головний біль (3 %).

Інші побічні реакції, що виникли з частотою 1 % або менше, були такі.

*З боку ЦНС:* нервозність, депресія, неспокій, плач, ейфорія, дезорієнтація, ворожість, незвичні сни, сплутаність свідомості, непритомність, галюцинації, дисфорія, почуття важкості, оніміння, поколювання, відчуття нереальності. Було продемонстровано, що частота психотоміметичних ефектів, таких як відчуття нереальності, деперсоналізація, маячня, дисфорія та галюцинації, нижча, ніж у пентазоцину.

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* спазми, диспепсія, гіркота у роті.

*З боку респіраторної системи:* пригнічення дихання, задишка, астма.

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

*Інше:* утруднення мовлення, позиви до сечовипускання, помутніння зору, гіперемія і припливи.

*Алергічні реакції:* після застосування налбуфіну були зареєстровані анафілактичні/анафілактоїдні та інші серйозні реакції гіперчутливості, які можуть потребувати застосування негайного підтримувального лікування. Ці реакції можуть включати шок, респіраторний дистрес-синдром, зупинку дихання, брадикардію, зупинку серця, гіпотензію або набряк гортані. Деякі з цих алергічних реакцій можуть бути небезпечними для життя. Повідомлялося про інші реакції алергічного типу, включаючи стридор, бронхоспазм, дихання зі свистом, набряк, висип, свербіж, нудоту, блювання, потовиділення, слабкість і тремтіння.

## Післяреєстраційний досвід

Нижченаведені побічні реакції були виявлені у післяреєстраційний період. Оскільки про ці реакції повідомляється добровільно і розмір популяції, де виявлялися побічні реакції, не визначений, неможливо точно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом препарату.



Біль у животі, гіпертермія, пригніченість або втрата свідомості, сонливість, тремор, неспокій, набряк легенів, збудження, судоми і реакції в місці ін'єкції, такі як біль, набряк, почервоніння, печіння і відчуття жару. Повідомлялося про смерть від важких алергічних реакцій при застосуванні налбуфіну. Повідомлялося про загибель плода при введенні налбуфіну матері під час пологів.

#### Дефіцит андрогенів

Хронічне вживання опіоїдів може впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь, призводячи до дефіциту андрогенів, який може проявлятися у вигляді низького лібідо, імпотенції, еректильної дисфункції, аменореї або безпліддя. Причинна роль опіоїдів в клінічному синдромі гипогонадизму невідома, оскільки в дослідженнях, проведених на сьогоднішній день, різні медичні, фізичні фактори, спосіб життя і психологічні фактори стресу, які можуть впливати на рівні гонадних гормонів, не контролювалися належним чином. Пацієнти із симптомами андрогенної недостатності повинні пройти лабораторне обстеження.

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

*Наднирковозалозна недостатність:* повідомлялося про випадки наднирковозалозної недостатності при застосуванні опіоїдів, частіше після тривалого застосування (понад один місяць).

#### 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 застосування лікарського засобу. Спеціалісти галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції за допомогою державної системи фармаконагляду.

#### **Термін придатності.**

2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

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

Налбуфін фізично несумісний з нафциліном та кеторолаком. Розчини цих препаратів не слід змішувати.

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

**Упаковка.**

По 1 мл в ампулі, по 5 ампул у контурній упаковці, по 1 контурній упаковці у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Стерил-Джен Лайф Сайенсиз (П) Лтд.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

№ 45, Мангалам Мейн Роуд, Вілліанур Комм'юн, Пудучеррі, 605110, Індія.