

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
НАЛБУФІН
(NALBUPHINE)

Склад:

діюча речовина: налбуфіну гідрохлорид;

1 мл розчину містить налбуфіну гідрохлорид у перерахуванні на 100% речовину – 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: прозорий безбарвний або майже безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Аналгетики. Опіоїди. Похідні морфіну. Код АТХ N02A F02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Налбуфін є агоністом каппа-рецепторів та антагоністом мю-рецепторів.

Налбуфін, розчин для ін'єкцій, є сильнодіючим аналгетиком. За аналгетичною дією він практично еквівалентний морфіну в перерахуванні на міліграм до максимальної дози приблизно 30 мг.

Активність налбуфіну гідрохлориду як антагоніста опіатних рецепторів становить $\frac{1}{4}$ дії налорфіну та в 10 раз перевищує дію пентазоцину.

Налбуфіну гідрохлорид може викликати такий же ступінь пригнічення дихання, що й еквіаналгетичні дози морфіну. Однак лікарський засіб Налбуфін, розчин для ін'єкцій, має крайовий ефект, при якому подальше підвищення дози понад 30 мг не спричиняє більшого пригнічення дихання без застосування інших препаратів, активних щодо центральної нервової системи (ЦНС), які впливають на дихальну функцію.

Сам по собі налбуфіну гідрохлорид має сильну антагоністичну активність щодо опіоїдних рецепторів у дозах, що є меншими або дорівнюють його аналгетичній дозі. При введенні після аналгетиків або у поєднанні з аналгетиками, що є антагоністами

мю-рецепторів (наприклад, морфін, оксиморфон, фентаніл), налбуфіну гідрохлорид може частково нейтралізувати або блокувати пригнічення дихання, викликане дією опіоїдних аналгетиків, що є агоністами мю-рецепторів. Налбуфіну гідрохлорид може полегшувати ефект відміни у пацієнтів зі залежністю від опіоїдних препаратів. Даний лікарський засіб слід з обережністю призначати пацієнтам, які застосовували аналгетики, що є антагоністами мю-рецепторів, на регулярній основі.

Вплив на ЦНС. Налбуфін спричиняє пригнічення дихання шляхом безпосереднього впливу на дихальні центри у стовбурі головного мозку. Пригнічення дихання включає зниження відповіді дихальних центрів у стовбурі головного мозку як на підвищення напруги вуглекислого газу, так і на електростимуляцію. Однак спричинене налбуфіном пригнічення дихання характеризується ефектом насичення. Незважаючи на те, що препарат є агоністом/антагоністом, ефект пригнічення дихання, викликаний налбуфіном, може бути нейтралізований налоксоном.

Налбуфін викликає міоз, навіть в умовах повної темряви. Звуження зіниць є ознакою передозування опіоїдними аналгетиками, однак не є патогномонічним симптомом (наприклад, ураження варолієвого моста геморагічної або ішемічної етіології може викликати такі ж самі симптоми). При гіпоксії, спричиненій передозуванням, спостерігається виражений мідріаз, а не міоз.

Вплив на шлунково-кишковий тракт та на іншу гладеньку мускулатуру. Налбуфін викликає зниження перистальтики, пов'язаної з підвищенням тону м'язів гладенької мускулатури в антральному відділі шлунка та дванадцятипалій кишці. Процеси травлення у тонкому кишечнику сповільнюються, а пропульсивні скорочення знижуються. Пропульсивні перистальтичні хвилі в ободовій кишці знижуються, причому тонус може підвищуватися до спазму, що призводить до запорів. Інші ефекти, спричинені опіоїдними аналгетиками, можуть включати зниження секреції жовчі та підшлункової залози, спазм сфінктера Одді, а також тимчасове підвищення амілазу у сироватці крові.

Вплив на серцево-судинну систему. При застосуванні налбуфіну під час введення у наркоз повідомлялося про збільшення випадків брадикардії у пацієнтів, яким не застосовували атропін до проведення операції.

Опіоїдні аналгетики спричиняють розширення периферичних судин, що може призвести до ортостатичної гіпотензії або синкопе. Прояви вивільнення гістаміну та/або розширення периферичних судин можуть включати свербіж, припливи, почервоніння очей, підвищене потовиділення та/або ортостатичну гіпотензію.

Вплив на ендокринну систему. Опіоїдні аналгетики інгібують секрецію адренотропного гормону кортизолу та лютеїнізуючого гормону у людини (див. розділ «Побічні реакції»). Вони також стимулюють секрецію пролактину, гормону росту та секрецію інсуліну й глюкагону підшлунковою залозою.

При тривалому застосуванні опіоїдні аналгетики можуть впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь, призводячи до андрогенної недостатності, яка може проявлятися зниженням лібідо, імпотенцією, еректильною дисфункцією, аменореєю або безплідністю. Причинно-наслідковий зв'язок прийому опіоїдних аналгетиків та клінічного синдрому гіпогонадізму невідомий, оскільки контроль різних медичних, фізичних, побутових та фізіологічних стрес-факторів, що можуть впливати на рівень гонадальних гормонів, у рамках проведених дотепер досліджень не проводився (див.

розділ «Побічні реакції»).

Вплив на імунну систему. У рамках *in vitro* досліджень на тваринних моделях показано, що опіюїдні аналгетики чинять різноманітний вплив на компоненти імунної системи. Клінічна значущість цих результатів невідома. Загалом вплив опіюїдних аналгетиків є дещо імуносупресивним.

Відношення доза-ефект. Мінімальна ефективна аналгетична концентрація відрізняється у пацієнтів, особливо у пацієнтів, які попередньо проходили лікування сильнодіючими агоністами опіюїдних рецепторів. Мінімальна ефективна аналгетична концентрація налбуфіну для окремого пацієнта може з часом підвищуватися у зв'язку з посиленням больового синдрому, розвитком нового больового синдрому та/або розвитком толерантності до аналгетиків (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Налбуфін починає діяти через 2-3 хвилини після внутрішньовенного введення та менш ніж через 15 хвилин після підшкірного або внутрішньом'язового введення. Період напіввиведення налбуфіну з плазми крові становить 5 годин, а тривалість аналгетичної активності відповідно до результатів клінічних досліджень становить від 3 до 6 годин.

Метаболічний шлях для налбуфіну не визначався, однак, вірогідно, препарат метаболізується печінкою.

Клінічні характеристики.

Показання.

Налбуфін, розчин для ін'єкцій, призначений для лікування больового синдрому, що є достатньо сильним для застосування опіюїдних аналгетиків та відносно якого альтернативні методи лікування є неідеальними. Налбуфін також рекомендовано як додаткову терапію при змішаній анестезії з метою передопераційного та післяопераційного знеболення, а також для знеболення в акушерстві під час пологів.

Обмеження застосування

У зв'язку з ризиком розвитку залежності, зловживання та неправильного застосування, пов'язаним з опіюїдними аналгетиками, навіть при їх прийомі в рекомендованих дозах (див. розділ «Особливості застосування»), застосування Налбуфіну, розчину для ін'єкцій, слід обмежити пацієнтам, у яких альтернативні опції лікування (наприклад, неопіюїдні аналгетики):

- пов'язані з непереносимістю або є підозра на непереносимість;
- не дають належного знеболення або належний знеболювальний ефект при їх прийомі не очікується.

Протипоказання.

Лікарський засіб Налбуфін протипоказаний пацієнтам із:

- підвищеною чутливістю до налбуфіну гідрохлориду або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- відомою або підозрюваною обструкцією шлунково-кишкового тракту, включно з паралітичною кишковою непрохідністю (див. розділ «Особливості застосування»);
- гострим болем у животі при підозрі на апендицит або панкреатит;
- вираженим пригніченням дихання або вираженим пригніченням ЦНС, підвищеним внутрішньочерепним тиском, травмою голови, гострим алкогольним отруєнням, алкогольним делірієм, судомами (див. розділ «Особливості застосування»);
- гострою або тяжкою бронхіальною астмою, хронічною обструкцією дихальних шляхів або астматичним статусом (див. розділ «Особливості застосування»);
- гострою дихальною недостатністю, підвищеним рівнем вуглекислого газу у крові, легенеvim серцем.
- одночасним застосуванням інгібіторів моноаміноксидази (МАО) або застосуванням налбуфіну протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО.

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 препарати, що інгібують ЦНС. Хоча лікарський засіб Налбуфін має антагоністичну активність щодо опіоїдних рецепторів, є дані, що у пацієнтів, які не страждають залежністю, він не протидіятиме опіоїдному аналгетику, введеному безпосередньо перед, одночасно або безпосередньо після Налбуфіну. Таким чином, у зв'язку з адитивними фармакологічними ефектами одночасне застосування налбуфіну гідрохлориду з іншими опіоїдними аналгетиками, бензодіазепінами або з іншими препаратами, що інгібують ЦНС (наприклад, з алкоголем, іншими заспокійливими/снودійними препаратами, анксіолітиками, транквілізаторами, міорелаксантами, загальними анестетиками, нейролептиками та іншими опіоїдами), може збільшити ризик пригнічення дихання, глибокої седації, коми та летального наслідку.

Сумісний прийом таких препаратів слід обмежувати пацієнтами, у яких альтернативна терапія є нерезультативною. Дози та тривалість прийому препаратів слід зменшити до мінімуму. Пацієнтів потрібно ретельно перевіряти на наявність симптомів пригнічення дихання та седації (див. розділ «Особливості застосування»).

Серотонінергічні препарати. Сумісне застосування опіоїдних аналгетиків з іншими

препаратами, що впливають на серотонінергічну систему нейропередачі (наприклад, зі селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину, трициклічними антидепресантами, триптанами, антагоністами 5-HT₃-рецептора, препаратами, що впливають на серотонінову систему нейропередачі (наприклад, міртазапін, тразодон, трамадол), певними міорелаксантами (наприклад, циклобензаприн, метаксалон) та інгібіторами моноаміноксидази (MAO) (препарати, призначені для лікування психічних розладів та інші, наприклад лінезолід та метиленовий синій для внутрішньовенного введення)), призводять до виникнення серотонінового синдрому (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо сумісне застосування таких препаратів є виправданим, за пацієнтом слід ретельно спостерігати, особливо на початку лікування та під час коригування дози. При підозрі на серотоніновий синдром застосування лікарського засобу Налбуфін слід припинити.

Міорелаксанти. Налбуфін може посилити нейром'язову блокаду релаксантів скелетних м'язів та призвести до сильного пригнічення дихання.

Пацієнтів слід перевіряти на наявність симптомів пригнічення дихання, що можуть бути інтенсивнішими, ніж очікувалося, та за необхідності зменшити дозу налбуфіну та/або міорелаксантів.

Діуретики. Опіоїдні аналгетики можуть знижувати ефективність діуретиків шляхом активації вивільнення антидіуретичного гормону.

Пацієнтів слід перевіряти на наявність ознак зменшення діурезу та/або впливу на артеріальний тиск та за необхідності підвищити дозу діуретиків.

Антихолінергічні препарати. Сумісне застосування налбуфіну гідрохлориду з антихолінергічними препаратами може підвищити ризик затримки сечі та/або сильного запору, що може призвести до паралітичної кишкової непрохідності.

При сумісному застосуванні лікарського засобу Налбуфін з антихолінергічними препаратами за пацієнтами слід ретельно спостерігати на наявність симптомів затримки сечі або зниження перистальтики шлунка.

Інгібітори MAO. Взаємодія інгібіторів MAO (наприклад, фенелзин, транілципромін, лінезолід) з опіоїдними аналгетиками може проявлятися у вигляді серотонінового синдрому або опіоїдної токсичності (наприклад, пригнічення дихання, кома (див. розділ «Особливості застосування»)).

Застосування лікарського засобу Налбуфін не рекомендовано для пацієнтів, які приймають інгібітори MAO, а також протягом 14 днів після припинення їх застосування.

У разі нагальної потреби у застосуванні опіоїдних аналгетиків рекомендується застосовувати пробні дози та часто підвищувати малі дози для лікування больового синдрому, ретельно контролюючи артеріальний тиск та ознаки й симптоми пригнічення ЦНС та дихання.

Особливості застосування.

Порушення функції нирок та печінки. Оскільки налбуфін метаболізується в печінці та

виводиться нирками, даний лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок або печінки та вводити його у знижених дозах.

Інфаркт міокарда. Лікарський засіб Налбуфін, як і інші сильнодіючі аналгетики, слід з обережністю застосовувати пацієнтам з інфарктом міокарда, у яких виникає нудота та блювання.

Серцево-судинна система. При оцінці застосування лікарського засобу Налбуфін при введенні анестезії повідомлялося про підвищення частоти брадикардії у пацієнтів, які не отримували атропін до операції.

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.

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 дослідження. Налбуфіну гідрохлорид може впливати на результати ферментних методів виявлення опіоїдів залежно від специфічності/чутливості тест-системи. За більш детальною інформацією потрібно звернутися до виробника тест-системи.

Серотоніновий синдром. Опіоїдні аналгетики рідко можуть призвести до потенційно небезпечного для життя стану в результаті одночасного застосування серотонінергічних препаратів. Необхідно одразу ж звернутися за медичною допомогою у разі виникнення симптомів серотонінового синдрому. Потрібно повідомити лікаря про прийом або планування прийому серотонінергічних препаратів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості

застосування»).

Взаємодія з інгібіторами МАО. Необхідно уникати застосування лікарського засобу Налбуфін при застосуванні будь-яких препаратів, що інгібують МАО. При застосуванні Налбуфіну, розчину для ін'єкцій, не слід розпочинати прийом інгібіторів МАО (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Запор. Можливий розвиток сильного запору (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції»).

Загрозливе для життя пригнічення дихання. При застосуванні опіоїдів, навіть відповідно до рекомендацій, повідомлялося про серйозні, загрозливі для життя або навіть летальні випадки пригнічення дихання. Пригнічення дихання, якщо його одразу не розпізнати та не розпочати необхідну терапію, може призвести до зупинки дихання та смерті. Лікування пригнічення дихання може включати ретельний нагляд, підтримуючі заходи, а також застосування антагоністів опіоїдних рецепторів, залежно від клінічного стану пацієнта (див. розділ «Передозування»). Затримка вуглекислого газу (CO₂) в результаті викликаного опіоїдними аналгетиками пригнічення дихання може посилити седативний ефект опіоїдних аналгетиків.

Хоча серйозне, загрозливе для життя пригнічення дихання, яке також може призвести до летального наслідку, може виникнути в будь-який момент протягом застосування Налбуфіну, найбільший ризик спостерігається на початку терапії або після підвищення дози. Пацієнтів слід ретельно контролювати щодо пригнічення дихання, особливо протягом перших 24-72 годин після початку терапії та після підвищення дози Налбуфіну.

Для зменшення ризику пригнічення дихання важливе значення має належне дозування та розведення лікарського засобу Налбуфін (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Неправильний розрахунок дози налбуфіну при переведенні пацієнта з іншого опіоїдного препарату може призвести до передозування першою дозою з летальним наслідком.

Опіоїдні аналгетики можуть призвести до порушення функції дихання уві сні, включно з центральним апное уві сні та гіпоксемії уві сні. Застосування опіоїдних аналгетиків дозозалежним чином підвищує ризик центрального апное уві сні. Для пацієнтів, які пред'являють скарги на центральне апное уві сні, слід розглянути можливість зменшення дози опіоїдних аналгетиків з використанням найкращих практик поступового зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ризики, пов'язані зі сумісним застосуванням налбуфіну гідрохлориду з бензодіазепінами або іншими депресантами ЦНС. При сумісному застосуванні лікарського засобу Налбуфін з бензодіазепінами або іншими препаратами, що пригнічують ЦНС (наприклад, седативні препарати/снодійні небензодіазепінового ряду, анксиолітики, транквілізатори, міорелаксанти, загальні анестетики, нейролептики, інші опіоїдні аналгетики, алкоголь), можливі глибока седація, пригнічення дихання та летальний наслідок. У зв'язку з цими ризиками призначення налбуфіну гідрохлориду для сумісного прийому з цими препаратами слід обмежити пацієнтами, для яких альтернативні методи лікування є неадекватними.

У рамках обсерваційних досліджень доведено, що сумісний прийом опіоїдних аналгетиків та бензодіазепінів підвищує ризик смертності у зв'язку з прийомом лікарських засобів порівняно

зі застосуванням лише опіоїдних аналгетиків. У зв'язку зі схожими фармакологічними властивостями доцільно очікувати подібних ризиків при сумісному застосуванні інших препаратів, що пригнічують ЦНС, з опіоїдними аналгетиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі прийняття рішення щодо призначення бензодіазепіну або іншого препарату, що пригнічує ЦНС, сумісно з опіоїдним аналгетиком рекомендується призначати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду сумісного прийому. Пацієнтам, які вже отримують опіоїдний аналгетик, рекомендується призначати нижчу початкову дозу бензодіазепіну або іншого препарату, що пригнічує ЦНС, ніж та, яку призначають без опіоїдного аналгетика, та поступово підвищувати її відповідно до клінічного ефекту. При призначенні опіоїдного аналгетика пацієнтові, який вже застосовує бензодіазепін або інший препарат, що пригнічує ЦНС, призначають нижчу початкову дозу опіоїдного аналгетика та поступово підвищують її відповідно до клінічного ефекту. Пацієнтів слід ретельно контролювати на наявність симптомів пригнічення дихання та седації.

Пацієнтів та осіб, що за ними доглядають, слід проінформувати про ризик пригнічення дихання та седації при застосуванні лікарського засобу Налбуфін з бензодіазепінами або іншими препаратами, що пригнічують ЦНС, включно з алкоголем та забороненими наркотиками. Потрібно проінформувати пацієнтів про необхідність утримання від керування автомобілем або управління складними механізмами доти, доки ефект від сумісного застосування налбуфіну гідрохлориду з бензодіазепіном або іншими препаратами, що пригнічують ЦНС, не буде визначено. Необхідно перевіряти пацієнтів щодо ризику розвитку порушень, пов'язаних із використанням субстанції, включно зі зловживанням та неправильним застосуванням опіоїдних аналгетиків, та повідомляти їх про ризик передозування і смерті через додатковий прийом препаратів, що пригнічують ЦНС, включно з алкоголем та забороненими наркотиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Загрозливе для життя пригнічення дихання у пацієнтів із хронічною хворобою легень або у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років), пацієнтів із кахексією або ослаблених пацієнтів. Застосування Налбуфіну, розчину для ін'єкцій, пацієнтам із гострою або тяжкою бронхіальною астмою в неконтрольованих умовах або за відсутності реанімаційного обладнання протипоказано.

Пацієнти із хронічною хворобою легень. Пацієнти зі значним ступенем хронічної обструктивної хвороби легень або легенеvim серцем, а також пацієнти зі значно зниженою ємністю легень, гіпоксією, гіперкапнією або існуючим пригніченням дихання мають підвищений ризик зниження активності дихального центру, включно з апное, навіть при застосуванні лікарського засобу Налбуфін у рекомендованих дозах.

Пацієнти літнього віку, з кахексією або ослаблені пацієнти. Загрозливе пригнічення дихання найбільш вірогідне у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з кахексією або ослаблених пацієнтів через можливі зміни фармакокінетичних параметрів або зміни кліренсу порівняно з молодшими та здоровішими пацієнтами. Таких пацієнтів слід ретельно контролювати, особливо на початку лікування, при підвищенні дози лікарського засобу Налбуфін та при сумісному його прийомі з іншими препаратами, що викликають пригнічення дихальної функції. Як альтернативу для таких пацієнтів слід розглянути застосування неопіоїдних аналгетиків.

У пацієнтів літнього віку може спостерігатися підвищена чутливість до налбуфіну гідрохлориду.

Загалом рекомендується ретельно підбирати дозу для пацієнтів літнього віку, зазвичай починаючи з найменшої дози, відповідно до більшої частоти зниження функції печінки, нирок або серця, супутніх захворювань та прийому інших препаратів.

Відомо, що налбуфін в основному виводиться нирками, ризик побічних реакцій на цей препарат може бути вищим у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Оскільки вірогідність зниження функції нирок вища у людей літнього віку, необхідно ретельно підбирати дозу, також може знадобитися контроль функції нирок.

Недостатність кори надниркових залоз. При застосуванні опіоїдних аналгетиків повідомлялося про недостатність кори надниркових залоз, найчастіше при застосуванні препарату більше 1 місяця. Прояви недостатності кори надниркових залоз можуть включати неспецифічні симптоми та ознаки, включаючи нудоту, блювання, анорексію, втому, слабкість, запаморочення та зниження артеріального тиску. У разі підозри на недостатність кори надниркових залоз діагноз слід підтвердити якомога скоріше шляхом проведення діагностичних випробувань. У разі діагностування недостатності кори надниркових залоз лікування проводять фізіологічними замісними дозами кортикостероїдів. Пацієнтам поступово припиняють застосування опіоїдних аналгетиків, щоб дати функціям кори надниркових залоз відновитися, та продовжують терапію кортикостероїдами до повного відновлення функції кори надниркових залоз. Можна спробувати перейти на інші опіоїдні аналгетики, оскільки повідомлялося про декілька випадків переходу на інший опіоїдний аналгетик без рецидиву недостатності кори надниркових залоз. З наявних даних невідомо, які саме опіоїдні аналгетики більш вірогідно пов'язані з недостатністю кори надниркових залоз.

Тяжка гіпотензія. Налбуфін, розчин для ін'єкцій, може викликати тяжку гіпотензію, включно з ортостатичною гіпотензією та синкопе, в амбулаторних пацієнтів. Існує підвищений ризик у пацієнтів, у яких можливість підтримувати артеріальний тиск вже була порушена через зниження об'єму крові або через сумісне застосування певних препаратів, що пригнічують ЦНС, наприклад фенотіазини або загальні анестетики (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Цих пацієнтів слід контролювати щодо ознак зниженого артеріального тиску після початку прийому або після підвищення дози лікарського засобу Налбуфін. У пацієнтів із циркуляторним шоком налфубіну гідрохлорид може викликати розширення судин, що в подальшому може призвести до зменшення серцевого викиду та зниження артеріального тиску. Слід уникати застосування лікарського засобу Налбуфін пацієнтам із циркуляторним шоком.

Ризик при застосуванні налбуфіну гідрохлориду пацієнтам із підвищеним внутрішньочерепним тиском, пухлинами мозку, черепно-мозковою травмою або порушеннями свідомості. У пацієнтів, схильних до внутрішньочерепних ефектів затримки CO₂ (наприклад, пацієнти з ознаками або підвищеним внутрішньочерепним тиском або пухлинами мозку), лікарський засіб Налбуфін може зменшити активність дихального центру, а пов'язана з цим затримка CO₂ може в подальшому призвести до підвищення внутрішньочерепного тиску. Таких пацієнтів слід контролювати на наявність ознак седації та пригнічення дихання, особливо на початку застосування препарату.

Опіоїдні аналгетики також можуть приховувати клінічний перебіг хвороби у пацієнтів із

черепно-мозковою травмою. Слід уникати застосування лікарського засобу Налбуфін при порушенні свідомості або комі.

Ризик при застосуванні налбуфіну гідрохлориду пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями. Налбуфін, розчин для ін'єкцій, протипоказаний пацієнтам із відомою або підозрюваною обструкцією шлунково-кишкового тракту, включно з паралітичною кишковою непрохідністю.

Налбуфіну гідрохлорид може викликати спазми сфінктера Одді. Опіюїдні аналгетики можуть викликати підвищення рівня амілаз у сироватці крові. Пацієнтів із захворюваннями жовчних протоків, включно з гострим панкреатитом, слід контролювати щодо погіршення симптомів.

Підвищений ризик судом у пацієнтів зі судомними розладами. Налбуфін може підвищити частоту судом у пацієнтів зі судомними розладами та може підвищити ризик судом за інших клінічних умов, асоційованих зі судомами. Пацієнтів зі судомними розладами в анамнезі слід контролювати щодо погіршення контролю судом під час терапії налбуфіном.

Зловживання лікарськими засобами та медикаментозна залежність.

Зловживання. Лікарський засіб Налбуфін містить налбуфіну гідрохлорид, який є предметом зловживання, неправильного застосування, залежності та незаконного перепродажу.

Всі пацієнти, які отримують лікування опіюїдними аналгетиками, потребують ретельного контролю щодо симптомів зловживання та залежності, оскільки застосування опіюїдних аналгетиків несе в собі ризик залежності навіть при належному медичному застосуванні.

Зловживання рецептурним препаратом є навмисним: не з метою лікування, навіть якщо це трапляється один раз, а задля отримання психологічних та фізіологічних ефектів.

Медикаментозна залежність являє собою сукупність поведінкових, когнітивних та фізіологічних явищ, що розвиваються після повторного застосування субстанції та включає сильне бажання прийняти препарат, важкість контролю його використання, продовження його прийому, незважаючи на шкідливі наслідки, більший пріоритет прийому препарату, а не іншим видам діяльності та обов'язкам, підвищена толерантність до препарату, іноді – фізичні симптоми відміни.

Поведінка, націлена на «пошук препарату», є звичною для людей із порушеннями, пов'язаними з прийомом субстанції. Тактика «пошуку препарату» включає термінові дзвінки або візити ближче до кінця робочого дня, відмова від проходження належного обстеження, аналізів або направлення до спеціаліста, «втрату» рецептів, підробку рецептів, небажання надавати попередню медичну документацію або контактну інформацію іншим лікарям, що надають медичну допомогу. Серед людей, які страждають на медикаментозну залежність, та людей, які страждають від нелікованої залежності, частим є відвідування кількох лікарів для отримання додаткових рецептів. Занепокоєння досягненням адекватного знеболення може бути належною поведінкою у пацієнтів з недостатньою знеболювальною терапією.

Зловживання та залежність є окремими поняттями та відрізняються від фізичної залежності та толерантності. Лікарі мають знати про те, що не у всіх залежних залежність може супроводжуватися толерантністю та симптомами фізичної залежності. Крім того, зловживання опіюїдними аналгетиками можливе у разі відсутності справжньої залежності.

Налбуфіну гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, як і інші опіюїдні аналгетики, може потрапляти у заборонені канали дистрибуції для використання не за медичним призначенням.

Належні заходи, які допомагають обмежити зловживання опіюїдними аналгетиками, включають належну оцінку пацієнта, належні практики видачі рецептів, періодичну оцінку терапії, а також належну видачу та зберігання.

Специфічні ризики, пов'язані зі зловживанням налбуфіном гідрохлоридом. Зловживання налбуфіном гідрохлоридом несе в собі ризик передозування та смерті. Ризик підвищується при зловживанні налбуфіном гідрохлоридом та 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 опіюїдними аналгетиками може розвинутиися як толерантність, так і залежність. Толерантність – необхідність підвищення дози опіюїдних 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 та для різних ефектів розвивається по-різному.

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

Не рекомендується раптово припиняти застосування налбуфіну гідрохлориду (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо пацієнт із фізичною залежністю раптово припиняє застосування лікарського засобу Налбуфін, у нього може виникнути синдром відміни. Деякі або всі наступні симптоми можуть характеризувати цей синдром: неспокій, слюзотеча, 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 опіюїдних аналгетиків, також страждатимуть фізичною залежністю та можуть мати ускладнення дихання і симптоми відміни.

Відміна препарату. Застосування Налбуфіну, розчину для ін'єкцій, змішаного опіюїдного аналгетику групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів, пацієнтам, які застосовують аналгетик, який є повним агоністом опіатних рецепторів, може призвести до зниження аналгетичного ефекту та/або спровокувати симптоми відміни. Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Налбуфін з аналгетиком, який є повним агоністом опіюїдних рецепторів.

При відміні лікарського засобу Налбуфін у фізично залежних пацієнтів дозу потрібно

знижувати поступово (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Таким пацієнтам не слід різко припиняти застосування даного лікарського засобу.

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.

У репродуктивних дослідженнях на тваринах налбуфін знижував виживаність та масу тіла дитинчат при введенні самкам щурів на пізньому терміні вагітності та протягом періоду лактації 1,7-кратної максимальної рекомендованої дози для людини, а також при введенні препарату самицям та самцям щурів як до спарювання, так і протягом вагітності та періоду лактації. Ані у щурів, ані у кроликів не спостерігалось дефектів розвитку при введенні препарату в 6,1- та 3,9-кратних максимальних рекомендованих дозах для людини відповідно (див. Дані досліджень на тваринах).

Оціночний фоновий ризик серйозних вроджених дефектів та викидня для вказаного виду невідомий. Для всіх вагітностей характерний фоновий ризик виникнення вроджених дефектів, зриву або інших несприятливих результатів.

Несприятливі реакції у плода/новонародженого. Повідомлялося про випадки тяжкої брадикардії плода при застосуванні налбуфіну гідрохлориду під час пологів. Налоксон може нейтралізувати ці ефекти. Хоча дані про виникнення брадикардії плода на більш ранніх термінах вагітності відсутні, її виникнення є можливим.

Застосування під час пологів. Налбуфін у значній кількості та швидко проникає через плацентарний бар'єр, співвідношення вмісту препарату в крові плода та матері варіюється від 1:0,37 до 1:6. Побічні дії на плід та на новонародженого, про які повідомлялося після введення налбуфіну матері під час пологів, включали брадикардію плода, пригнічення дихання при народженні, апное, ціаноз та гіпотонію. Деякі з цих ефектів були загрозливими для життя. Введення налоксону матері під час пологів у деяких випадках нормалізувало таку дію препарату. Повідомлялося про тяжку та затяжну брадикардію плода. Зафіксовано випадки незворотного неврологічного ураження, яке пов'язують із брадикардією плода. Також повідомлялося про синусоїдальний пульс плода, пов'язаний зі застосуванням налбуфіну. Налбуфін слід застосовувати під час пологів тільки за наявності чітких показань та тільки тоді, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для дитини. У разі

застосування налбуфіну матерям новонароджених слід контролювати щодо пригнічення дихання, апное, брадикардії та аритмій.

Опіюїдні аналгетики проникають через плацентарний бар'єр та можуть викликати пригнічення дихання і психофізіологічні ефекти у новонароджених. Для нейтралізації пригнічення дихання у новонароджених, викликаного опіюїдними аналгетиками, в наявності має бути антагоніст опіатних рецепторів, наприклад налоксон. Не рекомендовано застосовувати Налбуфін, розчин для ін'єкцій, вагітним жінкам під час або безпосередньо перед пологами, коли більше підходять інші методи знеболення. Опіюїдні аналгетики, включно з Налбуфіном, можуть подовжити пологи шляхом тимчасового зменшення сили, тривалості та частоти скорочень матки. Однак цей ефект не є стабільним та може бути нейтралізований шляхом підвищення ступеня розкриття шийки матки, що може зменшити тривалість пологів. Новонароджених, які потрапляли під вплив опіюїдних аналгетиків під час пологів, слід контролювати щодо симптомів глибокої седації та пригнічення дихання.

Період годування груддю. Оскільки опіюїди можуть проникати через плацентарний бар'єр і виділятися з грудним молоком, Налбуфін, розчин для ін'єкцій 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 загрозливе 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.

Лікарський засіб Налбуфін може впливати на розумові або фізичні здібності, необхідні для здійснення потенційно небезпечної діяльності, наприклад при керуванні автотранспортом або роботі з механізмами. Необхідно відмовитися від керування автотранспортом або роботи з небезпечними механізмами.

Спостереження за пацієнтом продовжують до повного зникнення побічних дій налбуфіну гідрохлориду, що можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб Налбуфін як додатковий засіб при введенні в загальний наркоз вводять спеціалісти, які пройшли спеціальну підготовку з внутрішньовенного введення препаратів для анестезії та надання допомоги при побічних діях сильних опіоїдних аналгетиків на дихальну систему.

У наявності мають бути налоксон, реанімаційне обладнання, інструменти для інтубації, а також кисень.

Режим дозування встановлюється для кожного пацієнта окремо з урахуванням інтенсивності больового синдрому у пацієнта, відповіді пацієнта на лікування, попереднього досвіду лікування аналгетиками, а також факторів ризику для розвитку залежності, зловживання та неправильного застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід ретельно стежити за розвитком у пацієнта пригнічення дихання, особливо в перші 24-72 години від початку терапії та після підвищення дози Налбуфіну, розчину для ін'єкцій, а також відповідним чином коригувати дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Парентеральні препарати перед застосуванням потрібно перевіряти візуально на наявність механічних включень та зміни кольору, якщо контейнер дозволяє.

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. дозування Таблиця 1).

Початкова доза

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. Препарат вводять підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно; за необхідності препарат у цій дозі можна вводити з інтервалом у 3-6 годин. Дозу слід коригувати відповідно до інтенсивності больового синдрому, фізичного стану пацієнта, а також інших препаратів, які пацієнт може застосовувати (див. розділ «Особливості застосування»). Для пацієнтів, у яких відсутня толерантність до препарату, максимальна рекомендована одноразова доза становить 20 мг. Дозу можна повторити через 3 – 6 годин, при необхідності, з максимальною добовою дозою 160 мг. Дозування повинно відповідати інтенсивності болю та фізичному стану пацієнта.

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*

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

Застосування Налбуфіну, розчину для ін'єкцій, 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 в/в, які вводять протягом 10-15 хвилин із підтримуючими дозами від 0,25 мг/кг до 0,5 мг/кг, які вводять окремими внутрішньовенними ін'єкціями. Застосування лікарського засобу Налбуфін може супроводжуватися пригніченням дихання, яке може бути нейтралізоване антагоністом опіатних рецепторів налоксону гідрохлоридом.

Поступове підвищення дози та підтримуюча терапія

У кожному окремому випадку проводять поступове підвищення дози лікарського засобу Налбуфін до дози, що забезпечує адекватне знеболення та мінімізує побічні реакції. Рекомендується безперервна перевірка пацієнтів, які застосовують налбуфіну гідрохлорид, для оцінки підтримання знеболювального ефекту, а також відносної частоти побічних реакцій, а також контроль за розвитком залежності, зловживання або неналежного застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»). Часта комунікація між лікарем, який виписує рецепти, іншими членами медичної команди, пацієнтом, а також доглядальником/сім'єю у період змін у потребах в аналгетиках, включно з початковим підвищенням дози, є дуже важливою.

Якщо інтенсивність болю підвищується після стабілізування дози, потрібно спробувати ідентифікувати джерело посилення болю перед підвищенням дози налбуфіну гідрохлориду. За наявності неприйнятних побічних реакцій, пов'язаних зі застосуванням опіоїдних аналгетиків, слід розглянути можливість зменшення дози. Проводять корекцію дози для досягнення належного балансу між знеболенням та побічними реакціями, викликаними опіоїдними аналгетиками.

Відміна препарату Налбуфін. Якщо пацієнт, який регулярно застосовував лікарський засіб Налбуфін та у якого могла розвинутися фізична залежність, більше не потребує його застосування, дозу зменшують поступово на 25-50% кожні 2-4 дні та проводять ретельний контроль за ознаками та симптомами синдрому відміни. Якщо у пацієнта виникають такі ознаки чи симптоми, дозу підвищують до попереднього рівня і зниження проводять ще повільніше, збільшуючи інтервал між зниженнями дози або зменшуючи відсоток, на який знижується доза, або ж використовують обидва варіанти. Не слід раптово припиняти застосування лікарського засобу Налбуфін у пацієнтів, які мають фізичну залежність (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Безпека та ефективність препарату у дітей віком до 18 років не визначались.

Передозування.

Клінічні ознаки. Гостре передозування Налбуфіном, розчином для ін'єкцій, може проявлятися пригніченням дихання або дисфорією. Гостре передозування лікарським засобом Налбуфін, як і іншими опіоїдними аналгетиками чи препаратами, що пригнічують ЦНС, може проявлятися пригніченням дихання, сонливістю, що прогресує до ступору або коми, в'ялістю скелетних м'язів, холодною липкою шкірою, звуженням зіниць, у деяких випадках – набряком легень,

брадикардією, гіпотензією, частковою або повною обструкцією дихальних шляхів, атиповим хрипінням та летальним наслідком. При гіпоксії в результаті передозування спостерігається виражений мідріаз, а не міоз.

Лікування передозування. У разі передозування насамперед слід відновити прохідність та захист дихальних шляхів, а також, за необхідності, забезпечити допоміжну або контрольовану штучну вентиляцію легень. При наданні допомоги під час циркуляторного шоку та набряку легень використовують інші підтримуючі заходи (включно зі застосуванням кисню та вазопресорів). Зупинка серця або аритмія потребуватимуть більш складних методів підтримки життєвих функцій.

Антагоністи опіоїдних рецепторів налоксон або налмефен є специфічними антидотами при пригніченні дихання в результаті передозування опіоїдними анальгетиками. Для лікування клінічно значущого пригнічення дихання або недостатності кровообігу в результаті передозування Налбуфіном, розчином для ін'єкцій, застосовують антагоністи опіоїдних рецепторів. Антагоністи опіоїдних рецепторів не слід застосовувати без клінічно значущих пригнічення дихання чи недостатності кровообігу, що виникають в результаті передозування лікарського засобу Налбуфін.

Оскільки очікується, що тривалість нейтралізації дії опіоїдних анальгетиків є меншою, ніж дія налбуфіну, пацієнт має знаходитися під ретельним контролем до повного відновлення спонтанного дихання. Якщо відповідь на антагоніст опіоїдних рецепторів є субоптимальною та дуже короткою за своїм характером, вводять додаткову дозу антагоніста.

У пацієнта, який страждає на фізичну залежність від опіоїдних анальгетиків, введення звичайної рекомендованої дози антагоніста призведе до гострого синдрому відміни. Тяжкість симптомів відміни залежить від ступеня фізичної залежності та дози введеного антагоніста. У разі прийняття рішення про лікування серйозного пригнічення дихання у пацієнта з фізичною залежністю введення антагоніста проводять з обережністю, починаючи з меншої дози, порівняно зі звичайною дозою антагоніста, поступово її підвищуючи.

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 триггерної 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 кишечником 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 клінічних дослідженнях з участю 1066 пацієнтів, яким застосовували налбуфіну гідрохлорид, найчастішою побічною дією препарату була седація, яка спостерігалася у 381 пацієнта (36%).

До менш частих реакцій належать: підвищена пітливість/липкий піт – 99 пацієнтів (9%), нудота/блювання – 66 пацієнтів (6%), запаморочення/вертиго – 58 пацієнтів (5%), сухість у роті – 44 пацієнти (4%), головний біль – 27 пацієнтів (2%).

Інші побічні дії (частота ≤ 1 %) включають:

З боку ЦНС: нервозність, депресія, неспокій, плач, ейфорія, відчуття похитування, ворожість, незвичні сни, сплутаність свідомості, втрата свідомості, галюцинації, дисфорія, відчуття важкості, оніміння, поколювання, відчуття нереальності. Психотоміметичні ефекти, наприклад відчуття нереальності, деперсоналізації, забуття, дисфорії та галюцинації спостерігаються рідше, ніж при прийомі пентазоцину.

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

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

З боку дихальної системи: пригнічення, диспное, астма.

З боку шкіри: свербіж, печіння, кропив'янка.

Інше: ускладнення мовлення, імперативні позиви до сечовипускання, розмитість зору, припливи та відчуття теплоти.

Алергічні реакції: повідомлялося про анафілактичні/анафілактоїдні реакції та інші серйозні реакції гіперчутливості після застосування налбуфіну, які можуть вимагати негайного підтримуючого медичного лікування.

Такі реакції можуть включати шок, респіраторний дистрес, зупинку дихання, брадикардію, зупинку серця, гіпотензію або набряк гортані. Деякі з цих алергічних реакцій можуть бути загрозливими для життя. Інші реакції алергічного типу, про які повідомлялося, включають стридор, бронхоспазм, свистяче дихання, набряки, висипання, свербіж, нудоту, блювання,

діафорез, слабкість, тремтіння.

Дані щодо постреєстраційного застосування препарату

При застосуванні налбуфіну в постреєстраційний період спостерігалися такі побічні дії: біль у животі, пірексія, зниження або втрата свідомості, сонливість, тремор, неспокій, набряк легень, збудження, судоми, реакції в місці ін'єкції, наприклад біль, набряк, почервоніння, печіння та відчуття жару. Зафіксовано летальний випадок внаслідок тяжкої алергічної реакції на налбуфіну гідрохлорид. Повідомлялося про смерть плода при введенні жінкам налбуфіну гідрохлориду під час пологів.

Оскільки повідомлення надавалися добровільно від невизначеної кількості пацієнтів, не завжди можна достовірно оцінити частоту їх виникнення чи встановити причинно-наслідковий зв'язок цих симптомів із прийомом препарату.

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 гіпогонадізму 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. Повідомлялося про випадки серотонінового синдрому, який є потенційно загрозливим для життя станом, під час сумісного застосування опіоїдних анальгетиків із серотонінергічними препаратами.

Недостатність кори надниркових залоз. Зафіксовано виникнення недостатності кори надниркових залоз при застосуванні опіоїдів, частота яких підвищувалася після застосування препарату протягом більш ніж 1 місяця.

Канцерогенетичний, мутагенний вплив та вплив на репродуктивну функцію

Канцерогенез. Довгострокові випробування на щурах (24 місяці) та мишах (19 місяців), яким застосовували перорально налбуфіну гідрохлорид у дозах до 200 мг/кг (12-кратна максимальна рекомендована доза для людини) та 200 мг на добу (6-кратна максимальна рекомендована доза для людини) відповідно, не довели канцерогенного впливу препарату.

Мутагенність. Налбуфіну гідрохлорид призводив до підвищення частоти мутацій у аналізі на моделі лімфоми мишей. Налбуфіну гідрохлорид не проявляв мутагенної активності у тесті Еймса з використанням чотирьох штамів бактерій, у дослідженні на яйцеклітинах китайського хом'яка з використанням ГГФРТ або у дослідженні на сестринський хроматидний обмін. У мікроядерному дослідженні на мишах або в дослідженні цитогенності на кістковому мозку щурів кластогенна активність не спостерігалась.

Вплив на репродуктивну функцію. Самкам щурів почали вводити налбуфіну гідрохлорид за 15 днів до спарювання та продовжували введення препарату до 20 дня лактації шляхом підшкірного введення препарату у дозах 14 мг/кг/добу, 28 мг/кг/добу або 56 мг/кг/добу (0,85-, 0,17- або 3,4-кратна максимальна рекомендована доза для людини становить 160 мг на добу,

розрахована за площею поверхні тіла, відповідно). Самцям щурів налбуфіну гідрохлорид вводили через шлунковий зонд у тих самих дозах за 60 днів до спарювання та протягом періоду спарювання. Негативного впливу на репродуктивну функцію самців та самок щурів виявлено не було.

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 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування».

Упаковка. По 1 мл або по 2 мл в ампулі, по 5 ампул у блістері, по 1 або 2 блістери в пачці або по 100 ампул в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.