

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nalbuphin OrPha, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do iniekcji zawiera 10 mg chlorowodorku nalbufiny.
1 ampulka o objętości 2 ml zawiera 20 mg chlorowodorku nalbufiny.

Substancja pomocnicza: 1,6 mg sodu w 2 ml ampułce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, pH = 3,0-4,2, osmolarność = 0.3 osmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nalbuphin OrPha, roztwór do wstrzykiwań jest wskazany do krótkotrwałego leczenia bólu o umiarkowanym lub dużym nasileniu. Może być on również stosowany do znieczulenia przed- i pooperacyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Najczęściej zalecaną dawką dla dorosłych jest 10 - 20 mg dla pacjentów o masie ciała 70 kg, co odpowiada dawce 0,1 - 0,3 mg/kg masy ciała. Dawka ta może być podawana dożylnie, domięśniowo lub podskórnie i w razie konieczności może być powtórzona po 3-6 godzinach. Maksymalna dawka jednorazowa u dorosłych nie może być większa niż 20 mg. Dawkowanie musi być dostosowane do nasilenia bólu oraz ogólnego stanu pacjenta.

Dzieci i młodzież

Najczęściej zalecaną dawką dla dzieci jest 0,1 - 0,2 mg/kg masy ciała. Dawka ta może być podawana dożylnie, domięśniowo lub podskórnie. Podanie domięśniowe jak również dożylne może być bolesne i należy unikać u dzieci tej drogi podania.

Dawka w razie konieczności może być powtórzona po 3-6 godzinach. Maksymalna dawka jednorazowa została ustalona na poziomie 0,2 mg chlorowodorku nalbufiny na kilogram masy ciała.

Nie ma wystarczających danych dotyczących leczenia dzieci poniżej 18 miesiąca życia.

Osoby w podeszłym wieku

Z względu na zwiększoną biodostępność i zmniejszony klirens ogólnoustrojowy zaleca się rozpoczynanie stosowania od najmniejszej dawki nalbufiny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek/wątroby

Pacjenci z umiarkowanym i lekkimi zaburzeniami czynności nerek mogą wykazywać nieprawidłową reakcję po podaniu dawek standardowych. Dlatego też u tych pacjentów należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu.

Nalbufina jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Nalbuphin OrPha nie nadaje się do leczenia długotrwałego.
Dalsze informacje patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych
- ciężkie zaburzenia czynności nerek
- zaburzenia czynności wątroby
- jednoczesne leczenie opioidami μ -agonistycznymi np.: morfiną i fentanylem (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. jest zasadniczo wolny od sodu.

Uzależnienie od opioidów

Nalbuphin OrPha nie może być stosowany jako zamiennik heroiny, metadonu lub innych opioidów u osób uzależnionych. W tych przypadkach objawy odstawienia mogą być znacząco nasilone.

Objawy odstawienia, włączając nasilony ból, mogą wystąpić u pacjentów z bólem przewlekłym leczonych innymi opioidami μ -agonistycznymi, np.: morfiną i fentanylem.

Nadużywanie Nalbuphin OrPha może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Szczególna ostrożność jest wymagana przed leczeniem pacjentów niestabilnych emocjonalnie lub pacjentów nadużywających opioidów w wywiadzie.

Uraz głowy i wzmożone ciśnienie śródczaszkowe

Możliwe, iż silne środki znieczulające mogą powodować wzrost ciśnienia śródczaszkowego i w związku z tym powodować depresję oddechową. W przypadku urazu głowy, wewnętrznego urazu głowy lub istniejącego już podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego działanie to może się nasilać. Poza tym, silne środki znieczulające mogą działać w sposób maskujący przebieg choroby u pacjentów z urazem głowy. Dlatego też Nalbuphin OrPha musi być stosowany jedynie w razie rzeczywistej konieczności i dużą ostrożnością.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ponieważ Nalbuphin OrPha jest metabolizowany w wątrobie i usuwany przez nerki, chlorowodorek nalbufiny jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). U pacjentów z umiarkowanymi i lekkimi zaburzeniami czynności nerek mogą wystąpić nieprawidłowe reakcje po podaniu dawek standardowych. U tych pacjentów wymagana jest ostrożność.

Stosowanie w położnictwie (patrz punkt 4.6)

Do działań niepożądanych u płodu i noworodka po podaniu matce chlorowodoru nalbufiny w czasie porodu należą: bradykardia płodu, depresja oddechowa zaraz po urodzeniu, bezdech, sinica oraz niedociśnienie. Niektóre z tych objawów zagrażały życiu. Podanie matce naloksonu w czasie porodu w niektórych przypadkach odwracało wyżej wymienione skutki. Chlorowodorek nalbufiny powinien być stosowany w czasie porodu jedynie ze ścisłych wskazań oraz jeżeli potencjalne korzyści z jej zastosowania przewyższają ryzyko dla dziecka. Jeżeli zastosowano chlorowodorek nalbufiny, należy kontrolować czy u noworodków nie występuje depresja oddechowa, bezdech, bradykardia i zaburzenia rytmu serca.

Środki ostrożności

10 mg Nalbuphin OrPha powoduje depresję oddechową porównywalną do wywołanej przez 10 mg morfiny. W przeciwieństwie do morfiny, istnieje efekt pułapowy nalbufiny (ang. *ceiling effect*) jeśli chodzi o depresję oddechową.

Pułap depresji oddechowej istnieje przy dawce około 30 mg, a pułap analgetyczny przy około 50 mg leku podawanego w krótkim czasie. Pacjentom z dolegliwościami bólowymi wymagającym dużych dawek opioidów należy zaproponować opioid bez pułapu analgetycznego.

Depresja oddechowa wywołana przez Nalbuphin OrPha może być w razie konieczności leczona chlorowodorkiem naloksonu. Nalbuphin OrPha musi być podawany ze szczególną ostrożnością i w bardzo małych dawkach u pacjentów z zaburzeniami oddychania (np.: spowodowanymi innym leczeniem, mocznicą, astmą oskrzelową, poważnymi zakażeniami, sinicą lub przeszkodą w drogach oddechowych).

Chlorowodorek nalbufiny powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z niewydolnością serca, porażenną niedrożnością jelit, koliką żółciową, padaczką i niedoczynnością tarczycy.

W czasie podawania powinno być dostępne leczenie antagonistami (nalokson).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Skojarzenie z następującymi lekami jest przeciwwskazane

+ Czyści agoniści morfiny (jak morfina, petydyna, dekstromoramid, dihydrokodeina, dekstropoksyfen, metadon, lewacetylmefadol):

Czyści μ -agoniści zmniejszają działanie znieczulające w wyniku kompetytywnego blokowania receptorów.

Skojarzenie z następującymi lekami nie jest zalecane:

+ Alkohol:

Alkohol nasila działanie uspokajające środków znieczulających opartych na morfinie.

Należy unikać napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki ostrożności

+ inne środki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak pochodne morfiny (leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe), leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, antagoniści receptorów histaminowych H1 o działaniu uspokajającym, barbiturany, benzodiazepiny, anksjolityki inne niż benzodiazepiny, neuroleptyki, klonidyna i substancje pokrewne:

Substancje te mogą powodować zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, potencjalnie zagrażającej życiu w przypadku przedawkowania.

Nie ma dostępnych informacji dotyczących potencjalnych interakcji farmakokinetycznych między nalbufiną i innymi produktami leczniczymi. Zaleca się ostrożność w kojarzeniu nalbufiny z silnymi inhibitorami enzymów lub produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w czasie ciąży

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania nalbufiny u kobiet ciężarnych. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane. Kobiety ciężarne powinny być leczone nalbufiną, jeżeli oczekiwane korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

Podobnie jak w przypadku innych opioidów długotrwałe stosowanie przez matkę, szczególnie pod koniec ciąży może spowodować zespół odstawienny u noworodka, niezależny od dawki.

Jak w przypadku wszystkich opioidów nie zbadano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorowodorku nalbufiny w czasie porodu przedwczesnego.

Jeśli nalbufina jest podawana matce bezpośrednio przed, lub w czasie porodu należy kontrolować czy u noworodków nie występuje depresja oddechowa, bezdech, bradykardia zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Stosowanie w czasie karmienia

Nalbufina przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią powinno zostać przerwane na 24 godziny po leczeniu Nalbuphin OrPha.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nalbuphin OrPha osłabia zdolność reakcji, ma więc znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Czynności tych należy unikać do czasu ustąpienia działania chlorowodorku nalbufiny.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane zostały sklasyfikowane według działania narządowego oraz ich częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10.000$)

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: uspokojenie

Często: pocenie, ospałość, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy

Rzadko: uczucie lekkiego odrętwienia, nerwowość, drżenie, objawy odstawienne, parestezje

Bardzo rzadko: euforia

Zaburzenia psychiatryczne:

Często: dysforia

Bardzo rzadko: omamy, splątanie, zaburzenia osobowości

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: trudności w oddychaniu

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: bradykardia, tachykardia, obrzęk płuc

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo rzadko: niedociśnienie, nadciśnienie

Zaburzenia oczne:

Bardzo rzadko: łzawienie, zamazane widzenie

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko: ból w miejscu podania, zaczerwienienie

Skóra i zaburzenia tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: pokrzywka

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: wymioty, nudności

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy:

Bardzo rzadkie: depresja oddechowa u noworodków, opóźnienie rozwoju układu krążenia u noworodków.

Nalbuphin OrPha może powodować pewne objawy odstawienia, jeżeli jest stosowany u pacjentów, którzy stosują opioidy w nadmiernych ilościach.

Jeżeli Nalbuphin OrPha jest stosowany w czasie porodu może on wzmacniać depresję oddechową i (lub) opóźnienie rozwoju układu krążenia u noworodków, obarczone szkodliwymi konsekwencjami. W takich przypadkach jako odtrutka musi być dostępny chlorowodorek naloksonu.

4.9 Przedawkowanie

Podanie dużych dawek chlorowodoru nalbufiny (domięśniowe lub dożylnie) powoduje kilka objawów przedawkowania, jak depresja oddechowa, uspokojenie, senność, utrata przytomności oraz niewielkie poczucie dyskomfortu.

Chlorowodorek naloksonu może być stosowany jako specyficzna odtrutka nalbufiny. Jednakże należy zwrócić uwagę głównie na czynność oddechową i sercowo-naczyniową. Leczenie objawowe i podtrzymujące jest najczęściej wystarczające w przypadku niewielkiego i umiarkowanego przedawkowania. W razie konieczności może być stosowany tlen, leki zwiększające objętość osocza i inne środki pomocnicze.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Opioidy, pochodne morfinianu
Kod ATC: N02AF02

Nalbufina jest opioidem o właściwościach kappa-agonistycznym i mu-antagonistycznym. Poza podstawowym działaniem agonistycznym (znieczulającym) nalbufina ma działanie antagonistyczne o sile równej jednej czwartej nalorfiny i dziesięć razy silniejsze niż pentazocyny.

Nalbufina ma minimalny potencjał uzależniający i nie ma wpływu na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i moczowego. Nalbufina w minimalnym stopniu opóźnia opróżnianie żołądka oraz pasaż jelitowy. Nie powoduje trudności w oddawaniu moczu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- U dorosłych działanie występuje po 2-3 minutach po podaniu dożylnym i po mniej niż 15 minutach po podaniu domięśniowym lub podskórnym. Czas działania wynosi od 3 do 6 godzin. Okres półtrwania wynosi $2,93 \pm 0,795$ godzin.
- U dzieci osiemnastomiesięcznych i starszych działanie występuje po 2-3 minutach po podaniu dożylnym i po 20-30 minutach po podaniu domięśniowym lub podskórnym. Czas działania wynosi od 3 do 4 godzin. Nalbufina wiąże się z białkami w umiarkowanym stopniu (około 50%).
- Chlorowodorek nalbufiny jest metabolizowany w wątrobie. Do tej pory wyizolowano siedem metabolitów. Najważniejszym metabolitem jest N-(hydroksyketocyklobutyl)-

- Chlorowodorek nalbufiny jest wydalany w moczu w postaci metabolitów glikozydu kwasu glukuronowego.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję z udziałem nalbufiginy podawanej pozajelitowo przeprowadzone zostały na szczurach i królikach. W badaniach pre- i postnatalnych u szczurów, obserwowano wzrost śmiertelności przed- i poporodowej oraz zmniejszenie masy ciała potomstwa po podaniu dużych dawek.

Chlorowodorek nalbufiny nie wpływał na płodność u samic i samców szczurów. U szczurów i królików nie obserwowano działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny

Sodu cytrynian

Sodu chlorek

Kwas solny 1 N (do ustalenia pH 3,5-3,7)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata

Produkt musi zostać zużyty natychmiast po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szkło bezbarwne, Typ I.

Ampułki 2 ml, w opakowaniu po 10 ampułek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Do jednorazowego użycia.

Należy stosować jedynie przezroczysty roztwór bez widocznych cząsteczek. Przed użyciem roztwór musi zostać oceniony wzrokowo.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE
OD OBROTU**

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
A-3002 Purkersdorf
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**