

1. IME ZDRAVILA

Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg nalbufinijevega klorida.

1 ampula (2 ml) vsebuje 20 mg nalbufinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna; pH = 3,0–4,2; osmolalnost = 0,3 Osmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje je indicirano za kratkotrajno lajšanje zmernih do hudih bolečin. Uporablja se lahko tudi za lajšanje pred- in pooperativnih bolečin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Običajni priporočeni odmerek za odraslega s telesno maso 70 kg je 10–20 mg, kar je enakovredno 0,1–0,3 mg/kg telesne mase. Daje se intravensko, intramuskularno ali subkutano. Odmerek se lahko ponovi po 3 do 6 urah, če je potrebno. Enkratni odmerek za odrasle ne sme preseči 20 mg. Odmerjanje mora biti prilagojeno jakosti bolečine in telesnemu stanju bolnika.

Otroci in mladostniki

Običajni priporočeni odmerek za otroke je 0,1–0,2 mg/kg telesne mase; daje se intravensko, intramuskularno ali subkutano. Pri otrocih se intramuskularna in subkutana aplikacija odsvetujeta, ker sta lahko boleči.

Odmerek se lahko ponovi po 3 do 6 urah, če je potrebno. Največji enkratni odmerek je 0,2 mg nalbufinijevega klorida na kilogram telesne mase.

O uporabi pri otrocih, mlajših od 1,5 leta, ni ustreznih podatkov.

Starostniki

Zaradi zvečane biološke uporabnosti in zmanjšanega sistemskega očistka je priporočljivo začeti zdravljenje z najmanjšim možnim odmerkom nalbufinijevega klorida.

Bolniki z okvaro jeter/ledvic

Bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic se lahko nenormalno odzovejo na običajne odmerke. Pri teh bolnikih je zato treba zdravilo uporabljati previdno.

Nalbufinijev klorid je kontraindiciran pri bolnikih z boleznijo jeter in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zdravilo Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje ni primerno za dolgotrajno zdravljenje.

Za nadaljnje informacije glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda okvara ledvic;
- okvara jeter;
- sočasno zdravljenje z opioidi, ki so agonisti receptorjev μ , npr. morfinom in fentanilom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Odvisnost od opioidov

Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje se ne sme uporabljati pri odvisnikih kot nadomestilo za heroin, metadon ali druge opioide. V takih primerih so odtegnitveni simptomi lahko znatno močnejši.

Odtegnitveni simptomi, vključno z zvečanjem bolečine, se lahko pojavijo pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi kronične bolečine z drugimi opioidi, ki so agonisti receptorjev μ , kot sta morfin in fentanil.

Zloraba zdravila Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje lahko vodi v fizično in psihično odvisnost. Pred začetkom zdravljenja čustveno neuravnoteženih bolnikov ali tistih, ki imajo zlorabo narkotikov v anamnezi, je potrebna previdnost.

Poškodba glave in zvišan intrakranialni tlak

Močni analgetiki lahko zvišajo intrakranialni tlak in tako povzročijo respiratorno depresijo. V primeru poškodbe glave, znotrajlobanjske poškodbe ali že obstoječega zvišanega intrakranialnega tlaka je ta učinek lahko še močnejši. Poleg tega lahko učinki močnih analgetikov prikrijejo potek bolezni pri bolnikih s poškodbo glave. V takih primerih se sme Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje uporabljati samo, če je to nujno potrebno, in z največjo previdnostjo.

Bolezni ledvic ali jeter

Ker se zdravilo Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje presnavlja v jetrih in izloča skozi ledvice, je nalbufinijev klorid kontraindiciran pri bolnikih z okvaro jeter in hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3). Bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic se lahko nenormalno odzovejo na običajne odmerke, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Uporaba pri porodu (glejte poglavje 4.6)

Poročila o neželenih učinkih pri plodu in novorojenčku po dajanju nalbufinijevega klorida materi med porodom so vključevala bradikardijo, respiratorno depresijo ob rojstvu, apnejo, cianozo in hipotenzijo. Nekateri od teh učinkov so ogrožali življenje. V nekaterih primerih so bili ti učinki reverzibilni, če je mati med porodom prejela nalokson. Nalbufinijev klorid se sme med porodom in ob porodu uporabljati samo, če je jasno indiciran in če je pričakovana korist večja od morebitnega tveganja za otroka. Če je bil uporabljen nalbufinijev klorid, je treba pri novorojenčkih spremljati respiratorno depresijo, apnejo, bradikardijo in aritmije.

Previdnostni ukrepi

10 mg zdravila Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje povzroči respiratorno depresijo, primerljivo s tisto, ki jo povzroči 10 mg morfina. Za razliko od morfina je pri nalbufinu poleg respiratorne depresije prisoten še t. i. »učinek stropa« (pogosto večanje odmerkov vodi do manjšega doseganja analgetičnega učinka).

Pri kratkotrajnem dajanju je prazni odmerek za respiratorno depresijo približno 30 mg, prazni odmerek za analgezijo pa približno 50 mg. Bolnikom, ki potrebujejo velike odmerke opioidov za lajšanje bolečine, je treba dati opioide, ki nimajo »učinka stropa« za analgezijo.

Respiratorna depresija, ki jo povzroči Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje, se lahko zdravi z naloksonijevim kloridom, če je potrebno. Bolnikom z motnjami dihanja, ki so posledica npr. drugega zdravljenja, uremije, bronhialne astme, hudih okužb, cianoze ali obstrukcije dihanja, je treba zdravilo Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje dajati izjemno previdno in v zelo majhnih odmerkih.

Nalbufinijev klorid je treba uporabljati previdno pri bolnikih s srčno insuficienco, paralitičnim ileusom, žolčnimi kolikami, epilepsijo in hipotiroidizmom.

Med dajanjem zdravila mora biti na voljo antagonistično zdravljenje (nalokson).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirane kombinacije

+ čisti morfinski agonisti (kot so morfin, petidin, dekstromoramid, dihidrokodein, dekstropropoksifen, metadon, levacetilmetadol):

čisti agonisti receptorjev μ zmanjšajo analgetični učinek zaradi kompetitivnega zaviranja receptorjev.

Odsvetovane kombinacije:

+ alkohol:

alkohol zveča sedativni učinek morfinskih analgetikov.

Alkoholne pijače in zdravila, ki vsebujejo alkohol, se odsvetujejo.

Previdnostni ukrepi

+ drugi zaviralci osrednjega živčevja, kot so drugi morfinski derivati (analgetiki in antitusiki), sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki H1, barbiturati, benzodiazepini in nebenzodiazepinski anksiolitiki, nevroleptiki, klonidin in podobne učinkovine:

te snovi lahko zvečajo tveganje za respiratorno depresijo, ki v primeru prevelikega odmerjanja ogroža življenje.

Podatkov o možnih farmakokinetičnih interakcijah nalbufina in drugih zdravil ni. Pri sočasnem dajanju nalbufina in močnih zaviralcev encimov ali zdravil z ozkim terapevtskim oknom je priporočena previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi nalbufinijevega klorida pri nosečnicah ni na voljo zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Nosečnice smejo dobiti nalbufinijev klorid samo, če je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod.

Kot pri vseh opioidih lahko dolgotrajna uporaba pri materi, zlasti proti koncu nosečnosti, povzroči odtegnitveni sindrom pri novorojenčku, ne glede na odmerek.

Učinkovitosti in varnosti nalbufina, kakor tudi vseh drugih opioidov, pri prezgodnjih popadkih ali ob porodu niso preučevali.

Če se nalbufinijev klorid daje porodnici neposredno pred porodom ali med njim, je treba nadzorovati respiratorno depresijo, apnejo, bradikardijo in aritmije pri novorojenčku (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Dojenje

Nalbufinijev klorid se izloča v materino mleko. Po uporabi zdravila Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje je treba za 24 ur prenehati z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje zmanjša zmožnost odzivanja, zato ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vožnja in upravljanje s stroji se odsvetujeta, dokler učinek nalbufinijevega klorida ne popusti.

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev neželenih učinkov glede na organske sisteme in pogostost pojavljanja:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$);

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);

Zelo redki ($< 1/10.000$).

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: sedacija

Pogosti: znojenje, dremavost, vrtoglavica, suha usta, glavobol

Redki: blaga omotičnost, živčnost, tremor, odtegnitveni simptomi, parestezija

Zelo redki: evforija

Psihiatrične motnje

Pogosti: disforija

Zelo redki: halucinacije, zmedenost, poteze osebnostnih motenj

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: težave z dihanjem

Srčne bolezni

Zelo redki: bradikardija, tahikardija, pljučni edem

Žilne bolezni

Zelo redki: hipotenzija, hipertenzija

Očesne bolezni

Zelo redki: solzne oči, zamegljen vid

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: alergijska reakcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo redki: bolečina na mestu vboda, nenadna pordelost kože

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: koprivnica

Bolezni prebavil

Pogosti: bruhanje, navzea

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju

Zelo redki: respiratorna depresija pri novorojenčku, depresija cirkulacije pri novorojenčku

Pri bolnikih, ki uporabljajo čezmerne količine narkotikov, lahko Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje povzroči določene odtegnitvene simptome.

Če se Nalpain 10 mg/ml raztopina za injiciranje uporablja med porodom, lahko pri novorojenčkih povzroči respiratorno depresijo in/ali depresijo cirkulacije s škodljivimi posledicami. V teh primerih mora biti na voljo naloksonijev klorid, da se lahko uporabi kot antidot.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Dajanje velikih odmerkov nalbufinijevega klorida (intramuskularnih ali intravenskih) povzroči različne simptome prevelikega odmerjanja, kot so respiratorna depresija, sedacija, zaspanost, nezavest in blago nelagodje.

Kot specifičen antidot za nalbufinijev klorid se lahko uporabi naloksonijev klorid, vendar je treba nameniti pozornost predvsem dihanju ter delovanju srca in ožilja. Pri blagem in zmernem prevelikem odmerjanju večinoma zadostuje že simptomatsko in podporno zdravljenje. Po potrebi se uporabijo kisik, raztopine za povečanje volumna plazme in drugi pomožni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidi, derivati morfinana

Oznaka ATC: N02AF02

Nalbufinijev klorid je opioid s kapa-agonističnimi in mu-antagonističnimi lastnostmi. Poleg bistvenega agonističnega (analgetičnega) učinka ima ta opioid tudi antagonistični učinek, ki ustreza četrtini učinka nalorfina in desetkratnemu učinku pentazocina.

Možnost zlorabe pri nalbufinijevem kloridu je izjemno majhna in ne učinkuje na gladke mišice v prebavilih in sečilih. Nalbufinijev klorid samo minimalno zapozni praznjenje želodca in prehod skozi črevesje. Ne povzroča težav pri uriniranju.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- Pri odraslih nastopi učinek od 2 do 3 minute po intravenskem dajanju in manj kot 15 minut po intramuskularnem ali subkutanem dajanju. Učinek traja od 3 do 6 ur. Razpolovna doba je $2,93 \pm 0,795$ ure.
- Pri otrocih, starih 1,5 leta ali več, učinek nastopi od 2 do 3 minute po intravenskem injiciranju in od 20 do 30 minut po intramuskularnem ali subkutanem injiciranju. Učinek traja od 3 do 4 ure. Nalbufinijev klorid se zmerno (okoli 50-odstotno) veže na proteine.
- Nalbufinijev klorid se presnavlja v jetrih.

Izoliranih je bilo že sedem presnovkov, med katerimi je najpomembnejši N-(hidroksiketociklobutil)-metilnornalbufin. Preostali presnovki so njegovi izomeri in ustrezajo hidroksiliranemu nalbufinu. Kaže, da nobeden od presnovkov nima posebnega učinka.

Ni podatkov, da bi encimi katalizirali tvorbo teh presnovkov.

- Nalbufinijev klorid se izloča z urinom v obliki glukuronidnih presnovkov.
- Študije pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije vpliva nalbufina na sposobnost razmnoževanja po parenteralnem dajanju so bile izvedene na podganah in zajcih. Študije pred in po kotitvi pri podganah, ki so dobile velike odmerke, so pokazale zvečano pred- in postnatalno umrljivost in zmanjšano telesno maso potomcev.

Nalbufinijev klorid ni vplival na plodnost podganjih samcev in samic. Pri podganah in zajcih niso opazili teratogenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna citronska kislina
natrijev citrat
natrijev klorid
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvno steklo vrste I.
2 ml ampule v pakiranjih po 10 ampul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.
Uporabiti se sme samo bistra raztopina brez delcev. Pred uporabo je raztopino treba vizualno pregledati.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH

Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf
Avstrija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

H/08/01078/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. 07. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 04. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 4. 2020