

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу**  
**НАЛБУФІН, розчин для ін'єкцій 10 мг/мл по 1 мл або**  
**2 мл в ампулах**  
*МНН — Nalbuphine*

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

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

Біль є важливою медико-соціальною проблемою. Близько 40 % візитів до лікаря загальної практики обумовлені болем середньої інтенсивності, а причиною близько 70 % візитів до відділень невідкладної допомоги є біль сильної інтенсивності. Найчастіше пацієнти скаржаться на біль в опорно-руховому апараті (суглоби, м'язи, кістки), що виникає внаслідок дегенеративно-дистрофічних змін або травматизації (переломи кісток, розриви м'язів, зв'язок, сухожилів).

Проблема лікування післяопераційного болю залишається актуальною як в нашій країні, так і за кордоном. В одному з найбільш великих досліджень (близько 20000 пацієнтів хірургічних відділень Великобританії) післяопераційні больові відчуття середньої інтенсивності були відзначені в 29,7% (26,4-33%) випадків, високої інтенсивності - в 10,9% (8,4-13,4%) випадків.

Знеболювання пологів спрямоване на забезпечення комфортних умов породіллі, сприяє запобіганню порушень пологової діяльності. Біль легше переноситься, якщо в пацієнтки є впевненість у правильному розумінні процесу пологів. За останні 15 років значно змінилися погляди на знеболювання пологів. У літературі все частіше пропонують використання регіонарних методів аналгезії, незважаючи на інвазивність і цілу низку ускладнень.

Найефективнішим способом корекції больового синдрому та вегетативних порушень є комплекс регіонарних блокад за допомогою місцевих анестетиків. Ні в кого не викликає сумнівів той факт, що для жінок, які народжують шляхом кесаревого розтину, епідуральна анестезія є достойною альтернативою загального наркозу, тому саме їй віддають перевагу в акушерських клініках. Окрім того, епідуральна анестезія використовується для корекції дискоординації пологової діяльності, знеболювання пологів.

#### VI.2.2. Резюме результатів лікування

##### **1. Використання налбуфіну для аналгезії.**

Проаналізовано ефективність та безпеку налбуфіну для заспокійливої аналгезії у відділенні інтенсивної терапії Університету Чженчжоу (Affiliated Hospital of Zhengzhou University) з січня по листопад 2017 року. Кількість пацієнтів: 141 чоловік, з них 71 пацієнт групи налбуфіну та 70 групи суфентанілу (лікарський засіб із групи опіоїдних анагетиків). Не було суттєвої різниці в загальних даних, включаючи стать, вік, масу тіл, інтенсивності болю. Обидва препарати чинили стійкий і стабільний знеболюючий ефект. Через 1 та 3 години після прийому налбуфін чинив менший пригнічуючий вплив на артеріальний тиск та

частоту серцевих скорочень, ніж суфентаніл. Обидва препарати не мали суттєвого впливу на насичення крові киснем під час знеболення.

З даного дослідження можна зробити висновок, що завдяки застосуванню налбуфіну можна досягти стійкого та стабільного знеболюючого ефекту та уникнути надмірної седації, та впливу на серцево-судинну систему, яку чинить суфентаніл.

***Efficacy and safety of nalbuphine on analgesia of patients in intensive care unit / Liu S., Wan Y., Luo Y., Wan L., Yun W., Wang H., Wang Z., Duan X., Zhang R., Zhao Y., Cui H., Sun T. // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2018 May;30(5):471-476. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.015. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29764554>***

## 2. Використання налбуфіну в якості додаткового засобу при проведенні анестезії.

У дослідженні вивчена ефективність мультимодальної аналгезії — поєднаного застосування препарату акупан (А) (нефопам) з регіонарними методами знеболювання (епідуральна анестезія — ЕА), НПЗЗ (дексалгін — Д) і агоніст-антагоністами опіоїдних рецепторів (налбуфін — Н) — в порівнянні з аналгезією опіоїдами (морфін — М).

Дослідження проводилося на двох клінічних базах: у Донецькому обласному клінічному територіальному медичному об'єднанні (ДОКТМО) і Донецькому обласному протипухлинному центрі (ДОПЦ).

У клінічне дослідження увійшли 220 пацієнтів (розділені на 6 груп) у віці від 18 до 74 років із злоякісними новоутвореннями шлунка, товстого кишечника, жіночих внутрішніх статевих органів, з приводу яких виконувалися оперативні втручання. А також пацієнти з різною урологічною патологією, яким проводилося оперативне лікування у відділенні урології ДОКТМО (резекція простати і сечового міхура, нефролітотомія, корекція аномалій розвитку сечовидільної системи). В результаті проведених досліджень не було виявлено статистично значущої різниці в оцінці пацієнтами болю по ВАШ між групою 4 (акупан + ЕА) і групою 6 (морфін + ЕА) (табл. 1). Також не було виявлено достовірних відмінностей між групами 3 (ОА + акупан і налбуфін) і 5 (ОА + морфін).

**Таблиця 1. Оцінка болю по ВАШ (мм) в післяопераційному періоді при обезболюванні Акупаном, морфіном, Акупаном і налбуфіном**

Група	1-е сутки, 20.00	2-е сутки, 20.00	3-и сутки, 20.00
ЭА + Акупан	42 ± 4	34 ± 3	23 ± 2
ЭА + морфин	38 ± 3	32 ± 4	25 ± 3
Значимость различий	p = 0,083	p = 0,474	p > 0,05
ОА + Акупан и налбуфин	46 ± 5	36 ± 3	25 ± 4
ОА + морфин	49 ± 6	37 ± 3	27 ± 3
Значимость различий	p = 0,123	p > 0,05	p > 0,05

Таким чином, інтраопераційне використання акупану забезпечує адекватний рівень аналгезії у урологічних пацієнтів, прооперованих під епідуральною анестезією, і не вимагає додаткового застосування наркотичних аналгетиків в післяопераційному періоді, що сприяє більш ранній активізації пацієнтів також аналгезія акупаном і налбуфіном після проведення загальної анестезії в оперативній урології не поступається за ефективністю аналгезії морфіном.

Інтраопераційне в/в використання акупану при проведенні тотальної в/в анестезії дозволяє знижувати сумарну дозу фентанілу або кратність його введення, а також відстрочити післяопераційне введення опіоїдів на 60-90 хвилин, а іноді і більше. Ускладнень і

побічних ефектів при введенні налбуфіну і акупану не спостерігали. Тремор після використання налбуфіну і акупану (нефопаму) в післяопераційному періоді не спостерігався ні в одній з груп. Аналгезія акупаном і налбуфіном після урологічних операцій, проведених під загальною анестезією, не поступається за ефективністю аналгезії морфіном.

**Применение мультимодальной аналгезии с использованием акупана, дексалгина и налбуфина в периоперационном периоде / Черный в.И., Ермилов Г.И., Колганова Е.А., Егоров А.А. / Медицина неотложных состояний № 6 (37), 2011. - С. 44 [Электронный ресурс] / Режим доступа: [www.urgent.mif-ua.com](http://www.urgent.mif-ua.com)**

### **3. Порівняльна оцінка застосування налбуфіну в умовах надання догоспітальної допомоги.**

У дослідження включено 158 пацієнтів, які звернулися на станцію швидкої допомоги м. Москва. Виклики виконані на базі 4-ї підстанції. Залежно від етіології больового синдрому всі пацієнти були розділені на 2 групи. 1 групу склали 86 хворих з гострим болем, обумовленим гострим коронарним синдромом (ГКС) (57 чоловіків і 29 жінок), середній вік яких  $72 \pm 2$  роки і середня маса тіла  $82 \pm 2$  кг. У 29 пацієнтів була діагностована нестабільна стенокардія (НС) і у 57 підозрювався гострий інфаркт міокарда (ГІМ). 2-у групу склали 72 пацієнт з гострим болем, обумовленим травмою опорно-рухового апарату (52 чоловіки і 20 жінок), середній вік яких  $39 \pm 3$  роки і середня маса тіла  $79 \pm 2$  кг.

Налбуфін для знеболювання був застосований у 40 пацієнтів в дозі 20 мг (з розрахунку  $0.280 + 0,003$  мг/кг). Бупренорфін (лікарський засіб із групи опіоїдних анальгетиків) в дозі 0.3 мг (з розрахунку  $4.0 + 0.1$  мкг/кг) 48 пацієнтам. Для проведення порівняльної оцінки ефективності та безпеки вищевказаних анальгетиків у 72 пацієнтів (контрольна група) застосовували морфіну гідрохлорид в дозі 10 мг ( $0,14 + 0,01$  мг/кг). Анальгетики вводили в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно повільно (2 хв і більше). Для оцінки стану пацієнтів в процесі дослідження відзначали наявність і характер скарг, рівень свідомості, стан шкірних покривів, інтенсивність болю. У дослідження були включені хворі з сильним або дуже сильним болем, обумовленим ГКС або травмою. З дослідження виключалися пацієнти з клінічними ознаками кардіогенного шоку, з черепно-мозковою травмою, пошкодженням внутрішніх органів, пацієнтів які мають наркотичну залежність, в стані явного алкогольного сп'яніння, до 18-ти років, з декопенсованими соматичними захворюваннями, раніше встановленими медичними установами. Пацієнти з неадекватною свідомістю (дезорієнтовані в місці і часі) також виключалися з дослідження. Для оцінки переносимості пацієнтами препаратів відзначали характер, частоту та ступінь вираженості небажаних явищ, що виникли після ін'єкції досліджуваних анальгетиків. Отже, було встановлено, що:

1. На догоспітальному етапі налбуфін і бупренорфін є ефективними анальгетиками при знеболюванні пацієнтів з гострою коронарною недостатністю або травмою. Час розвитку адекватного ефекту при застосуванні налбуфіну у порівнянні з морфіном становить  $5 \pm 0,1$  хв. При знеболюванні бупренорфіном його адекватний розвиток більш відстрочено і спостерігається на  $23 \pm 1$  хв.

2. У пацієнтів з больовим синдромом, що супроводжується підвищенням артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, налбуфін і бупренорфін дещо знижують ці показники.

3. У пацієнтів з гострим больовим синдромом, обумовленим ГКС і травмою, налбуфін і бупренорфін викликають значно меншу у порівнянні з морфіном частоту небажаних ефектів.

**Сравнительная оценка применения налбуфина и бупренорфина в условиях оказания догоспитальной помощи : научное издание / В. В. Никода [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. - 1998. - N 5. - С. 23-28 . - ISSN 0201-7563. [Электронный ресурс] / Режим**

**доступна:**

**[http://webirbis.spsl.nsc.ru/irbis64r\\_01/cgi/cgiirbis\\_64.exe?Z21ID=&I21DBN=MD\\_PRINT&P21DBN=MD&S21STN=1&S21REF=&S21FMT=fullw\\_print&C21COM=S&S21CNR=&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=S=&S21STR=%D0%9D%D0%90%D0%9B%D0%91%D0%A3%D0%A4%D0%98%D0%9D](http://webirbis.spsl.nsc.ru/irbis64r_01/cgi/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=MD_PRINT&P21DBN=MD&S21STN=1&S21REF=&S21FMT=fullw_print&C21COM=S&S21CNR=&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=S=&S21STR=%D0%9D%D0%90%D0%9B%D0%91%D0%A3%D0%A4%D0%98%D0%9D)**

VI.2.3. Невідоме, щодо результатів лікування.

У дослідженнях ефективності та переносимості препарату налбуфін брали участь, в основному, пацієнти європеїдної раси. Не існує доказів того, що результати відрізнятимуться у пацієнтів іншої расової приналежності.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

**ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
Реакції гіперчутливості	Будь-який медикамент може викликати алергічну реакцію. Це індивідуальна особливість організму, яка виникає при попаданні в організм якогось компонента препарату. При цьому неприємна симптоматика часто виникає не відразу, а лише при повторному введенні або споживанні медикаментів. В організмі відбувається сенсibiliзація і синтез антитіл у проміжок між прийомом двох доз препарату. Іноді алергія виникає абсолютно несподівано – після першого ж використання лікарського засобу. Наслідки можуть бути різноманітними: від незначних шкірних висипань, свербіж, які купіруються відміною даного препарату та використанням антигістамінних ЛЗ до тяжких алергічних реакцій, що несуть загрозу для життя людини та вимагають негайної госпіталізації.	Використання препарату за призначенням лікаря. Не застосовувати у пацієнтів, які мають чутливість до будь-якого із компонентів препарату.
Бронхіальна астма в анамнезі хворого.	Застосування ЛЗ може спричинити виникнення	Використання препарату за призначенням лікаря.

	астматичних приступів.	
Застосування при пригніченні дихання/ пригніченні ЦНС.	Лікарські засоби із групи опіоїдних аналгетиків чинять пригнічуючий вплив на дихальний центр (зниження частоти та глибини дихання), а також на центральну нервову систему (сонливість, погіршення реакції тощо). Тому, не можна використовувати лікарський засіб при уже наявному пригніченні дихання/ пригніченні ЦНС, оскільки налбуфін буде призводити до поглиблення уже існуючих патологічних станів. Наслідки можуть бути небезпечним для життя та здоров'я пацієнта через ймовірність зупинки дихання або збою в роботі центральної нервової системи.	Використання препарату за призначенням лікаря.
Застосування при підвищеному внутрішньочерепному тиску, травмі голови, гострому алкогольному сп'янінні, алкогольному психозі.	Опіоїдні аналгетики при підвищеному внутрішньочерепному тиску та травмі голови застосовувати не можна через ймовірність різкого падіння судинного тону, що в свою чергу може призвести до втрати свідомості або ушкодження ділянок головного мозку внаслідок порушення їхнього кровопостачання. Опіоїдні аналгетики при гострому алкогольному сп'янінні, алкогольному психозі будуть посилювати пригнічуючий вплив етанолу на дихальну та центральну нервову систему, також можливе загострення психічних порушень викликаних алкоголем. Збільшується ймовірність виникнення блювоти.	Використання препарату за призначенням лікаря.
Застосування при явному порушенні функції печінки та	Метаболізм лікарського засобу відбувається у печінці, а виведення препарату	Використання препарату за призначенням лікаря.

нирок.	здійснюється нирками, тому при печінковій або нирковій недостатності рекомендується застосовувати препарат з обережністю для уникнення підвищеного навантаження на дані органи.	
Комбіноване застосування препарату з чистими агоністами морфіноміметиків.	Існує висока ймовірність пригнічення дихання аж до зупинки. Збільшується ризик провокування синдрому відміни.	Використання препарату за призначенням лікаря.
Застосування при хірургічному черевному синдромі.	Хірургічний черевний синдром — патологічний стан, який виникає за значного підвищення внутрішньочеревного тиску внаслідок тяжких захворювань органів черевної порожнини. Застосування налбуфіну є протипоказаним при даному стані оскільки знеболююча дія лікарського засобу може маскувати загрозливі для життя симптоми захворювань органів черевної порожнини.	Використання препарату за призначенням лікаря.

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності або годування груддю.	<u>Вагітність</u> Тривале застосування опіоїдних аналгетиків під час вагітності може викликати синдром відміни у новонароджених. Наявні дані застосування налбуфіну гідрохлориду вагітним жінкам недостатні для інформування про виникнення асоційованих із препаратом ризиків серйозних вроджених дефектів та викидня. У репродуктивних дослідженнях на тваринах налбуфіну гідрохлорид знижував виживання і масу тіла дитинчат, при лікуванні вагітних самок щурів на пізніх термінах вагітності і протягом всього періоду лактації, у 1,7 раза більше МРДЛ, а також при лікуванні самок і самців щурів або до спарювання, або протягом всього періоду вагітності та лактації. Ніяких вад розвитку не спостерігалось ні у щурів, ні у кроликів при застосуванні доз, що у 6,1 і 3,9 раза перевищують МРДЛ. Передбачуваний фоновий ризик серйозних вроджених дефектів і викидня для зазначеної групи населення невідомий. Усі вагітності мають фоновий ризик вродженого дефекту, викидня

	<p>або інших несприятливих наслідків. У загальній популяції США передбачуваний фоновий ризик основних вроджених дефектів і викиднів при клінічно визнаних вагітностях становить 2–4 % та 15–20 % відповідно.</p> <p><u>Несприятливі реакції у плода/новонародженого</u></p> <p>Повідомлялося про тяжку брадикардію у плода при застосуванні налбуфіну гідрохлориду під час пологів. Оборотноість цих ефектів можна досягти застосуванням налоксону. Повідомлень про виникнення брадикардії у плода на ранніх строках вагітності немає, але цей ризик існує. Препарат слід застосовувати під час вагітності тільки при необхідності, коли потенційна користь перевищує існуючі ризики для плода і у разі застосування таких відповідних заходів, як спостереження за станом плода на предмет виявлення та усунення будь-якого потенційного несприятливого впливу.</p> <p><u>Перейми та пологи</u></p> <p>Плацентарний перенос налбуфіну гідрохлориду високий, швидкий і мінливий, а співвідношення між матір'ю та плодом коливається від 1:0,37 до 1:6. Фетальні та неонатальні несприятливі наслідки, про які повідомлялося після введення налбуфіну гідрохлориду матері під час пологів, включають виникнення брадикардії у плода, пригнічення дихання при народженні, апное, ціанозу та гіпотензії. Деякі з цих подій були небезпечними для життя. Введення налоксону матері під час пологів у деяких випадках усували ці ефекти. Повідомлялося про виникнення тяжкої і тривалої брадикардії у плода. Спостерігалось постійне неврологічне ушкодження, пов'язане з брадикардією у плода. Також повідомлялося про синусоїдальну модель серцевого ритму у плода, пов'язану із застосуванням налбуфіну гідрохлориду. Налбуфіну гідрохлорид слід застосовувати під час переймів та пологів тільки при необхідності та у разі, коли потенційна користь перевищує ризики для дитини. У разі застосування налбуфіну гідрохлориду необхідно здійснювати спостереження за новонародженими на предмет пригнічення дихання, апное, брадикардії та аритмій.</p> <p>Опіоїди проникають через плаценту і можуть викликати пригнічення дихання та психофізіологічні ефекти у новонароджених. З метою усунення викликаного опіоїдом пригнічення дихання у новонародженої дитини необхідне застосування опіоїдного антагоніста налоксону. У разі існування інших альтернативних методів знеболення налбуфіну гідрохлорид не рекомендується застосовувати вагітним під час або безпосередньо перед пологами. Опіоїдні аналгетики, у тому числі налбуфіну гідрохлорид, можуть продовжити пологи завдяки діям, які тимчасово зменшують силу, тривалість і частоту скорочень матки. Проте цей ефект не є послідовним і може бути компенсований збільшенням швидкості розширення шийки матки, що призводить до скорочення часу пологів.</p>
--	---

	<p>Необхідно здійснювати спостереження за новонародженими, які піддаються впливу опіоїдних анагетиків під час пологів, на предмет наявності ознак надмірного седативного ефекту та пригнічення дихання.</p> <p><u>Період годування груддю</u></p> <p>Налбуфін проникає у грудне молоко; були описані кілька випадків гіпотонії та зупинки дихання у грудних дітей після застосування матерями похідних морфіну в дозах, що перевищували терапевтичні дози.</p> <p>Таким чином, годування груддю протипоказано у разі тривалого застосування цього лікарського засобу.</p> <p>У рамках застосування препарату в акушерській практиці грудне вигодовування є можливим.</p>
Випадкове передозування.	<p>При передозуванні виникають пригнічення дихання, періодичне дихання Чейна – Стокса; сонливість, дисфорія, зміна свідомості аж до коми; блідість шкіри, гіпотермія, міоз; зниження артеріального тиску, серцево-судинна недостатність; судоми; рабдоміоліз, що прогресує до ниркової недостатності.</p> <p>Гостре передозування одночасного застосування налбуфіну гідрохлориду з іншими опіоїдами або препаратами, що пригнічують ЦНС, може проявлятися пригніченням дихання, сонливістю, прогресуючої до ступору чи коми, слабкістю скелетних м'язів, холодною і липкою шкірою, звуженням зіниць і, у деяких випадках, – набряком легень, брадикардією, артеріальною гіпотензією, частковою або повною обструкцією дихальних шляхів, нетиповим хрипінням та летальним кінцем. У випадках передозування при гіпоксії може спостерігатися виражений мідріаз.</p>

### ВАЖЛИВА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей віком до 18 років.	Безпека та ефективність у педіатричних пацієнтів віком до 18 років не встановлені.

#### VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу **Налбуфін** розроблено проект інструкції для медичного застосування — офіційна інформація про медичне застосування лікарського засобу, викладена відповідно до вимог нормативної бази України. Інструкція містить короткий опис характеристик препарату, який забезпечує ознайомлення лікарів, фармацевтів, інших фахівців в області охорони здоров'я, а також пацієнтів з докладною інформацією про те, як використовувати цей препарат, а також які можливі прояви побічних реакцій/ризиків при його застосуванні.



Запобіжні заходи, що описані в цьому документі, є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

Ніяких додаткових заходів по мінімізації ризиків не потрібно. Планові заходи фармаконагляду вважаються достатніми, щоб контролювати профіль користі і ризику препарату і виявлення будь-яких проблем безпеки.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План запланованого післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді).

Не плануються. Проводитимуться рутинні заходи фармаконагляду.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками з часом.

Не застосовно.