

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 10 mg nalbufinehydrochloride. 1 ampul van 2 ml bevat 20 mg nalbufinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

De oplossing is kleur- en geurloos, pH = 3,0 - 4,2 osmolaliteit = 0,3 Osmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie is geïndiceerd voor kortdurende verlichting van matige tot ernstige pijn. Daarnaast kan het ook gebruikt worden bij behandeling van pre- en postoperatieve pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering wordt gebaseerd op het gewicht van de patiënt. Voorkom doseerfouten door verwarring tussen milligram (mg) en milliliter (ml), omdat dit zou kunnen leiden tot accidentele overdosering (zie tabel 1 [volwassen patiënten] of tabel 2 [pediatrische patiënten] hieronder).

Volwassenen

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 10 – 20 mg nalbufinehydrochloride voor patiënten met een lichaamsgewicht van 70 kg, wat overeenkomt met 0,1 – 0,3 mg/kg lichaamsgewicht. De maximale enkelvoudige dosis bij volwassenen mag niet hoger zijn dan 20 mg.

Indien nodig kan de dosis na 3 tot 6 uur worden herhaald **met een maximale totale dagelijkse dosis van 160 mg.**

De dosering moet worden aangepast aan de hevigheid van de pijn en de lichamelijke toestand van de patiënt.

Tabel 1: Doseringstabel voor volwassen patiënten:

Dosis per toediening	Maximale enkelvoudige dosis	Maximaal volume per toediening	Maximale dagelijkse dosis	Maximaal volume van dagelijkse dosis
0,1 – 0,3 mg/kg	20 mg	2 ml	160 mg	16 ml

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosis voor kinderen is 0,1 – 0,2 mg/kg lichaamsgewicht. De maximale enkelvoudige dosis is 0,2 mg nalbufine-hydrochloride per kilogram lichaamsgewicht.

Indien nodig kan de dosis na 3 tot 6 uur worden herhaald **met een maximale totale dagelijkse dosis van 1,6 mg/kg**.

Tabel 2: Doseringstabel voor pediatrische patiënten:

Dosis per toediening	Maximale enkelvoudige dosis	Maximaal volume per toediening	Maximale dagelijkse dosis	Maximaal volume van dagelijkse dosis
0,1 – 0,2 mg/kg	0,2 mg/kg	0,02 ml/kg	1,6 mg/kg	0,16 ml/kg

Er zijn geen adequate gegevens voor de behandeling van kinderen jonger dan 1,5 jaar.

Ouderen

Aangezien bij ouderen de biologische beschikbaarheid verhoogd is en de systemische klaring afgenomen is, wordt aangeraden met de laagste dosis nalbufinehydrochloride te starten.

Patiënten met gestoorde lever- of nierfunctie

Patiënten met een matig en licht gestoorde nierfunctie kunnen afwijkende reacties vertonen bij de normale doseringen. Bij deze patiënten dient het geneesmiddel daarom met voorzichtigheid gebruikt te worden.

Nalbufinehydrochloride is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen en ernstige nierfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie is niet geschikt voor langdurige behandeling. Voor verder informatie, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierfunctiestoornis
- Leverfunctiestoornis
- Gelijktijdige behandeling met μ -agonistische opioïden, bijv. morfine of fentanyl (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Afhankelijkheid van opiaten

NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie kan niet als vervangingsmiddel voor heroïne, methadon of andere opioïden dienen, bij daarvan afhankelijke personen. In dergelijke gevallen kunnen de onthoudingsverschijnselen aanzienlijk worden versterkt.

Onthoudingsverschijnselen, zoals toename van pijn, kunnen optreden bij patiënten met chronische pijn die behandeld worden met andere μ -agonistische narcotica, zoals morfine en fentanyl.

Misbruik van NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie kan tot psychische en lichamelijke afhankelijkheid leiden. Bijzondere aandacht is vereist alvorens emotioneel onevenwichtige patiënten of patiënten met een medische voorgeschiedenis van opioïdenmisbruik te behandelen.

Hoofdtelsel en verhoogde intracraniale druk

Het is mogelijk dat krachtige analgetica de intracraniale druk verhogen en zo een ademhalingsdepressie veroorzaken. In geval van hoofdletsel, inwendig hoofdletsel of een reeds bestaande verhoogde intracraniale druk kan dit effect worden versterkt. Krachtige analgetica kunnen bovendien effecten teweegbrengen die het ziekteverloop van een patiënt met hoofdletsel kunnen maskeren. Daarom mag NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie alleen worden gebruikt indien strikt noodzakelijk en met de grootste voorzichtigheid.

Nier- en leveraandoeningen

Aangezien NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie in de lever wordt omgezet en door de nieren wordt uitgescheiden, is nalbufinehydrochloride gecontra-indiceerd voor patiënten met een leverfunctiestoornis of een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Patiënten met matig en licht gestoorde nierfunctie kunnen abnormale reacties vertonen bij normale doseringen. Bij deze patiënten is voorzichtigheid vereist.

Verloskundig gebruik (zie rubriek 4.6)

Foetale en neonatale bijwerkingen die gemeld zijn na toediening van nalbufinehydrochloride bij moeders tijdens de bevalling zijn foetale bradycardie, ademhalingsdepressie bij de geboorte, apnoe, cyanose en hypotensie. Sommige van deze bijwerkingen waren levensbedreigend. Toediening van naloxon aan de moeder tijdens de bevalling heeft in sommige gevallen deze effecten omgekeerd. Nalbufinehydrochloride kan alleen tijdens de bevalling en de partus worden gebruikt als er een duidelijke indicatie bestaat en als het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico voor de zuigeling. Pasgeborenen dienen gecontroleerd te worden op ademhalingsdepressie, apneu, bradycardie en hartritmestoornissen als er nalbufinehydrochloride gebruikt is.

Voorzorgsmaatregelen

10 mg NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie veroorzaakt ademhalingsdepressie die vergelijkbaar is met een ademhalingsdepressie die veroorzaakt wordt door 10 mg morfine. In tegenstelling tot morfine, veroorzaakt de toediening van nalbufinehydrochloride een plafondeffect bij ademhalingsdepressie.

Het plafond voor ademhalingsdepressie ligt bij een dosis van ongeveer 30 mg en het analgetisch plafond bij een dosis van ongeveer 50 mg gedurende een korte toedieningsperiode. Patiënten met pijnverschijnselen, die een grote behoefte aan opioïden hebben, dienen een opioïde te krijgen zonder analgetisch plafond.

Door NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie veroorzaakte ademhalingsdepressie kan zo nodig met naloxonhydrochloride worden behandeld. NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie dient met uiterste voorzichtigheid en in zeer kleine doses te worden toegediend aan patiënten met een zwakke ademhaling (bijv. veroorzaakt door een andere medische behandeling, uremie, astma bronchiale, ernstige infecties, cyanose of luchtwegobstructie).

Nalbufinehydrochloride dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen, paralytische ileus, galkoliek, epilepsie en hypothyreoïdie.

Tijdens de toediening dient een behandeling met antagonist beschikbaar te zijn (naloxon).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn:

+ Zuivere morfineagonisten (zoals morfine, pethidine, dextromoramide, dihydrocodeïne, dextropropoxyfeen, methadon, levacethylmethadol). Zuivere μ -agonisten verminderen het pijnstillend effect als gevolg van competitieve receptorblokkade.

Combinaties die worden afgeraden:

+ Alcohol: alcohol versterkt het sederend effect van pijnstillers op basis van morfine.

Alcoholische dranken en alcoholbevattende geneesmiddelen dienen vermeden te worden.

Voorzorgsmaatregelen

+ Andere stoffen die de werking van het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere morfinederivaten (analgetica en antitussiva), sederende antidepressiva, sederende H1-antihistaminica, barbituraten, benzodiazepinen, anxiolytica anders dan benzodiazepinen, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen.

Deze verbindingen kunnen een verhoogd risico op ademhalingsdepressie veroorzaken die bij overdosering levensbedreigend kan zijn.

Er is geen informatie beschikbaar betreffende de mogelijkheid tot farmacokinetische interacties tussen nalbufine en andere geneesmiddelen. Voorzichtigheid is geboden wanneer nalbufine gecombineerd wordt met sterke enzymremmers of geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van nalbufinehydrochloride bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij mensen is onbekend. Zwangere vrouwen dienen alleen met nalbufinehydrochloride behandeld te worden, als het te verwachten voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Zoals bij alle opiaten, kan chronisch gebruik door de moeder, in het bijzonder aan het einde van de zwangerschap, ontwenningverschijnselen veroorzaken bij de baby, ongeacht de dosis.

Zoals voor alle opiaten geldt, is er geen onderzoek verricht naar de werkzaamheid en de veiligheid van nalbufinehydrochloride bij premature bevalling of partus.

Als nalbufinehydrochloride wordt toegediend aan de moeder direct vóór of tijdens de bevalling, moet de pasgeborene gecontroleerd worden op ademhalingsdepressie, apneu, bradycardie en hartritmestoornissen (zie rubriek 4.4. en 4.8).

Borstvoeding

Nalbufinehydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk. De borstvoeding moet gedurende 24 uur na behandeling met NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie worden gestaakt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie vermindert het reactievermogen en heeft daardoor grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Deze activiteiten dienen vermeden te worden totdat de effecten van nalbufinehydrochloride zijn uitgewerkt.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: sedatie

Vaak: transpiratie, sufheid, vertigo, droge mond, hoofdpijn

Zelden: licht verdoofd gevoel in het hoofd, nervositeit, tremor, ontwenningverschijnselen, paresthesie

Zeer zelden: euforie

Psychische stoornissen

Vaak: dysforie

Zeer zelden: hallucinaties, verwardheid, persoonlijkheidsstoornis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: ademhalingsmoeilijkheden

Hartaandoeningen

Zeer zelden: bradycardie, tachycardie, longoedeem

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: hypotensie, hypertensie

Oogaandoeningen

Zeer zelden: waterige ogen, wazig zien

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: allergische reactie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: pijn op punctieplaats, overmatig blozen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: netelroos

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: braken, misselijkheid

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

Zeer zelden: ademhalingsdepressie bij de pasgeborene, circulatoire depressie bij de pasgeborene

NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie kan bepaalde ontweningsverschijnselen veroorzaken, indien het wordt gebruikt bij patiënten die overmatig gebruik maken van opioïden.

Bij het gebruik van NALBUFINE HCL ORPHA 10 mg/ml oplossing voor injectie tijdens de partus kan een ademhalingsdepressie en/of circulatoire depressie bij de pasgeborene met schadelijk gevolg optreden. In voorkomende gevallen moet naloxonhydrochloride beschikbaar worden gehouden als antidotum.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toediening van hoge doses nalbufinehydrochloride (intramusculair of intraveneus) veroorzaakt verschillende symptomen van overdosering – zoals ademhalingsdepressie, sedatie, slaperigheid, bewusteloosheid en een lichte vorm van onbehagen.

Naloxonhydrochloride kan als specifiek antidotum voor nalbufinehydrochloride worden gebruikt. In eerste instantie moet aandacht worden gegeven aan de ademhaling en de hart- en vaatfunctie. Symptomatische en ondersteunende therapie volstaan doorgaans bij geringe of matige overdosering. Zuurstof, middelen die het plasmavolume vergroten en andere hulpmiddelen kunnen, indien nodig,

worden aangewend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïden, morfinederivaten, ATC-code: N02AF02

Nalbufinehydrochloride is een opioïde met kappa-agonistische en mu-antagonistische eigenschappen. Naast de wezenlijke agonistische (analgetische) werking bezit nalbufinehydrochloride antagonistische effecten die ongeveer een vierde van die van nalorfine en tien keer die van pentazocine bedragen.

Nalbufinehydrochloride heeft een kleine kans op verslaving en heeft geen effect op de gladde spieren van het maag-darmkanaal en de blaas. Nalbufinehydrochloride heeft een minimaal vertragende werking op het legen van de maag en de darmpassage. Het induceert geen vertraging van de urinelozing.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Bij volwassenen treedt de werking op binnen 2 tot 3 minuten na intraveneuze toediening en minder dan 15 minuten na intramusculaire of subcutane injectie.
- De werkingsduur varieert tussen de 3 en 6 uur. De halfwaardetijd is $2,93 \pm 0,795$ uur.
- Bij kinderen van 1,5 jaar en ouder treedt de werking op binnen 2 tot 3 minuten na intraveneuze toediening en 20 tot 30 minuten na intramusculaire of subcutane injectie. De werkingsduur varieert tussen de 3 tot 4 uur.
 - De eiwitbinding van nalbufine is matig (ongeveer 50%).
 - Nalbufinehydrochloride wordt in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliëten zijn isomeren van N-(hydroxyketocyclobutyl)-methylornalbufine, de anderen metaboliëten zijn isomeren van dezelfde en komen overeen met gehydroxyleerd nalbufine. Alle metaboliëten lijken geen eigen activiteit te bezitten. Er is geen informatie met betrekking tot enzymen die de vorming van deze metaboliëten katalyseren.
 - Nalbufinehydrochloride wordt uitgescheiden in de urine als glucuronidemetaoliëten.
 - Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit van parenteraal toegediend nalbufine zijn uitgevoerd met ratten en konijnen. In een pre- en postnataal onderzoek met ratten, werd bij hoge doseringen een verhoogde pre- en postnatale mortaliteit en een daling van het gewicht van de nakomelingen waargenomen.

Nalbufinehydrochloride oefende geen effecten uit op de fertiliteit van mannelijke en vrouwelijke ratten. Bij ratten en konijnen is geen teratogeen effect waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur watervrij
Natriumcitraat
Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Het product moet meteen na opening gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloos glas, type I.

Ampullen van 2 ml, in verpakkingen van 10 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Alleen heldere oplossingen die nagenoeg vrij zijn van deeltjes dienen te worden gebruikt. De oplossing dient vóór gebruik visueel gecontroleerd te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Registratiehouder:

Orpha Devel Handels- und Vertriebs GmbH

Wintergasse 85/B 1

A-3002 Purkersdorf

Oostenrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG nummer 30852.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 maart 2006

Datum van laatste verlenging: 20 januari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging 4.2: 20 december 2024