

Verkeersdeelname: Nalbufine

Afkorting:

ARCI= Addiction Research Center Inventory

DEL= Drug/effect liking

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

DSST= Digit Symbol Substitution Test

VAS= Visual Analog Scale

Datum literatuursearch: 08-05-2023

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft nalbufine ingedeeld in categorie II met als basis onder andere literatuur met experimentele studies naar de psychomotorische, cognitieve en subjectieve effecten, de farmacologie, ICADTS en de bijwerkingen. Het risico van nalbufine in het verkeer is vergelijkbaar met het risico van een bloedalcoholconcentratie van 0,5-0,8 promille.

Aangezien er geen beschikbaar onderzoek is omtrent de duur van het aanhoudende effect, is besloten om een richtlijn te formuleren op basis van de farmacokinetische eigenschappen van nalbufine. Gebaseerd op de halfwaardetijd van nalbufine, wordt verwacht dat ongeveer 94-97% van de stof na 12-15 uur uit het lichaam is verdwenen. Vanwege de classificatie als categorie II-middel, wordt verwacht dat de invloed van het geneesmiddel op de rijvaardigheid niet in die mate significant is dat volledige eliminatie vereist is voordat er aan het verkeer mag worden deelgenomen. De werkgroep Verkeersdeelname van de KNMP heeft besloten om een periode van 12 uur aan te houden. Het advies is om pas 12 uur na de laatste toediening, deel te nemen aan het verkeer, op voorwaarde dat de rijgevaarlijke bijwerkingen verdwenen zijn.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Toepassing

Nalbufine wordt kortdurend gebruikt bij matige tot ernstige pijn en bij pre- en postoperatieve pijn. Het is niet geschikt voor langdurige behandeling.

Dynamiek

Het exacte werkingsmechanisme van nalbufine, een opioïde agonist-antagonist, is nog niet volledig opgehelderd. Er zijn drie hoofdtypen opioïdereceptoren geïdentificeerd: μ , σ en κ . Nalbufine stimuleert κ -receptoren, wat analgesie veroorzaakt. Daarentegen zorgt het voor minder intense miosis en respiratoire depressie dan opioïde middelen die μ -receptoren stimuleren, zoals morfine en fentanyl. In plaats van de euforie die geproduceerd wordt door μ -agonisten, produceren κ -agonisten dysforische en psychomimetische effecten [1].

Activatie van de μ -(en κ)-opioïdereceptoren kan leiden tot verschillende bijwerkingen, waaronder sedatie [2]. Dit is ook terug te zien in de bijwerkingenprofiel van nalbufine.

1. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th. Pergamon Press, New York, NY, 1990.
2. Machelska H, Celik MÖ. Advances in Achieving Opioid Analgesia Without Side Effects. Front Pharmacol. 2018 Nov 29;9:1388

Acuut effect

Uit de studie van Walker et al. (2001) blijkt dat het aantal correct getekende symbolen op de DSST afnam bij toenemende doses. Maar de verschillen ten opzichte van placebo waren pas statistisch significant na toediening van de laatste injectie.

Uit de studie van Zacny et al (1997) blijkt dat nalbufine exoforie en verslechtering op de Digit Symbol Substitution Test veroorzaakt. De resultaten tonen aan dat 2,5 tot 10 mg nalbufine, effecten had op

subjectieve, psychomotorische en fysiologische variabelen. De subjectieve, psychomotore en fysiologische effecten van 10 mg nalbufine waren vergelijkbaar met die van (de equi-analgetische) dosis van 10 mg morfine.

De auteurs van de studie concludeerden dat nalbufine bij gezonde vrijwilligers bij een dosering van 10 mg nalbufine vergelijkbare effecten op stemming, psychomotorische prestaties en fysiologie veroorzaakte als een equianalgetische dosis morfine (10 mg). De huidige indeling van nalbufine is categorie II, dit komt overeen met de indeling van morfine.

De SPC van Nubain vermeldt dat de bijwerking sedatie zeer vaak (>10%) voorkomt.

Duur van effect

Het is niet duidelijk wanneer er geen effect van nalbufine meer werd gemeten. De werking begint binnen 2-3 min na intraveneuze toediening. Na intramusculaire of subcutane toediening begint de werking bij volwassenen binnen 15 min en bij kinderen ouder dan 1.5 jaar na 20-30 min. Nalbufine heeft een korte halfwaardetijd van gemiddeld 3 uur [3]. Nalbufine zou theoretisch gezien na 12-15 uur voor 94-97% geklaard zijn..

3. Informatorium Medicamentorum mei 2023

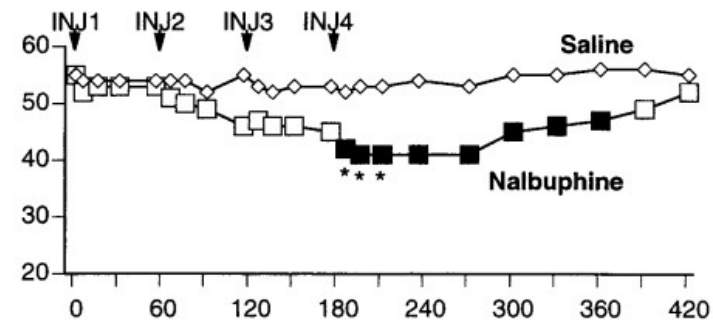
DRUID classificatiesysteem:

- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Walker DJ, Zacny JP, Galva KE, Lichtor JL. Subjective, psychomotor, and physiological effects of cumulative doses of mixed-action opioids in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl). 2001 Jun;155(4):362-71. Gerandomiseerd, dubbelblind, crossover studie	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> 15 gezonde vrijwilligers, 5 vrouwen en 10 mannen (gemiddelde leeftijd van 25 jaar (21-34 jaar) ontvingen intraveneuze injecties van zoutoplossing, butorfanol, nalbufine, pentazocine of morfine. De absolute doses per injectie waren voor morfine en nalbufine 2,5, 5 en 10 mg/70 kg, voor butorfanol 0,5, 1 en 2 mg/70 kg, en voor pentazocine 7,5, 15 en 0 mg/70 kg. Stemming, psychomotorische/cognitieve prestaties en vitale functies werden beoordeeld. Alle variabelen werden bij de start en 30 minuten na elke injectie (dus na 30, 90, 150 en 210 minuten) gemeten	<u>Studieopzet</u> Deelnemers ontvingen één injectie per uur gedurende de eerste 4 uur, gevolgd door een herstelperiode van 3 uur. De initiële injectie was een zoutoplossing, gevolgd door herhaalde injecties van zoutoplossing of toenemende doses van de testmedicijnen elk uur gedurende de volgende 3 uur. Er werden een reeks psychomotorische en cognitieve functietests uitgevoerd om verschillende aspecten van de cognitieve prestaties te beoordelen, waaronder exoforie (scheelzien) of divergentie van de extraoculaire oogspieren met behulp van de Maddox-Wing test (Manner et al. 1987), informatieverwerking en concentratie met de DSST-test (Wechsler 1958), logisch redeneren volgens Baddeley (1968), auditieve reactietijd zoals gemeten door Nuotto en Korttila (1991), en oog-hand coördinatie, ook beoordeeld volgens Nuotto en Korttila (1991). Daarnaast zijn de subjectieve effecten geëvalueerd met behulp van een 49-item, computergebaseerde ARCI-vragenlijst, die resulteerde in scores voor vijf verschillende schalen: PCAG, gevoelig voor sedatieve effecten; BG en AMP, gevoelig voor effecten vergelijkbaar met amfetamines; LSD, gevoelig voor somatische en dysfore effecten; en MBG, gevoelig voor euforische effecten (Haertzen 1966; Martin et al. 1971). Bovendien is er gebruik gemaakt van een lokaal ontwikkelde visuele analoge schaal (VAS), een vragenlijst over drugseffecten en voorkeuren (DEL), en een eveneens lokaal ontwikkelde controlelijst voor opiaatadjectieven (OAC) om de subjectieve ervaringen en effecten van de medicatie te beoordelen.

Resultaten



Figuur 1 Gemiddeld aantal correct getekende symbolen op de DSST.

Figuur 1 illustreert dat het aantal correct getekende symbolen op de DSST-test afnam bij toenemende doses van alle opioïden, inclusief nalbufine. Deze afname in prestaties was te wijten aan een vertraging in reactiesnelheid, terwijl de nauwkeurigheid van de getekende symbolen niet werd beïnvloed. Met andere woorden, deelnemers tekenden symbolen bijna altijd correct, maar deden dit minder vaak na toediening van opioïden. Morfine en nalbufine vertoonden een dosisafhankelijke afname in het aantal correct getekende symbolen, maar deze verschillen werden pas significant na de laatste injectie in vergelijking met de zoutoplossing. Evenzo veroorzaakten butorfanol, morfine en nalbufine exoforie (zoals gemeten door de Maddox-Wing-test) en verminderden ze de oog-handcoördinatie in vergelijking met zoutoplossing op een dosisgerelateerde manier. Zowel butorfanol als nalbufine, maar niet morfine, vertoonden statistisch significante verhogingen van de mate van exoforie en oog-handcoördinatie in vergelijking met zoutoplossing.

Wat betreft de subjectieve effecten, resulteerde het gebruik van butorfanol, morfine en nalbufine in hogere scores op de PCAG-schaal en lagere scores op de BG-schaal in vergelijking met zoutoplossing. Deze effecten waren dosisafhankelijk. Over het algemeen vertoonden de effecten van butorfanol, morfine en nalbufine op de VAS-beoordelingen kwalitatieve overeenkomsten, en de meeste kwantitatieve verschillen tussen de opioïden waren niet statistisch significant.

		<u>Opmerkingen KNMP</u> Deze studie laat zien dat de DSST afnam bij toenemende doses. Maar de verschillen ten opzichte van zoutoplossing waren niet statistisch significant tot na de laatste injectie. Toen werd een dosering van 10mg per 70kg toegediend. De gebruikelijke dosering in Nederland is 0.1-0.3 mg/kg lich.gewicht per keer. Dit komt overeen met 7-21 mg per 70 kg per keer.
Zacny JP, Conley K, Marks S. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous nalbuphine and morphine in healthy volunteers. J Pharmacol Exp Ther. 1997 Mar;280(3):1159-69 Gerandomiseerd, dubbelblind, crossover studie.	<u>Deelnemers, medicatie en moment van meting</u> 16 gezonde vrijwilligers, 12 mannen en 4 vrouwen (gemiddelde leeftijd 27,7 jaar) ontvingen intraveneuze injecties van een zoutoplossing, nalbufine of morfine gedurende een interval 15 seconden. Nalbufine werd gegeven in een dosering van 2.5, 5, of 10 mg/70 kg. Morfine werd gegeven in een dosering van 10 mg/70 kg. De subjectieve, psychomotorische en cognitieve functies werden gemeten op; voorafgaand de injectie en 15,60,120, 180, 240 en 300 minuten na injectie.	<u>Studieopzet</u> De subjectieve effecten werden onder andere gemeten met behulp van; • ARCI: een vragenlijst om onderscheid te maken tussen verschillende klassen van psychoactieve drugs • VAS: een psychometrisch meetinstrument bestaande uit een rechte lijn gelabeld met verschillende bijvoeglijke naamwoorden zoals zweverig, misselijk, moe, licht in het hoofd etc. • DEL: vragenlijst om de mate waarin een effect gevoeld wordt te meten De cognitieve/psychomotorische functies werden gemeten door middel van: • Maddox Wing test": Hiermee wordt de relatieve positie van de ogen gemeten. Bepaalde medicatie zorgen ervoor dat de extraoculaire spieren van het oog uiteenlopen, wat leidt tot scheelzien (exoforie).Dit wordt beschouwd als een indicator van psychomotorische beperking. • DSST: een indicator voor het testen van aandacht en uitvoerende vaardigheden. De test vereist om snel cijfers in symbolen omzetten die zich in het gezichtsveld bevinden. • Een gehoor en geheugen test • Een logisch beredeneren test: hiermee werd het beredeneren, de logica en verbale mogelijkheid getest. <u>Resultaten</u> <i>Psychomotorische/cognitieve effecten:</i> Nalbufine veroorzaakte, op een dosis-gerelateerde wijze, exoforie op de Maddox Wing-test (Dosis 3 Tijd: $P < 0,05$) en verminderde de prestaties op de DSST (Dosis 3 Tijd: $P < 0,05$;) De piek van de beperking trad op bij de DSST 120 minuten na injectie. Tien milligram nalbufine vertoonde significant grotere piekeffecten op het aantal correct getekende symbolen op de DSST ($40,5 \pm 2,0$ symbolen) en significant grotere piekeffecten op het aantal fouten bij de oog-hand coördinatie test ($26,5 \pm 2,1$ fouten), in vergelijking met de zoutoplossingscondities (DSST: $44,6 \pm 2,1$ symbolen; oog-handtest: $21,7 \pm 1,8$ fouten). Tien milligram nalbufine en 10 mg morfine verschilden significant van zoutoplossing, maar niet van

		elkaar, in de prestaties op de Maddox Wing-test (nalbufine: $9,5 \pm 1,4$ prisma diopters; morfine: $9,1 \pm 1,4$ prisma diopters; zoutoplossing: $4,9 \pm 1,1$ prisma diopters). <i>Subjectie effecten:</i> Subjectieve effecten van nalbufine omvatten verhoogde scores op de Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group-schaal en de Lysergic Acid Diethylamide-schaal van het ARCI; verhoogde beoordelingen op de bijvoeglijke naamwoordcontrolelijst van 'knikken', 'gevoelloos' en 'zweten'; verhoogde beoordelingen op de VAS van 'rustig of afwezig', 'high' en 'slaperig' en verhoogde beoordelingen van 'voel drugseffect' en drug-liking. Tien milligram nalbufine had subjectieve effecten die vergelijkbaar waren, en qua omvang vergelijkbaar, met die van 10 mg morfine." De auteurs concludeerden dat nalbufine bij gezonde vrijwilligers in een dosisbereik van 2,5 tot 10 mg dosisgerelateerde effecten op stemming, psychomotorische prestaties en fysiologie veroorzaakte. 10 mg nalbufine veroorzaakte vergelijkbare effecten op deze variabelen als een equianalgetische dosis morfine (10 mg). De overeenkomst in effecten van deze equianalgetische doses nalbufine en morfine is consistent met verschillende andere studies die overeenkomsten hebben aangetoond tussen nalbufine en morfine.
--	--	--

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011) ICADTS: Drug-list. 2007. Summary Report: Categorization system for medicinal drugs affecting driving performance. 2007	DRUID heeft nalbufine niet ingedeeld in een categorie. ICADTS heeft nalbufine in categorie II ingedeeld: Categorie II: Licht tot matig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een alcoholconcentratie van 0.5-0.8 g/l (0.5-0.8‰)

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Nubain 10 mg/ml oplossing voor injectie 05/2020	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Nubain vermindert het reactievermogen en heeft daardoor een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Deze activiteiten dienen vermeden te worden totdat de effecten van nalbufine zijn uitgewerkt.
	Relevante bijwerkingen: Bij meer dan 10%: sedatie Bij 1-10%: slaperigheid, duizeligheid

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja/Ja	Ja	II	14-12-2023