

NALBUFINA DENVER FARMA

NALBUFINA CLORHIDRATO 10 mg/ml

Inyectable

IV, IM, Subcutáneo

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN:

Cada ampolla de 1 ml contiene:

Nalbufina clorhidrato 10 mg.

Excipientes: Cloruro de sodio, Acido cítrico anhidro, Citrato de sodio dihidratado, Agua para inyectable c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: N02A F02

Analgésico agonista-antagonista opiáceo sintético de la serie fenantreno.

INDICACIONES:

NALBUFINA DENVER FARMA está indicado para el alivio del dolor moderado a severo. NALBUFINA DENVER FARMA también puede emplearse como suplemento de la anestesia equilibrada, para la analgesia pre y postoperatoria, y para la analgesia obstétrica durante el trabajo de parto y el parto.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

Nalbufina es un analgésico potente. Su potencia analgésica es esencialmente equivalente a la de la morfina en base a miligramos. Los estudios de receptores muestran que Nalbufina se une a los receptores mu, kappa y delta, pero no a los receptores sigma. Nalbufina es principalmente un analgésico agonista de los receptores kappa / antagonista parcial mu.

La actividad antagonista opioide de Nalbufina tiene un cuarto de la potencia de la nalorfina y 10 veces la de la pentazocina. Nalbufina puede producir el mismo grado de depresión respiratoria que dosis equianalgésicas de morfina. Sin embargo, Nalbufina exhibe un efecto máximo tal que los aumentos en las dosis mayores a 30 mg no producen depresión respiratoria adicional en ausencia de otras medicaciones activas del SNC que afectan la respiración.

Nalbufina por sí misma tiene una potente actividad antagonista opioide con dosis iguales o menores a la de su dosis analgésica. Cuando se administra después de, o concurrentemente con analgésicos opiáceos agonistas mu (por ejemplo, morfina, oximorfona, fentanilo). Nalbufina puede parcialmente revertir o bloquear la depresión respiratoria inducida por analgésicos opiáceos agonistas mu. Nalbufina puede precipitar la abstinencia en pacientes que dependen de las drogas opiáceas. Nalbufina debe utilizarse con precaución en pacientes que han estado recibiendo analgésicos opiáceos mu regularmente.

Propiedades Farmacocinéticas:

El inicio de acción de Nalbufina ocurre dentro de los 2 a 3 minutos después de la administración intravenosa, y en menos de 15 minutos después de la inyección subcutánea o intramuscular. La vida media plasmática de la Nalbufina es de 5 horas, y en estudios clínicos, se ha informado que la duración de la actividad analgésica está en el rango de 3 a 6 horas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis habitual recomendada para adultos es de 10 mg para un individuo de 70 kg, administrada por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa; esta dosis puede repetirse cada 3-6 horas, si fuera necesario. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la severidad del dolor, el estado físico del paciente y otras medicaciones que el paciente pudiera estar recibiendo. (Ver "Interacción con Otros

Depresores del Sistema Nervioso Central"). En individuos sin desarrollo de tolerancia, la máxima dosis única recomendada es de 20 mg, con una dosis diaria total máxima de 160 mg.

El uso de NALBUFINA DENVER FARMA como suplemento de la anestesia equilibrada requiere mayores dosis que las recomendadas para la analgesia. Las dosis de inducción de NALBUFINA DENVER FARMA varían de 0,3 mg/kg a 3 mg/kg por vía intravenosa debiendo administrarse durante un periodo de 10 a 15 minutos, con dosis de mantenimiento de 0,25 a 0,5 mg/kg en administraciones intravenosas únicas, según se requiera. El uso de NALBUFINA DENVER FARMA puede estar seguido por depresión respiratoria que puede ser revertida con el antagonista opiáceo clorhidrato de naloxona.

Pacientes Dependientes de Opioides:

Los pacientes que han estado tomando opioides de manera crónica pueden experimentar síntomas de abstinencia con la administración de NALBUFINA DENVER FARMA. Si fueran excesivamente problemáticos, los síntomas de abstinencia pueden ser controlados por la administración intravenosa lenta de pequeñas cantidades crecientes de morfina hasta que se produzca el alivio. Si el analgésico previo fue morfina, meperidina, codeína u otro opioide con duración de actividad similar, puede administrarse inicialmente la cuarta parte de la dosis prevista de NALBUFINA DENVER FARMA observando si el paciente presenta signos de abstinencia tales como calambres abdominales, náuseas y vómitos, lagrimeo, rinorrea, ansiedad, inquietud, aumento de la temperatura o piloerección. Si no ocurren síntomas indeseados, se puede continuar con NALBUFINA DENVER FARMA en forma progresiva, con dosis mayores e intervalos adecuados, hasta obtener el nivel deseado de analgesia.

CONTRAINDICACIONES:

NALBUFINA DENVER FARMA no debe administrarse a pacientes que son hipersensibles al clorhidrato de nalbufina, o a cualquiera de los otros ingredientes de NALBUFINA DENVER FARMA.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

NALBUFINA DENVER FARMA debe ser administrada como suplemento de la anestesia general, sólo por personas específicamente capacitadas en el uso de anestésicos intravenosos y el manejo de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

Se debe disponer de naloxona, equipo de resucitación e intubación y oxígeno.

Abuso y dependencia de drogas:

Se debe tener precaución al prescribir NALBUFINA DENVER FARMA a pacientes emocionalmente inestables, o a individuos con una historia de abuso de opioides. Tales pacientes deben ser estrictamente supervisados cuando se contemple una terapia a largo plazo.

Ha habido reportes de abuso y dependencia asociados con Clorhidrato de Nalbufina entre prestadores de atención médica, pacientes y fisicoculturistas. Se han informado casos de tolerancia y dependencia psicológica y física en pacientes con abuso de Nalbufina. Los individuos con una historia de abuso o dependencia a opiáceos u otra sustancia pueden presentar un riesgo mayor en la respuesta a las propiedades adictivas de la Nalbufina.

Después de la discontinuación abrupta de Nalbufina, luego de un uso prolongado, se observaron síntomas de abstinencia de opioides, es decir, calambres abdominales, náuseas y vómitos, rinorrea, lagrimeo, inquietud, ansiedad, aumento de la temperatura y piloerección.

Uso en Procedimientos de Emergencia:

Mantener al paciente bajo observación hasta que se recupere de los efectos de la Nalbufina, ya que podría verse afectada la capacidad para la conducción de un automóvil u otras tareas potencialmente peligrosas.

Uso durante el Parto y Alumbramiento:

La transferencia placentaria de Nalbufina es alta, rápida y variable con una relación madre a feto que varía de 1:0,37 a 1:6. Los efectos adversos fetales y neonatales que se han informado después de la administración de Nalbufina a la madre durante el parto incluyen: bradicardia fetal, depresión respiratoria en el parto, apnea, cianosis e hipotonía. Algunos de estos eventos fueron fatales. En

algunos casos, la administración de naloxona a la madre durante el parto, ha normalizado estos efectos. Se ha informado bradicardia fetal severa y prolongada. Se ha reportado daño neurológico permanente atribuido a la bradicardia fetal. También se ha informado un patrón de frecuencia cardíaca fetal sinusoidal asociado con el uso de Nalbufina.

Nalbufina debe usarse durante el parto y alumbramiento sólo si está claramente indicado y sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo que pueda sufrir el lactante. Los recién nacidos deben monitorearse por depresión respiratoria, apnea, bradicardia y arritmias si se ha utilizado Nalbufina.

Lesión Cerebral y Aumento de la Presión Intracraneana:

Los posibles efectos depresores respiratorios y el potencial de este tipo de analgésicos para aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo (resultante de la vasodilatación después de la retención de CO₂) pueden ser marcadamente exagerados en presencia de injuria craneana, lesiones intracraneanas o un aumento preexistente de presión intracraneana. Además, los analgésicos potentes pueden producir efectos que pueden confundir, en cuanto al cuadro clínico, especialmente en pacientes con lesiones cerebrales. Por lo tanto, NALBUFINA DENVER FARMA debe usarse en estas circunstancias, sólo cuando sea esencial, y debe administrarse con extrema precaución.

Deterioro de la Respiración:

Con la dosis habitual de 10 mg/ 70 kg en adultos, Nalbufina causa cierta depresión respiratoria aproximadamente igual a la producida por dosis iguales de morfina. Sin embargo, al contrario de la morfina, la depresión respiratoria no aumenta notablemente con dosis más altas de Nalbufina. La depresión respiratoria inducida por Nalbufina puede ser revertida por clorhidrato de naloxona, cuando esté indicado. NALBUFINA DENVER FARMA debe administrarse con precaución en dosis bajas a pacientes con depresión respiratoria (por ejemplo, debida a otra medicación, uremia, asma bronquial, infección severa, cianosis u obstrucciones respiratorias).

Deterioro de la Función Renal o Hepática:

Debido a que la Nalbufina se metaboliza en el hígado y se excreta por los riñones, NALBUFINA DENVER FARMA debe usarse con precaución en pacientes con disfunción renal o hepática y debe ser administrada en cantidades reducidas.

Infarto de Miocardio:

Al igual que lo que sucede con todos los analgésicos potentes, Nalbufina debe usarse con precaución en pacientes con infarto de miocardio que tienen náuseas o vómitos.

Cirugía del Tracto Biliar:

Al igual que con todos los analgésicos opioide, Nalbufina debe usarse con precaución en pacientes que sean sometidos a una cirugía del tracto biliar, debido a que puede causar espasmo del esfínter de Oddi.

Sistema Cardiovascular:

Durante la evaluación del uso de Nalbufina en anestesia, se ha informado una mayor incidencia de bradicardia en pacientes que no recibieron atropina en el pre-operatorio.

INFORMACIÓN PARA PACIENTES:

Los pacientes deben recibir la siguiente información:

- La Nalbufina se asocia con sedación y puede alterar las aptitudes mentales y físicas requeridas para realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria.

- La Nalbufina se debe usar según la prescribió el médico. No se debe aumentar la dosis ni la frecuencia sin consultar primero con un médico, porque la Nalbufina puede causar dependencia psicológica o física.

- El uso de Nalbufina con otros opiáceos puede causar signos y síntomas de abstinencia.

- La suspensión brusca de Nalbufina, después de su uso prolongado, puede causar signos y síntomas de abstinencia.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Depresores del Sistema Nervioso Central:

Si bien Nalbufina posee actividad antagonista opiácea, existe evidencia de que los pacientes no dependientes no antagonizarán un analgésico opiáceo administrado inmediatamente antes, concurrentemente, o inmediatamente después de una inyección de Nalbufina. Por lo tanto, los pacientes que reciben un analgésico opiáceo, anestésicos generales, fenotiazinas, u otros tranquilizantes, sedantes,

hipnóticos, u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de manera concomitante con Nalbufina, pueden exhibir un efecto aditivo. Cuando se contemple tal terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Uso en el Embarazo y Parto:

Se ha informado bradicardia fetal severa cuando se administró Nalbufina durante el parto. La naloxona puede revertir estos efectos. Si bien no existen informes de bradicardia fetal más temprana en el embarazo, igualmente es posible, que esto ocurra. Esta droga debe usarse en el embarazo sólo si es claramente necesario, si el beneficio potencial justifica el riesgo que puede sufrir el feto. Se deben tomar las medidas adecuadas, tales como el monitoreo fetal, para detectar y tratar cualquier efecto adverso potencial que pueda sufrir.

Período de Lactancia:

Los datos limitados sugieren que Nalbufina se excreta en la leche materna pero sólo en una pequeña cantidad (menos del 1 % de la dosis administrada) y con un efecto clínicamente insignificante. Se debe tener precaución cuando se administre NALBUFINA DENVER FARMA a una mujer en período de lactancia.

Pacientes Pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Pruebas de laboratorio:

El clorhidrato de Nalbufina puede interferir en los métodos enzimáticos para la detección de opioides, lo que depende de la especificidad/sensibilidad de la prueba. Consulte los detalles específicos al fabricante de la prueba.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:

La Nalbufina puede deteriorar las capacidades mentales o físicas requeridas para el desempeño de las tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinarias. Por lo tanto, NALBUFINA DENVER FARMA debe administrarse con precaución a pacientes ambulatorios a quienes se les debe advertir evitar tales peligros.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD:

Carcinogénesis: Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (24 meses) y ratones (19 meses) mediante administración oral en dosis de hasta 200 mg/kg (1180 mg/m²) y 200 mg/kg (600 mg/m²) por día, respectivamente. No hubo evidencia de un aumento de tumores relacionado con la administración de Clorhidrato de Nalbufina en ninguna de estas dos especies. La dosis humana máxima recomendada (MRHD, maximum recommend human dose) en un día es de 160 mg por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, o alrededor de 100 mg/m² por día para un sujeto de 60 kg.

Mutagénesis: El Clorhidrato de Nalbufina no tuvo actividad mutagénica en la prueba de AMES con cuatro cepas bacterianas, en los análisis HGPRT en ovario, en hámster chino ni en el análisis de intercambio de cromátidas hermanas. Sin embargo, el Clorhidrato de Nalbufina indujo una mayor frecuencia de mutación en el ensayo de linfoma de ratón. No se observó actividad clastogénica en la prueba de micronúcleos en ratón del ensayo de citogenética en médula ósea de ratas.

Alteración de la fertilidad: Se llevó a cabo un estudio de reproducción en ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 56 mg/kg por día o 330 mg/m² por día. El Clorhidrato de Nalbufina no afectó la fertilidad de ratas macho ni hembra.

Uso en el embarazo:

Efectos teratogénos:

Categoría B de riesgo gestacional: Se llevaron a cabo estudios de reproducción en ratas mediante la administración subcutánea de Nalbufina hasta 100 mg/kg por día o 590 mg/m² por día, que es alrededor de seis veces la MRHD, y en conejos, por administración intravenosa de Nalbufina hasta 32 mg/kg por día o 378 mg/m² por día, que es alrededor de cuatro veces la MRHD. Los resultados no revelaron evidencia de toxicidad, para el desarrollo, incluida teratogenicidad, ni daño para el feto. De todos modos, no hay estudios adecuados ni bien controlados en embarazadas. Como los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, este fármaco sólo se debe utilizar durante el embarazo si es evidentemente necesario.

Efectos no teratogénos:

El peso corporal y las tasas de supervivencia de los recién nacidos fueron menores en el momento del nacimiento y durante la lactancia, cuando se administraba Nalbufina por vía subcutánea a ratas hembra y macho antes del apareamiento y durante toda la gestación y la lactancia, o a ratas preñadas durante el último tercio de la gestación y durante toda la lactancia, en dosis de alrededor de cuatro veces la dosis máxima recomendada en seres humanos.

REACCIONES ADVERSAS:

En un estudio clínico realizados sobre 1066 pacientes, tratados con Nalbufina, la reacción adversa más frecuente, fue la sedación: 381 (36%).

Las reacciones menos frecuentes fueron: sudor/ transpiración fría: 99 (9%); náuseas/ vómitos: 68 (6%); mareos/ vértigo: 58 (5%); boca seca: 44 (4%) y cefaleas: 27 (3%).

Otras reacciones adversas que se informaron, con una incidencia del 1% o menor, fueron:

- *Efectos del SNC:* Nerviosismo, depresión, inquietud, llanto, euforia, sensación de flotar, hostilidad, sueños inusuales, confusión, desmayos, alucinaciones, disforia, sensación de pesadez, entumecimiento, hormigueo, irrealidad. Se mostró que la incidencia de efectos psicomiméticos, tales como la irrealidad, despersonalización, delirios, disforia y alucinaciones, era menor a la que ocurre con la pentazocina.

- *Cardiovascular:* Hipertensión, hipotensión, bradicardia, taquicardia.

- *Gastrointestinal:* Calambres, dispepsia, sabor amargo.

- *Respiratorio:* Depresión, disnea, asma.

- *Dermatológico:* Picazón, ardor, urticaria.

- *Miscelánea:* Dificultad para hablar, urgencia urinaria, visión borrosa, rubor y calor.

- *Reacciones Alérgicas:* Se han informado reacciones anafilácticas/ anafilactoides y otras reacciones de hipersensibilidad serias después del uso de Nalbufina y que puede requerir tratamiento médico de respaldo inmediato. Estas reacciones pueden incluir shock, dificultades respiratorias, paro respiratorio, bradicardia, paro cardíaco, hipotensión o edema de laringe. Otras reacciones de tipo alérgica informadas incluyen estridor, broncoespasmo, sibilancia, edema, rash, prurito, náuseas, vómitos, diaforesis, debilidad e inestabilidad.

Posterior a la comercialización:

Dados el carácter y las limitaciones del reporte espontáneo, no se ha establecido la causalidad de los siguientes eventos adversos comunicados para la Nalbufina: dolor abdominal, piroxia, depresión del nivel de conciencia o pérdida de la conciencia, somnolencia, temblor, ansiedad, edema pulmonar, agitación, convulsiones y reacciones en el sitio de inyección, como dolor, tumefacción, enrojecimiento, ardor y sensación de calor. Se ha reportado muerte por reacciones alérgicas severas en tratamiento con Nalbufina. Se comunicó muerte fetal en caso de madres que recibieron Nalbufina durante el trabajo de parto y el parto.

SOBREDOSIS:

La administración intravenosa inmediata de un antagonista opiáceo tal como naloxona o nalmefeno constituye un antídoto específico. Se deben utilizar oxígeno, líquidos intravenosos, vasopresores y otras medidas de soporte que se indique.

Se ha informado que la administración de dosis únicas de 72 mg de Nalbufina por vía subcutánea a ocho sujetos normales produjo principalmente los síntomas de somnolencia y disforia leve.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría “DR. RICARDO GUTIERREZ”: Tel.: (011) 4962-6666 / 4962-2247.

Hospital “DR. A. POSADAS”: Tel.: (011) 4658-7777 / 4654-6648.

CONSERVACIÓN:

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 100 ampollas para uso exclusivo hospitalario.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- Comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de DENVER FARMA: www.denverfarma.com.ar

- Llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: [http://www.anmat.gov-ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.855

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285 (B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garin.

Director Técnico: José Luis Tombazzi – Farmacéutico.

RV: 10/13