

Nubaina® Nalbufina

Solución Inyectable

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada - Psicotrónico Lista IV

COMPOSICIÓN

Cada ml de **Nubaina**® 10 mg contiene:
Clorhidrato de nalbufina 10,00 mg
Excipientes: Ácido cítrico anhidro; Citrato de sodio dihidratado; Cloruro de sodio; Ácido clorhídrico c.s.p. ajustar pH; Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

Cada ml de **Nubaina**® 20 mg contiene:
Clorhidrato de nalbufina 20,00 mg
Excipientes: Ácido cítrico anhidro; Citrato de sodio dihidratado; Ácido clorhídrico c.s.p. ajustar pH; Agua para inyectables c.s.p. 1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: N02A F02

Analgésico agonista-antagonista opiáceo sintético de la serie fenantreno.

INDICACIONES

Nubaina® está indicado en el alivio del dolor moderado a severo.

Nubaina® también puede emplearse como suplemento en la anestesia balanceada, para la analgesia pre y postoperatoria y para la analgesia obstétrica durante el trabajo de parto y el parto.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacológicas

Nubaina® es un analgésico potente. Su potencia analgésica es esencialmente equivalente a la de la morfina en base a los miligramos. **Los estudios de receptores muestran que Nubaina® se une a los receptores mu, kappa y delta, pero no a los receptores sigma.**

Nubaina® principalmente es un analgésico agonista de los receptores kappa/ antagonista parcial mu.

La actividad antagonista opiácea de **Nubaina**® tiene un cuarto de la potencia de la nalorfina y 10 veces la de la pentazocina.

Nubaina® puede producir el mismo grado de depresión respiratoria que las dosis equianalgésica de la morfina. Sin embargo, **Nubaina**® exhibe un efecto máximo tal que los aumentos en la dosis mayores a 30 mg no producen depresión respiratoria adicional en ausencia de otras medicaciones activas del SNC que afectan la respiración.

Nubaina® por sí mismo tiene una potente actividad antagonista opiácea 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), **Nubaina**® puede parcialmente revertir o bloquear la depresión respiratoria inducida por analgésicos opioides agonistas mu. **Nubaina**® puede precipitar la abstinencia en pacientes que dependen de las drogas opiáceas. **Nubaina**® debe utilizarse con precaución en pacientes que han estado recibiendo analgésicos opiáceos mu regularmente.

Propiedades farmacocinética

El inicio de acción de **Nubaina**® 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 la duración de la actividad analgésica se ha informado para 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 pueda estar recibiendo. (Ver "Interacción con Otros Depresores del Sistema Nervioso Central"). En individuos sin tolerancia, la máxima dosis única recomendada es de 20 mg, con una dosis diaria total máxima de 160 mg.

El uso de **Nubaina**® como suplemento de la anestesia equilibrada requiere mayores dosis que las recomendadas para la analgesia. Las dosis de inducción de **Nubaina**® varían de 0,3 mg/kg a 3 mg/kg por vía intravenosa para 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 **Nubaina**® 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 **Nubaina**®. 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, un cuarto de la dosis anticipada de **Nubaina**® puede administrarse de manera inicial y se puede observar al paciente por signos de abstinencia, es decir calambres abdominales, náuseas y vómitos, lagrimeo, rinorrea, ansiedad, inquietud, aumento de la temperatura o piloerección. Si no ocurren síntomas indeseados, se puede tratar en forma progresiva con dosis mayores a intervalos adecuados hasta obtener el nivel deseado de analgesia con **Nubaina**®

CONTRAINDICACIONES

Nubaina® no debe administrarse a pacientes que son hipersensibles al clorhidrato de nalbufina, o a cualquiera de los otros ingredientes de **Nubaina**®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Nubaina® debe administrarse como suplemento para la anestesia general sólo por personas específicamente capacitadas en el uso de anestésicos intravenosos y tratamiento de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

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

Abuso y dependencia de drogas

Se debe tener precaución al prescribir **Nubaina**® a pacientes emocionalmente inestables, o para individuos con una historia de abuso de opioides. Tales pacientes deben ser estrictamente supervisados cuando se contemple la 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 **Nubaina**®. **Los individuos con una historia de abuso o dependencia a opioides u otra sustancia pueden tener un riesgo mayor en la respuesta a las propiedades adictivas de la Nubaina®.**

Después de la discontinuación abrupta de **Nubaina**® luego del 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 pacientes ambulatorios

La nalbufina puede alterar las aptitudes mentales o físicas requeridas para realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria. Por lo tanto, el clorhidrato de nalbufina en inyección se debe administrar con precaución a pacientes ambulatorios, quienes deben ser advertidos de evitar este tipo de riesgos.

Uso en procedimientos de emergencia

Mantener al paciente bajo observación hasta que se recupere de los efectos de **Nubaina**® que podrían afectar la conducción de un automóvil u otras tareas potencialmente peligrosas.

Lesión cerebral y aumento de la presión intracraneana

Los posibles efectos depresores respiratorios y el potencial de los analgésicos potentes para aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo (que surge de la vasodilatación después de la retención de CO₂) pueden ser marcadamente exagerados en presencia de lesión cerebral, lesiones intracraneanas o un aumento preexistente de presión intracraneana. Además, los analgésicos potentes pueden producir efectos que pueden confundir el curso clínico de pacientes con lesiones cerebrales. Por lo tanto, **Nubaina**® debe usarse en estas circunstancias sólo cuando sea esencial, y debe administrarse con extrema precaución.

Deterioro de la respiración

Con la dosis habitual de adultos de 10 mg/70 kg, **Nubaina**® 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 **Nubaina**®. La depresión respiratoria inducida por **Nubaina**® puede ser revertida por clorhidrato de naloxona cuando se indique. **Nubaina**® debe administrarse con precaución en dosis bajas a pacientes con depresión respiratoria (por ejemplo, de otra medicación, uremia, asma bronquial, infección severa, cianosis u obstrucciones respiratorias).

Deterioro de la función renal o hepática

Debido a que **Nubaina**® se metaboliza en el hígado y se excreta por los riñones, **Nubaina**® debe usarse con precaución en pacientes con disfunción renal o hepática y administrada en cantidades reducidas.

Infarto de miocardio

Al igual que con todos los analgésicos potentes, **Nubaina**® 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 opioides, **Nubaina**® debe usarse con precaución en pacientes que se someterán a una cirugía del tracto biliar debido a que puede causar espasmo del esfínter de Oddi.

Sistema cardiovascular

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Depresores del Sistema Nervioso Central

Si bien **Nubaina**® posee actividad antagonista opiácea, existe evidencia de que los pacientes no dependientes no antagonizarán un analgésico opiáceo administrado justo antes, concurrentemente, o inmediatamente después de una inyección de **Nubaina**®. 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 **Nubaina**® pueden exhibir un efecto aditivo. Cuando tal terapia combinada se contemple, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Embarazo y Lactancia

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

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. La administración de naloxona a la madre durante el parto ha normalizado estos efectos en algunos casos. Se ha informado bradicardia fetal severa y prolongada. Ocurrió daño neurológico permanente atribuido a la bradicardia fetal. También se ha informado un patrón de frecuencia cardíaca fetal asociado con el uso de nalbufina. **Nubaina®** debe usarse durante el parto y alumbramiento sólo si está claramente indicado y sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el lactante. Los recién nacidos deben monitorearse por depresión respiratoria, apnea, bradicardia y arritmias si se ha utilizado **Nubaina®**.

Período de lactancia

Los datos limitados sugieren que **Nubaina®** 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 **Nubaina®** a una mujer en período de lactancia.

Pacientes pediátricos

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

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 un 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 opioides puede causar signos y síntomas de abstinencia.
- La suspensión brusca de nalbufina después de su uso prolongado puede causar signos y síntomas de abstinencia.

Pruebas de laboratorio

El clorhidrato de nalbufina puede interferir con 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

Nubaina® 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, **Nubaina®** 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, *máximo recomend 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 mutágena en la prueba de AMES con cuatro cepas bacterianas, en los análisis HGPRT en ovario de hámster chino ni en el análisis de intercambio de cromátides 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 citogenicidad 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 teratógenos

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 teratógenos

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

La reacción adversa más frecuente en 1066 pacientes tratados en estudios clínicos con **Nubaina®** 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 dolor de cabeza 27 (3%).

Otras reacciones adversas que ocurrieron (que informaron una incidencia del 1% o menos) 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: Anafilácticas/ anafilactoides y otras reacciones de hipersensibilidad serias se han informado después del uso de nalbufina y 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, diáforesis, 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 el clorhidrato de nalbufina en inyección: dolor abdominal, pirexia, depresión del nivel de conciencia o pérdida de conocimiento, somnolencia, temblor, ansiedad, edema pulmonar, agitación, convulsiones y reacciones en el sitio de inyección, como dolor, tumefacción, enrojecimiento, ardor y sensación de calor. Se comunicó muerte por reacciones alérgicas severas al tratamiento con clorhidrato de nalbufina. Se comunicó muerte fetal en caso de madres que recibieron clorhidrato de 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. El oxígeno, líquidos intravenosos, vasopresores y otras medidas de soporte deben utilizarse según se indica.

Se ha informado que la administración de dosis únicas de 72 mg de **Nubaina®** 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 con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES

Nubaina® (no contiene conservadores), se puede usar por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea e intrarraquídea.

Se expende en envases conteniendo:

- 2, 5 y 10 ampollas de 1 ml con 10 mg/ml y 20 mg/ml de clorhidrato de nalbufina.

- 100 ampollas de 1 ml con 10 mg/ml y 20 mg/ml de clorhidrato de nalbufina (Uso Hospitalario exclusivo).

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

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.436

Ante cualquier consulta llamar al 0800-555-RONTAG.

Director Técnico: Javier Matías Iglesias Abuin - farmacéutico.

Elaborado en Terrero 1251/53/59 (C1416BMC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: Agosto de 2018

Disposicion N° DI-2018-7788-APN-ANMAT#MS

RONTAG

511248-V5