

Narcan®

cloridrato de naloxona

Solução injetável 0,4 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

NARCAN®
cloridrato de naloxona**FORMA FARMACÊUTICA E DE APRESENTAÇÃO:**

Solução injetável.

NARCAN® 0,4 mg/mL - Caixa com 10ampolas de 1 mL.

USO POR VIA IV, IM E SC (INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR E SUBCUTÂNEA)**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO:**

Cada mL da solução injetável contém:

Cloridrato de naloxona 0,4 mg

Veículo q.s.p. 1,0 mL

(Veículo: cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico.)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

NARCAN® (cloridrato de naloxona), um antagonista de opioide, é um congênere da oximorfona.

Difere estruturalmente da oximorfona pela substituição do grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio por um grupo alila.

1. INDICAÇÕES

NARCAN® (cloridrato de naloxona) é indicado para reversão completa ou parcial da depressão causada por opioide, inclusive depressão respiratória, induzida por ingestão de narcóticos opioides naturais ou sintéticos, como propoxifeno, metadona e certos analgésicos agonistas-antagonistas como nalbufina, pentazocina, butorfanol e ciclazocina.

NARCAN® é também indicado para o diagnóstico de superdosagem aguda suspeita ou conhecida por opioides.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Naloxona é utilizado para reversão de efeitos adversos de opioides em adultos e mostrou-se eficaz na dose de 0,4 a 2mg de acordo com o grau de depressão respiratória e risco de abstinência aos opioides¹.

Naloxona tem sido utilizado para reversão da depressão respiratória em neonatos de mães que receberam opioides durante o trabalho de parto e também em crianças tratadas com opioides para manejo da dor².

Estudos demonstram a eficácia do uso de naloxona em pacientes que apresentaram prurido no pós-operatório induzido pela morfina utilizando infusões em baixas doses de 0,17 a 2 mcg/kg/h. A grande variação de dose reflete a resposta individual ao tratamento^{3,4,5}.

1. Anon. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: International Consensus on Science. Part 8: advanced challenges in resuscitation: section 2. toxicology in ECC. Circulation 2000;102(8)

2. Chamberlain JM, Klein BL. A comprehensive review of naloxone for the emergency physician. Ann Emerg Med 1994;12:650-60

3. Vrhoticky T. Naloxone for the treatment of narcotic induced pruritus. J Pediatr Pharm Pract 2000;5(2):92-7.

4. Friedman JD, Dello Buono FA. Opioid antagonists in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus. Ann Pharmacother 2001;35:85-91.

5. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis and the opioid system. JAMA 1992;268:3359-62.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**FARMACOLOGIA CLÍNICA**

NARCAN® previne os efeitos dos opioides, incluindo depressão respiratória, sedação e hipotensão. Ele também pode reverter os efeitos disfóricos ou psicotomiméticos de agentes agonista-antagonistas, tal como a pentazocina.

NARCAN® é um antagonista puro de opioide, isto é, não possui as propriedades agonísticas ou características morfinomiméticas de outros antagonistas de opioide. NARCAN® não produz depressão respiratória, efeitos psicotomiméticos ou contração pupilar.

Na ausência de narcóticos ou de efeitos antagonistas de outro antagonista do narcótico ele não apresenta atividade farmacológica.

NARCAN® não se mostrou capaz de causar tolerância, nem produzir dependência física ou psíquica.

Na presença de dependência física de narcóticos, NARCAN® induzirá uma síndrome de abstinência. Contudo, na presença de dependência de opioide, os sintomas de abstinência podem aparecer dentro de minutos após a administração de NARCAN® e persistir por cerca de 2 horas. A gravidade e a duração da síndrome de abstinência estão relacionadas com a dose administrada de NARCAN® e ao grau e tipo de dependência.

FARMACODINÂMICA

Enquanto o mecanismo de ação ainda não esteja completamente compreendido, evidência *in vitro* sugere que o produto antagoniza os efeitos dos opioides competindo com os sítios receptores μ , κ e σ no sistema nervoso central, com maior afinidade pelo receptor μ .

Quando NARCAN® é aplicado por via intravenosa a ação aparece, em geral, dentro de dois minutos; a ação só é levemente mais lenta, quando ele é aplicado por via subcutânea ou por via intramuscular. A duração da ação depende da dose e da via de aplicação de NARCAN®. A aplicação de NARCAN® por via intramuscular, produz um efeito mais prolongado do que se aplicado por via intravenosa.

A necessidade de repetição de doses de NARCAN®, no entanto, dependerá da quantidade, tipo e via de administração do opioide que está sendo antagonizado.

FARMACOCINÉTICA

Segundo a administração parenteral, NARCAN® é rapidamente distribuído pelo corpo e imediatamente atravessa a placenta. Ele é metabolizado no fígado, primeiramente por conjugação com glicuronídeo e excretado pela urina.

Em um estudo, a meia-vida sérica em adultos oscilou de 30 a 81 minutos (em média 64 ± 12 minutos). Num estudo neonatal, a média de meia-vida plasmática observada foi de $3,1 \pm 0,5$ horas. Após uma dose oral ou intravenosa, cerca de 25 a 40% do fármaco é excretado como metabólitos na urina em 6 horas, cerca de 50% em 24 horas e de 60 a 70% em 72 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NARCAN® é contraindicado para pacientes que sejam hipersensíveis a ele ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

NARCAN® deve ser administrado cuidadosamente a pessoas, incluindo os recém-nascidos de mães sob suspeita de dependência física a opióaceos. Nesses casos, uma reversão abrupta e completa dos efeitos do narcótico pode precipitar uma síndrome aguda de abstinência.

Os sinais e sintomas de uma síndrome de abstinência em paciente fisicamente dependente de opioides podem incluir o seguinte: dores no corpo, diarréia, taquicardia, febre, rinite, espirro, arrepião, sudorese, bocejo, náusea ou vômito, nervosismo, agitação ou irritabilidade, calafrios ou tremores, cólicas abdominais, fraqueza e pressão arterial alta. No recém-nascido, a síndrome de abstinência pode incluir: convulsões, choro excessivo e reflexos hiperativos.

Pelo fato de a duração da ação de alguns opioides ultrapassarem aquela de NARCAN®, o paciente que respondeu satisfatoriamente ao seu uso, deve ser mantido sob contínua vigilância e repetidas doses de NARCAN® devem ser administradas, quando necessário.

NARCAN® não é eficaz sobre a depressão respiratória causada por fármacos não opioides.

Além do NARCAN®, outras medidas de ressuscitação, tais como ventilação artificial, vias aéreas livres, massagens cardíacas e agentes vasopressores, devem estar disponíveis e usadas quando necessário, para combater a intoxicação aguda causada por opioides.

A reversão pós-operatória abrupta da depressão opíacea pode resultar em náusea, vômito, sudorese, tremores, taquicardia, aumento da pressão arterial, ataques, taquicardia ventricular e fibrilação, edema pulmonar e parada cardíaca que pode resultar em óbito. O uso de doses excessivas de NARCAN® em pacientes de pós-operatórios pode resultar em reversão da analgesia e causar agitação.

Vários eventos de hipotensão, hipertensão, taquicardia ventricular e fibrilação, edema pulmonar e parada cardíaca têm sido relatados e isto tem ocorrido em pacientes de pós-operatórios. Como sequela destes eventos foram relatados óbito, coma e encefalopatia. Tem ocorrido em pacientes, na maioria dos quais, com desordens cardiovasculares preexistentes ou que tenham recebido outros fármacos com efeitos cardiovasculares adversos semelhantes. Embora não se tenha estabelecido uma relação direta de causa e efeito, NARCAN® deve ser usado cuidadosamente em pacientes com preexistência de doenças cardíacas ou que tenham recebido fármacos potencialmente cardiotóxicos.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade:

Estudos sobre carcinogenicidade e mutagenicidade não têm sido conduzidos com NARCAN®. Estudos sobre a reprodução em camundongos e ratos não demonstraram diminuição na fertilidade.

Gravidez:

Categoria de risco B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Estudos sobre a reprodução em camundongos e ratos com doses até 1.000 vezes a da dosagem humana, não revelaram evidência de diminuição na fertilidade, nem mesmo qualquer dano ao feto, devido ao uso de NARCAN®.

Não há, porém, um estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas. Devido aos estudos sobre a reprodução em animais nem sempre serem indicativos de resposta humana, NARCAN® deve ser usado durante a gravidez somente em situações em que haja necessidade absoluta.

Amamentação:

Não se sabe se NARCAN® é excretado no leite humano. Devido a muitos fármacos serem excretados no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar NARCAN® a mulheres que amamentem.

USO GERIÁTRICO:

Os estudos clínicos não incluem número suficiente de pessoas com 65 ou mais anos para se determinar se a população geriátrica responde diferentemente da mais jovem. Outra experiência clínica não identificou diferenças entre pacientes idosos e jovens. Em geral, a dose selecionada para um paciente idoso deve ser feita com cautela, iniciando-se com a mais baixa, devido a maior frequência em ter diminuída suas funções hepática, renal ou cardíaca ou mesmo quando estiver em terapia com outro fármaco.

Insuficiência Renal/Hepática:

A segurança e eficácia do NARCAN® em pacientes com insuficiência ou falha renal e doenças hepáticas não foram bem estabelecidas em estudos clínicos controlados. O produto deve ser administrado com cuidado para esta população de pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

O produto deve ser usado com precaução em pacientes que tenham usado fármacos potencialmente cardiotóxicos.

São necessárias doses altas de naloxona para antagonizar a buprenorfina, por esta possuir longa duração de ação devido a sua baixa taxa de ligação e subsequente lenta dissociação do receptor opioide. O antagonista da buprenorfina é caracterizado pelo gradual início dos efeitos de reversão a uma diminuída duração de ação da depressão respiratória normalmente prolongada.

O babitúrico metohexital parece bloquear o início agudo dos sintomas de abstinência induzidos pela naloxona em aditivos em opioides.

Recomenda-se que infusões de NARCAN® não sejam misturadas com preparações contendo bissulfito, metabissulfito, ânions de cadeia longa ou alto peso molecular ou soluções com pH alcalino.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

NARCAN® deve ser conservado dentro da embalagem original, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz. O prazo de validade é de 36 meses para ampola, e encontra-se gravado na embalagem externa..

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

NARCAN® é uma solução límpida, incolor a levemente amarela, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

NARCAN® (cloridrato de naloxona) pode ser administrado por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. O meio mais rápido de ação é alcançado por injeção intravenosa e é recomendado em situações de emergência.

Pelo fato de o período de ação de alguns opioides poderem exceder aquele do NARCAN®, o paciente deve ser mantido sob contínua observação e repetidas doses de NARCAN® devem ser administradas, se necessário.

Fármacos de uso parenteral, antes de serem ministrados, devem ser fiscalizados visualmente quanto a partículas e/ou descoloração sempre que a solução e o recipiente o permitirem. NARCAN® não deve ser misturado com preparados contendo bissulfito, ânions de cadeia longa ou alto peso molecular, ou qualquer solução contendo pH alcalino. Nenhum

agente ou substância química deve ser acrescentada a NARCAN®, a menos que seu efeito na estabilidade química e física da solução tenha sido primeiro determinado.

Infusão Intravenosa:

NARCAN® deve ser diluído, para aplicação intravenosa, em solução salina normal ou solução de dextrose a 5%. A adição de 2 mg de NARCAN® em 500 mL de qualquer solução citada, fornece a concentração de 0,004 mg/mL. As misturas devem ser usadas dentro de 24 horas. Após 24 horas a solução restante não utilizada deve ser descartada. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente.

USO EM ADULTO:**Superdosagem de opioide:**

Suspeita ou Comprovada - Uma dose inicial de 0,4 mg a 2 mg de NARCAN® deve ser aplicada por via intravenosa. Se não conseguir o nível desejado de reação ou melhora nas funções respiratórias, deve-se repetir a dose com 2 ou 3 minutos de intervalo. Se nenhuma resposta for observada após administração de 10 mg do NARCAN®, o diagnóstico de toxicidade induzida por narcóticos deve ser questionado. A aplicação intramuscular ou subcutânea pode ser necessária, se a aplicação intravenosa não puder ser feita.

Depressão Pós-Operatória (por opioide):

Para uma reversão parcial de depressão causada por narcóticos após seu uso durante cirurgia, doses menores de NARCAN®, em geral, são suficientes. A dose de NARCAN® deve ser titulada de acordo com a reação do paciente. Para reversão inicial da depressão respiratória, NARCAN® deve ser injetado gradativamente de 0,1 a 0,2 mg por via intravenosa com dois ou três minutos de intervalo, para se alcançar um nível desejável de reversão, isto é, ventilação e estado de consciência adequada, sem dor ou desconforto significativo. Uma superdosagem de NARCAN® pode resultar numa significativa reversão da analgesia e aumento da pressão sanguínea. Similarmente, uma reversão rápida pode ocasionar náuseas, vômitos, sudorese e estresse circulatório.

Repetidas doses de NARCAN® podem ser necessárias, dentro de uma ou duas horas de intervalo, dependendo da quantidade, tipo (curta ou longa duração) e intervalo de tempo, desde a última administração de narcótico. Doses suplementares, por via intramuscular têm mostrado um efeito maior e duradouro.

USO PEDIÁTRICO:**Superdosagem de opioides:**

Suspeita ou Comprovada - A dosagem inicial comum, em crianças, é de 0,01 mg/kg/peso, aplicada por via IV. Se esta dosagem não alcançar o nível desejado de melhora clínica, uma dose subsequente de 0,1 mg/kg/peso pode ser administrada. Se a via de aplicação IV não for possível, NARCAN® pode ser administrado por via IM ou subcutânea, em doses divididas.

Se necessário, NARCAN® pode ser diluído com água para injetáveis.

Depressão Narcótica Pós-Operatória:

Seguir as recomendações sob o título “Depressão Pós-Operatória em Adultos”. Para início da reversão da depressão respiratória, NARCAN® deve ser injetado em doses gradativas de 0,005 mg a 0,01 mg por via intravenosa com 2 ou 3 minutos de intervalo, para se obter um grau desejado de reversão.

Uso em Recém-Nascidos:

Depressão induzida por narcótico - a dose inicial comum é de 0,01 mg/kg/peso administrada por via IV, IM ou SC. Esta dosagem deve ser repetida de acordo com a orientação prescrita na administração em adultos, para depressão narcótica pós-cirúrgica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pós-Operatório:

Existem relatos de casos de pacientes que receberam naloxona e apresentaram quadro de hipertensão, taquicardia ventricular e fibrilação ou edema pulmonar no pós-operatório. Os pacientes apresentavam doença cardíaca preexistente e foram submetidos à cirurgia cardíaca.

O relato de edema pulmonar foi descrito em 2 homens sadios que receberam naloxona com evolução de 1 caso fatal embora seja questionada a relação da naloxona com o óbito.

Hipotensão, bradicardia e precipitação de crises convulsivas focais foram relatadas em pacientes que receberam naloxona 4 mg/kg inicialmente seguida de 24 horas de infusão na dose de 2 mg/kg/hora após acidente vascular.

Reações adversas foram relatadas em 6 de 453 pacientes que receberam naloxona para reversão de intoxicação por diamorfina. Os efeitos foram assistolia (1caso), convulsão generalizada (3 casos), edema pulmonar (1caso) e comportamento agressivo (1caso).

Depressão por opioides:

Uma abrupta reversão da depressão por opioides pode resultar em náuseas, vômitos, sudorese, taquicardia e aumento da pressão arterial, ataques, taquicardia ventricular e fibrilação, edema pulmonar e parada cardíaca que pode resultar em óbito.

Dependência de opioides:

Os sinais e sintomas de uma síndrome de abstinência em paciente fisicamente dependente de opioides podem incluir o seguinte: dores no corpo, diarréia, taquicardia, febre, rinite, espirro, arrepião, sudorese, bocejo, náusea ou vômito, nervosismo, agitação ou irritabilidade, calafrios ou tremores, cólicas abdominais, fraqueza e pressão arterial alta. No recém-nascido, a síndrome de abstinência pode incluir: convulsões, choro excessivo e reflexos hiperativos.

As reações adversas associadas com o uso pós-operatório do produto estão descritas por sistema e em ordem decrescente de frequência:

Cardíaco: edema pulmonar, parada cardíaca, taquicardia, fibrilação ventricular e taquicardia ventricular. Como sequela desses eventos podem ocorrer óbito, coma e encefalopatia.

Gastrintestinal: vômito, náusea.

Nervoso: agitação, alucinação, tremores.

Respiratório: dispneia, depressão respiratória, hipoxia.

Dermatológico: reações inespecíficas no local da injeção, sudorese.

Vascular: hipertensão, hipotensão, rubor.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência clínica com superdosagem de NARCAN® em seres humanos é limitada.

O paciente deve ser tratado sintomaticamente em ambiente muito supervisionado. O médico deve contatar um centro de controle de intoxicação para obter a informação atualizada para esta supervisão.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: Vide Rótulo/Caixa.

MS nº 1.0298.0283

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP - CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Marca Registrada sob licença de Bristol-Myers Squibb Brasil S.A.

Venda sob prescrição médica

Só pode ser vendido com retenção da receita

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/06/2014



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2014		10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	-----	-----	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Solução injetável Caixa com 10 ampolas de 1 mL.