

Cloridrato de Naloxona

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Injetável

0,4mg/mL

cloridrato de naloxona

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:

cloridrato de naloxona

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÕES:

0,4mg/mL – Cartucho com 10 ampolas contendo 1mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO I.V. / I.M. / S.C.

COMPOSIÇÃO:

Cada mL de solução injetável contém:

cloridrato de naloxona.....	0,4mg
Veículo q.s.p.....	1mL
(cloreto de sódio, ácido clorídrico e água de osmose reversa)	

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

O 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

O 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.

O cloridrato de naloxona 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 2mcg/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

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

O cloridrato de naloxona é um antagonista puro de opioide, isto é, não possui as propriedades agonísticas ou características morfinomiméticas de outros antagonistas de opioide. O cloridrato de naloxona 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.

O cloridrato de naloxona não se mostrou capaz de causar tolerância, nem produzir dependência física ou psíquica.

Na presença de dependência física de narcóticos, o cloridrato de naloxona 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 cloridrato de naloxona e persistir por cerca de 2 horas. A gravidade e a duração da síndrome de abstinência estão relacionadas com a dose administrada de cloridrato de naloxona 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 o cloridrato de naloxona 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 cloridrato de naloxona. A aplicação de cloridrato de naloxona por via intramuscular, produz um efeito mais prolongado do que se aplicado por via intravenosa.

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

FARMACOCINÉTICA

Seguindo a administração parenteral, cloridrato de naloxona 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

O cloridrato de naloxona é contraindicado para pacientes que sejam hipersensíveis a ele ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O cloridrato de naloxona deve ser administrado cuidadosamente a pessoas, incluindo os recém-nascidos de mães sob suspeita de dependência física a opiáceos. Nestes 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 opióides podem incluir o seguinte: dores no corpo, diarreia, 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 opióides ultrapassarem aquela de cloridrato de naloxona, o paciente que respondeu satisfatoriamente ao seu uso, deve ser mantido sob contínua vigilância e repetidas doses de cloridrato de naloxona devem ser administradas, quando necessário.

O cloridrato de naloxona não é eficaz sobre a depressão respiratória causada por fármacos não opióides.

Além do cloridrato de naloxona, 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 opióides.

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 cloridrato de naloxona 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, o cloridrato de naloxona deve ser usado cuidadosamente em pacientes com pré-existência de doenças cardíacas ou que tenham recebido fármacos potencialmente cardiotóxicos.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade:

Estudos sobre carcinogênica e mutagênica não têm sido conduzidos com cloridrato de naloxona. 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 cloridrato de naloxona.

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, cloridrato de naloxona deve ser usado durante a gravidez somente em situações em que haja necessidade absoluta.

Amamentação:

Não se sabe se cloridrato de naloxona é excretado no leite humano. Devido a muitos fármacos serem excretados no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar cloridrato de naloxona 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 cloridrato de naloxona 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 opióides.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

O cloridrato de naloxona deve ser conservado dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 1mL.

Características organolépticas: o cloridrato de naloxona é uma solução incolor, odor característico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

O 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 opióides poderem exceder aquele do cloridrato de naloxona, o paciente deve ser mantido sob contínua observação e repetidas doses de cloridrato de naloxona 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. O cloridrato de naloxona não deve ser misturado com preparados contendo bisulfito, ânions de cadeia longa ou alto peso molecular, ou qualquer solução contendo pH alcalino. Nenhum agente ou substância química deve ser acrescentada a cloridrato de naloxona, a menos que seu efeito na estabilidade química e física da solução tenha sido primeiro determinado.

Infusão Intravenosa:

O cloridrato de naloxona deve ser diluído, para aplicação intravenosa, em solução salina normal ou solução de dextrose a 5%. A adição de 2mg de cloridrato de naloxona em 500mL de qualquer solução citada, fornece a concentração de 0,004mg/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 0,4mg a 2mg de cloridrato de naloxona 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 10mg do cloridrato de naloxona, 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 cloridrato de naloxona, em geral, são suficientes. A dose de cloridrato de naloxona deve ser titulada de acordo com a reação do paciente. Para reversão inicial da depressão respiratória, cloridrato de naloxona deve ser injetado gradativamente de 0,1 a 0,2mg 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 cloridrato de naloxona 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 cloridrato de naloxona 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 0,01mg/kg/peso, aplicada por via I.V. Se esta dosagem não alcançar o nível desejado de melhora clínica, uma dose subsequente de 0,1mg/kg/peso pode ser administrada.

Se a via de aplicação I.V. não for possível, o cloridrato de naloxona pode ser administrado por via I.M. ou subcutânea, em doses divididas.

Se necessário, o cloridrato de naloxona 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, o cloridrato de naloxona deve ser injetado em doses gradativas de 0,005mg a 0,01mg 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 0,01mg/kg/peso administrada por via I.V., I.M. ou S.C.. 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 pré-existente 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 4mg/kg inicialmente seguida de 24 horas de infusão na dose de 2mg/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 (1 caso), convulsão generalizada (3 casos), edema pulmonar (1 caso) e comportamento agressivo (1 caso).

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, diarreia, 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 cloridrato de naloxona 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

MS: 1.1343.0177

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: n° 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 24/06/2014.

Rev.01

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12					Atualização conforme RDC 47/2009.	VP/VPS	0,4mg/mL – Cartucho com 10ampolas contendo 1mL.