

cloridrato de naloxona

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Injetável

0,4 mg/mL

cloridrato de naloxona

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÕES:

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

0,4 mg/mL – Caixa com 25 ampolas contendo 1 mL

0,4 mg/mL – Caixa com 50 ampolas contendo 1 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO INTRAVENOSO / INTRAMUSCULAR / SUBCUTÂNEO**COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de solução injetável contém:

cloridrato de naloxona.....0,4 mg

Veículo q.s.p.....1 mL

(cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis)

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 um antagonista de opioide indicado para o tratamento de emergência de superdose ou intoxicação aguda por opioide, suspeita ou comprovada, que se manifesta por depressão respiratória e/ou depressão do sistema nervoso central. Este medicamento também pode ser usado para a reversão completa ou parcial dos efeitos adversos de opioides, especialmente depressão respiratória, causados com seu uso terapêutico e para o diagnóstico de superdose aguda, suspeita ou conhecida, por opioides. São exemplos de opioides: morfina, metadona, nalbufina, tramadol, buprenorfina e sufentanila.

O cloridrato de naloxona também é utilizado para a reversão da depressão respiratória em neonatos de mães que receberam opioides durante o trabalho de parto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**2.1 Adultos****Depressão Respiratória**

O estudo de Gueneron avalia a eficácia de duas doses de naloxona por via intravenosa a fim de evitar efeitos colaterais não respiratórios e depressão respiratória após a administração de 200 mcg de fentanil epidural. Foram estudados três grupos de oito pacientes: Grupo I - pacientes receberam uma dose de 0,4 mg de naloxona IV, seguida de infusão de naloxona, a uma taxa de 10 mcg. kg⁻¹. hr⁻¹. Grupo II - pacientes receberam uma dose de carga de 0,2 mcg naloxona seguido por uma infusão de naloxona a uma taxa de 5 mcg. kg⁻¹. hr⁻¹. Grupo III - pacientes receberam uma infusão de solução salina, a uma taxa de 20 ml/h. Os valores basais de VE/PET CO₂, foram 2,34 ± 1,01; 2,14 ± 0,66 e 2,68 ± 1,14 L. min⁻¹.mm Hg⁻¹, respectivamente, nos grupos I, II, e III. O fentanil diminuiu significativamente estes valores em relação aos níveis de linha de base em cada grupo: -21 ± 16%; -22 ± 17%, e -19 ± 32%, respectivamente, nos grupos I, II e III. Trinta minutos após o início da infusão de naloxona, o valor da VE/PET CO₂, aumentou significativamente no grupo I (22 ± 14% em relação ao valor antes da naloxona - P < 0,05), diminuiu significativamente no grupo III (-11 ± 17% em relação ao valor antes da naloxona - P < 0,05), e manteve-se inalterada no grupo II (+ 10 ± 25% em relação ao valor antes da naloxona). A naloxona reverteu a depressão respiratória associada ao fentanil epidural, porém houve uma diminuição concomitante na qualidade de analgesia.

Gueneron JP, Ecoffey CI, Carli P, Benhamou D, Gross JB. Effect of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression after epidural fentanyl. Anesth Analg. 1988 Jan;67(1):35-8.

O estudo de Rawal, duplo-cego, controlado por placebo, avalia duas concentrações diferentes de naloxona em infusão IV na analgesia e nos efeitos adversos da morfina epidural. Quarenta e cinco pacientes submetidos à cirurgia de vesícula biliar aos quais foi fornecida analgesia pós-operatória com 4 mg de morfina epidural. Foram divididos em 3 grupos: 5 mcg.kg⁻¹. h⁻¹; 10 mcg.kg⁻¹. h⁻¹, ou solução salina, por 12 horas. A dor foi avaliada pela escala analógica visual (VAS) a cada hora e pelo questionamento direto ao paciente. Demanda adicional de analgésico foi anotada. A frequência respiratória foi monitorada a cada 15 minutos e gasometria arterial foi analisada a cada 2 h por 24 h. Pico de fluxo expiratório (PFE) foi registrado em 6 e 24 h no pós-operatório.

Cinética da naloxona foi analisada pelo método de radioimunoensaio modificado (RIA). Todos os pacientes tiveram de bom a excelente alívio da dor pós-operatória com a morfina. A naloxona, 5 mcg.kg⁻¹. h⁻¹, não parece ter qualquer efeito sobre a analgesia epidural com morfina. A infusão de naloxona, na dose de 10 mcg.kg⁻¹. h⁻¹ reduziu a duração da analgesia por cerca de 25%, associada a uma demanda maior de analgesia. A reversão completa da analgesia não foi vista em nenhum paciente. Valores de PaCO₂ também foram melhores nestes grupos, em comparação com os valores do grupo placebo. Os autores concluem que a infusão de naloxona em baixa dose (5 mcg.kg⁻¹. h⁻¹) evita a depressão respiratória pela morfina epidural sem afetar sua analgesia, e que a naloxona reverte a analgesia proporcionada pela morfina de um modo dependente da dose.

Rawal N, Schött U, Dahlström B, Inturrisi CE, Tandon B, Sjöstrand U, Wennhager M. Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. *Anesthesiology*. 1986 Feb;64(2):194-201.

Existem evidências limitadas que suportam o uso da naloxona no manejo de efeitos adversos relacionados ao uso de opioides baseadas, principalmente, em relatos de casos e estudos não controlados havendo necessidade de pesquisas adicionais de melhor qualidade.

Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006.

McNicol E. et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *Journal of pain*, 2003

Superdose/intoxicação aguda por opioides

Revisão bibliográfica da Organização Mundial de Saúde mostra as várias situações em que a naloxona foi utilizada em situação de superdose de opioides, sob a forma de Diretrizes.

Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality. Discussion paper UNODC/WHO 2013.

American Heart Association publica em 2010 o “*Guidelines for cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*” onde aborda a toxicidade dos opioides e o uso da naloxona como antagonista. Para estas situações, são obrigatórias as medidas de RCP antes da administração de naloxona.

Terry L. Vanden Hoek, Laurie J. Morrison, Michael Shuster, Michael Donnino, Elizabeth Sinz, Eric J. Lavonas, Farida M. Jeejeebhoy, and Andrea Gabrielli. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science. Part 12: Cardiac Arrest in Special Situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S829-S861, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971069

Uso diagnóstico

A eficácia da naloxona para o diagnóstico de superdose aguda, suspeita ou conhecida, por opioides é baseada no conhecimento do seu mecanismo de ação, da especificidade de sua atividade farmacológica, em relatos de casos publicados na literatura científica e em poucos estudos comparativos. Foi observado na prática clínica e em estudos que a naloxona pode reverter sintomas, como estado de consciência alterado, em pacientes que não sofreram uma superdose de opioides sem estar claro, porém, em que condições ou circunstâncias isto ocorreria, se este fato foi observado ao acaso ou se poderia comprometer o uso da naloxona como medida diagnóstica para superdose por opioides. A naloxona não produz depressão respiratória, efeitos psicomiméticos ou contração pupilar e seu uso não parece ter efeito prejudicial no caso de superdose por fármacos não opioides.

Barrie J, May G. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Diagnosis of drug overdose by rapid reversal with naloxone. *Emerg Med J*. 2006 Nov;23(11):874-5. Review.

Grosek S, Mozina M, Grabnar I, Primozic J. Diagnostic and therapeutic value of naloxone after intoxication with tramadol in a young girl. *Pediatr Int*. 2009Dec;51(6):842-3.

D A Curnock. Respiratory depression due to unsuspected narcotic ingestion treated with naloxone. *Arch Dis Child*. 1978 Jun; 53(6): 508–509.

2.2 Uso em populações infantis

Da mesma forma que para o uso adulto, não existem grandes estudos randomizados, controlados e encobertos para a faixa pediátrica. O conhecimento apresentado também está baseado no conhecimento farmacológico da naloxona e sua ação nos receptores além de publicações de série de casos e estudos com amostragem menor, associado a recomendações e guias publicados por sociedades científicas de competência reconhecida. As doses pediátricas estão adaptadas ao peso corporal.

Niesters M, Overdyk F, Smith T, Aarts L, Dahan A. Opioid-induced respiratory. Depression in pediatrics: a review of case reports. *Br J Anaesth*. 2013. Feb;110(2):175-82.

McGuire W, Fowlie PW. Naloxone for narcotic exposed newborn infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Jul;88(4):F308-11. Review.

Moe-Byrne T, Brown JV, McGuire W. Naloxone for opiate-exposed newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD 003483.

D A Curnock. Respiratory depression due to unsuspected narcotic ingestion treated with naloxone. *Arch Dis Child*. 1978 Jun; 53(6): 508–509.

Uso em recém-nascido

Para esta faixa etária em particular, o grande risco de depressão induzida por opioide está no momento do nascimento, principalmente nas situações em que a mãe recebeu opioide. A naloxona não substitui os cuidados ventilatórios e suporte circulatório que se façam necessários, na suspeita de depressão por opioide. Após as medidas de RCP, a naloxona pode ser administrada na dose de 0,1 mg/Kg. Naloxona não é recomendada como parte inicial da ressuscitação.

Neonatal Resuscitation Textbook 6th Edition 2011, American Heart Association/American Academy of Pediatrics, Lesson 7, page 247-248

A “*Pediatric Advanced Life Support. Part: 14*”, uma publicação do American Heart Association para a ressuscitação e emergência cardiovascular em pediatria, refina a dose sugerida: para crianças menores de 5 anos e peso menor que 20 Kg, recomenda uma dose de 0,1 mg/Kg. Para criança maior que 5 anos ou com peso maior que 20 Kg, recomenda uma dose total de 2 mg pela via endovenosa.

Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, Berg MD, de Caen AR, Fink EL, Freid EB, Hickey RW, Marino BS, Nadkarni VM, Proctor LT, Qureshi FA, Sartorelli K, Topjian A, van der Jagt EW, Zaritsky AL. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl3):S876-908.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGIA CLÍNICA

O cloridrato de naloxona previne ou reverte os efeitos causados por opioides, incluindo depressão respiratória, sedação e hipotensão.

Naloxona reverte o efeito tanto de opioides endógenos como exógenos.

Ele também pode reverter os efeitos disfóricos ou psicotomiméticos de agentes agonista-antagonistas, tal como a pentazocina.

O cloridrato de naloxona é um antagonista opioide puro, isto é, não possui as propriedades agonistas ou características morfínomiméticas de outros antagonistas opioides. O cloridrato de naloxona não produz depressão respiratória, efeitos psicotomiméticos ou contração pupilar.

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

Na presença de opioides em pacientes com dependência física a opioides, cloridrato de naloxona precipitará uma síndrome de abstinência que pode 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. Caso não tenha ocorrido o uso de agonistas opioides (como a morfina) ou outro medicamento agonista-antagonista de opioide (como a pentazocina), cloridrato de naloxona não apresentará atividade farmacológica.

FARMACODINÂMICA

Enquanto o mecanismo de ação ainda não esteja completamente elucidado, evidência in vitro sugere que o medicamento, por ser antagonista opioide compete pelos mesmos sítios de ligação dos receptores μ , κ e σ no sistema nervoso central, com maior afinidade pelo receptor μ .

Quando naloxona é aplicada por via intravenosa sua ação farmacológica ocorre, em geral, dentro de dois minutos; a ação só é levemente mais lenta quando o fármaco é aplicado por via subcutânea ou por via intramuscular. A duração da ação depende da dose e da via de aplicação da naloxona. A aplicação 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

Ao administrar a naloxona por via parenteral esta é distribuída rapidamente pelo corpo. Ligação com as proteínas plasmáticas pode ocorrer, mas é relativamente fraca. A albumina do plasma é a principal proteína de ligação, mas também ocorre uma significativa ligação da naloxona com outras proteínas plasmáticas. Não se sabe se a naloxona é excretada no leite humano.

Ela é metabolizada no fígado, principalmente 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.

Em mulheres grávidas, rapidamente atravessa a barreira placentária.

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

Considerando que a reversão abrupta e completa dos efeitos dos opioides pode precipitar uma síndrome aguda de abstinência, cloridrato de naloxona deve ser administrado cuidadosamente aos pacientes, incluindo recém-nascidos de mães sob suspeita de dependência física a opioides.

Pelo fato de a duração da ação de alguns opioides 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 opioides, na reversão da parada cardíaca e no tratamento da toxicidade aguda causada pelo levopropoxifeno. A reversão da depressão respiratória por agonistas parciais ou agonistas/antagonistas mistos, como a buprenorfina e a pentazocina, pode ser incompleta ou necessitar de doses mais elevadas de naloxona.

Além do cloridrato de naloxona, outras medidas de ressuscitação (ventilação artificial, vias aéreas livres, massagens cardíacas e agentes vasopressores) devem estar disponíveis e devem ser usadas quando necessário, para combater a intoxicação aguda causada por opioides. A reversão pós-operatória abrupta da depressão por opioides pode resultar em náuseas, vômitos, sudorese, tremor, taquicardia, aumento da pressão arterial, convulsões, taquicardia ventricular e fibrilação, edema pulmonar e parada cardíaca, com possibilidade de óbito. O uso de doses excessivas de cloridrato de naloxona em pacientes no pós-operatório pode resultar em reversão da analgesia e causar agitação.

Efeitos no Sistema Cardiovascular:

Vários casos de hipotensão, hipertensão, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, edema pulmonar e parada cardíaca foram relatados em pacientes no pós-operatório. Morte, coma e encefalopatia foram relatados como sequelas destes eventos. Estes ocorreram em pacientes, na maioria dos quais, que possuíam doenças cardiovasculares preexistentes ou que receberam outros medicamentos que podem ter efeitos cardiovasculares adversos semelhantes.

Embora não se tenha estabelecido uma relação direta de causa e efeito, cloridrato de naloxona deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardíaca preexistente ou pacientes que receberam medicamentos com potenciais efeitos cardiovasculares adversos, como hipotensão, taquicardia ventricular ou atrial e edema pulmonar.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogênico da naloxona. A naloxona apresentou fracos resultados positivos nos estudos de mutagenicidade como o teste de Ames e no estudo *in vitro*; o teste de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, mas apresentou resultados negativos no ensaio de mutagenicidade *in vitro*; teste de aberrações cromossômicas em células V79/HPRT de hamster chinês e no teste *in vivo* de aberrações cromossômicas em células da medula óssea de ratos.

Gravidez

Categoria de risco B.

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

O cloridrato de naloxona atravessa a barreira placentária.

Estudos sobre a reprodução em camundongos e ratos com doses até 4 a 8 vezes maior que a dose humana (dose de 10mg/dia para um humano de 50kg), respectivamente, não revelaram evidência de efeitos embriotóxicos ou teratogênicos 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.

Efeitos não teratogênicos

A relação risco benefício deve ser considerada antes da administração de naloxona a gestantes com dependência de opioides conhecida ou suspeita, uma vez que a dependência materna pode muitas vezes ser acompanhada de dependência fetal. A naloxona atravessa a placenta e pode precipitar a abstinência no feto, assim como na mãe.

As pacientes com hipertensão leve a moderada, nas quais é administrado naloxona durante o parto, devem ser cuidadosamente monitorizadas, pois pode ocorrer hipertensão severa.

Trabalho de parto e parto

Não se sabe se a naloxona afeta a duração do parto e/ ou trabalho de parto. Contudo, relatos indicam que a administração de naloxona durante o parto não afeta negativamente a gestante ou o neonato.

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 criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso geriátrico

Estudos clínicos realizados com o cloridrato de naloxona injetável não incluíram um número suficiente de pacientes de 65 anos ou mais para se determinar se a população geriátrica responde diferentemente da população mais jovem. Dos estudos que possuíam pacientes idosos não se 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 dose efetiva mais baixa, devido a maior frequência da diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou mesmo quando estiver em terapia com outros fármacos.

Uso pediátrico

A naloxona pode ser administrada por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea em crianças e neonatos para reverter os efeitos dos opioides. A via de administração preferível para esta população é a intravenosa. Deve haver cuidadoso monitoramento por pelo menos 24 horas, uma vez que uma recaída pode ocorrer à medida que a naloxona é metabolizada.

Quando naloxona é administrada à mãe pouco antes do trabalho de parto, seus efeitos duram apenas para as duas primeiras horas de vida neonatal. Se necessário após o trabalho parto, é preferível administrar o fármaco diretamente ao neonato. A naloxona não tem benefício aparente quando utilizada para ressuscitação do recém-nascido com asfixia intrauterina, que não está relacionada ao uso de opioides.

Insuficiência Renal / Hepática

A segurança e eficácia do cloridrato de naloxona em pacientes com insuficiência 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:

Analgésicos opioides, como a nalbufina, podem interagir com cloridrato de naloxona.

O cloridrato de naloxona deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardíaca preexistente ou pacientes que receberam medicamentos com potenciais efeitos cardiovasculares adversos, como hipotensão, taquicardia ventricular ou atrial e edema pulmonar.

São necessárias doses altas de naloxona para antagonizar os efeitos da buprenorfina uma vez que esta possui ação de longa duração. O antagonismo dos efeitos da buprenorfina é caracterizado pelo início gradativo dos efeitos de reversão de sua ação e pela diminuição da duração da depressão respiratória normalmente prolongada.

O barbitúrico metoexital parece bloquear o início dos sintomas de abstinência induzidos pela naloxona em dependentes de opioides.

Recomenda-se que infusões de cloridrato de naloxona 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:

Armazenar dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 1 mL.

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

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

Estabilidade de cloridrato de naloxona solução injetável após diluição: cloridrato de naloxona solução injetável mantém-se estável por aproximadamente 24 horas após diluição com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%, quando armazenada em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C), protegida da luz.

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. A medida inicial principal, diante de uma depressão ventilatória é a assistência ventilatória contínua ao paciente, seja por máscara com reservatório ou intubação orotraqueal e ventilação mecânica.

O período de ação de alguns opioides pode 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. O cloridrato de naloxona 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 ao 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 cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%. A adição de 2 mg (5 ampolas) de cloridrato de naloxona em 500 mL de qualquer solução citada, fornece a concentração de 0,004 mg/mL. As misturas devem ser usadas dentro de 24 horas e a bolsa de infusão deve ser protegida da luz durante sua utilização. Após 24 horas a solução restante não utilizada deve ser descartada. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente.

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.

USO EM ADULTO:

Superdose de opioide: Suspeita ou Comprovada - Uma dose inicial de 0,4 mg a 2 mg de cloridrato de naloxona deve ser aplicada por via intravenosa. Se não for obtido 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 cloridrato de naloxona, o diagnóstico de toxicidade induzida por opioides 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 gradual da depressão causada por opioide 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 0,2 mg por via intravenosa em 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 superdose 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 opioide. Doses suplementares, por via intramuscular, têm mostrado um efeito maior e duradouro.

Em casos de pacientes que tenham em sua história clínica, adição e em que seja importante evitar a síndrome de abstinência, o aumento da dose deve ser gradual, de 0,04 mg a 0,4 mg escalonada até a dose total de 2 mg, conforme resposta clínica.

USO PEDIÁTRICO:

Superdose de opioides: Suspeita ou Comprovada - A dose inicial comum, em crianças, é de:

- 0,1 mg/kg/peso para crianças até 20 Kg ou menores que 5 anos, aplicada por via IV.

- 2 mg para crianças com mais de 20 Kg ou maiores que 5 anos.

Se esta dose não alcançar o nível desejado de melhora clínica, uma dose subsequente de 0,01 mg/kg/peso pode ser administrada. Se a via de aplicação IV não for possível, cloridrato de naloxona pode ser administrado por via IM ou subcutânea, em doses divididas.

Uso em Recém-Nascidos:

Depressão induzida por opioide - a dose inicial comum é de 0,1 mg/kg de peso administrada por via IV, IM ou SC. Se necessário, deve-se repetir a dose com 2 ou 3 minutos de intervalo.

Depressão Opioide Pós-Operatória:

Seguir as recomendações sob o título “Depressão Pós-Operatória em Adultos”. Para início da reversão da depressão respiratória, cloridrato de naloxona 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.

Referências bibliográficas da posologia infantil:

Neonatal Resuscitation Textbook 6th Edition 2011, American Heart Association/American Academy of Pediatrics, Lesson 7, page 247-248

Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, Berg MD, de Caen AR, Fink EL, Freid EB, Hickey RW, Marino BS, Nadkarni VM, Proctor LT, Qureshi FA, Sartorelli K, Topjian A, van der Jagt EW, Zaritsky AL. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S876-908.

American Academy of Pediatrics. Emergency drug doses for infants and children and naloxone use in newborns: clarification. Pediatrics. 1989 May;83(5):803.

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Naloxone dosage and route of administration for infants and children: addendum to emergency drug doses for infants and children. Pediatrics. 1990 Sep;86(3):484-5.

Orientações para abertura da ampola:

A ampola de cloridrato de naloxona injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.

No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.

Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

Anel de ruptura (Vibrac):

1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



Ponto único (OPC):

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para trás para realizar a abertura da ampola.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Os eventos adversos listados a seguir foram obtidos de dados de farmacovigilância/ relatos de caso disponíveis na literatura médica/ estudos clínicos publicados.

Pós-Operatório:

As reações adversas associadas com o uso pós-operatório do cloridrato de naloxona injetável estão descritas por sistema e em ordem decrescente de frequência. Como estas reações são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou relação causal com a exposição do medicamento.

- Cardíaco: edema pulmonar, parada cardíaca, taquicardia, fibrilação ventricular e taquicardia ventricular. Como sequela desses eventos pode ocorrer óbito, coma e encefalopatia. Estes ocorreram em pacientes, na maioria dos quais, que possuíam doenças cardiovasculares preexistentes ou que receberam outros medicamentos que podem ter efeitos cardiovasculares adversos semelhantes.
- Gastrointestinal: vômito, náusea.
- Doenças do sistema nervoso: convulsões, parestesia, convulsão de grande mal.
- Distúrbios psiquiátricos: agitação, alucinações, tremores.
- Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia, depressão respiratória, hipóxia.
- Afecções da pele e tecido subcutâneo: reações inespecíficas no local da injeção, sudorese.
- Distúrbios vasculares: hipertensão, hipotensão, ondas de calor ou rubor.

O relato de edema pulmonar foi descrito em 2 homens saudáveis 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 severas 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:

Uma reversão abrupta dos efeitos dos opioides em pessoas que são fisicamente dependentes destes poderá precipitar uma síndrome de abstinência aguda que pode se expressar, mas não limitado aos sinais e sintomas a seguir descritos: dores no corpo, febre, sudorese, coriza, espirros, piloereção, bocejar, fraqueza, calafrios ou tremores, nervosismo, agitação ou irritabilidade, diarreia, náuseas ou vômitos, cólicas abdominais, aumento da pressão arterial e taquicardia. No recém-nascido, a síndrome de abstinência pode incluir: convulsões, choro excessivo e reflexos hiperativos.

Todas as reações adversas devem ser informadas ao profissional de saúde o mais breve possível.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

A experiência clínica com superdose de cloridrato de naloxona em seres humanos é limitada.

Doses de naloxona maiores dos que as necessárias para uso terapêutico podem resultar numa significativa reversão da analgesia em pacientes no pós-operatório, aumento da pressão sanguínea e pode causar também agitação.

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

Registro: 1.1343.0177

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: n° 10.042

Registrado e produzido por:

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

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

CEP: 34.735-010

CNPJ: 19.570.720/0001-10

SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 09/03/2021.

Rev.06



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
03/09/2014	0733329/14-3	10459 – GENCERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL.
30/10/2019	2642261/19-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Atualização conforme bula padrão; - Composição.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL.
01/04/2021	1254661/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL.
09/06/2022	4278378/22-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	23/09/2021	3762459/21-8	11097 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	02/03/2022	- Apresentações.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL. – Caixa contendo 25 ampolas x 1mL. – Caixa contendo 50 ampolas x 1mL.
18/07/2023	0739372/23-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL. – Caixa contendo 25 ampolas x 1mL. – Caixa contendo 50 ampolas x 1mL.

14/11/2024	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Adequação do texto de bula à RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VPS	0,4mg/mL – Cartucho contendo 10 ampolas x 1mL. – Caixa contendo 25 ampolas x 1mL. – Caixa contendo 50 ampolas x 1mL.
------------	--	--	----	----	----	----	--	-----	---