

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml solução injetável / para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola de 1 ml contém 0,4 mg de cloridrato de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado de naloxona).

Excipiente com efeito conhecido:

1 ml de solução injetável / para perfusão contém 3,54 mg de sódio .

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável / para perfusão

Solução límpida e incolor

pH: 3,1 – 4,5

Osmolalidade: 270 a 310 mOsmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Na reversão parcial ou total dos efeitos provocados a nível do Sistema Nervoso Central (SNC), particularmente a depressão respiratória causada por opiáceos naturais ou sintéticos.

No diagnóstico da suspeita de sobredosagem aguda ou intoxicação por opiáceos

Na reversão parcial ou total da depressão respiratória e da depressão do SNC no recém-nascido cuja mãe esteve sujeita a opiáceos.

4.2 Posologia e modo de administração

Geral:

O medicamento pode ser administrado por via intravenosa (i.v.), ou intramuscular (i.m.), ou por perfusão contínua.

Para determinar as incompatibilidades e as instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver as secções 6.2 e 6.6.

A administração i.m. da Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml só deve ser empregue em casos onde a administração i.v. não é possível.

O efeito mais rápido é obtido através da administração intravenosa, razão pela qual esta via de administração é a recomendada nos casos agudos.

Quando a Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml é administrada por via intramuscular, torna-se necessário ter em linha de conta que o início da ação é mais lento do que no caso da administração por injeção intravenosa, no entanto a administração intramuscular proporciona um tempo de ação mais prolongado do que a administração intravenosa. A duração da ação do cloridrato de naloxona depende da dose e da via de administração, variando entre 45 minutos e 4 horas.

Também tem que ser levado em consideração que as doses intramusculares são normalmente mais elevadas do que as doses intravenosas e que a dose deve sempre ser individualmente adaptada ao doente.

Como é possível que a duração do efeito de alguns opiáceos (por ex., o dextropropoxifeno, a dihidrocodeína e a metadona) seja maior do que a do cloridrato de naloxona, os doentes devem ser mantidos sob supervisão contínua e se necessárias devem ser administradas doses repetidas.

Reversão parcial ou total dos efeitos provocados a nível do Sistema Nervoso Central, particularmente a depressão respiratória, causada por opiáceos naturais ou sintéticos

Adultos

A dose é determinada para cada doente individualmente de forma a suscitar uma resposta respiratória ótima mantendo uma analgesia adequada. A injeção i.v. de 0,1 a 0,2 mg de cloridrato de naloxona (aproximadamente 1,5 – 3 µg/Kg) é normalmente suficiente. Se necessário podem ser repetidas injeções adicionais de 0,1 mg com 2 minutos de intervalo até se obterem níveis respiratórios e de consciência satisfatórios. Pode ainda ser necessária uma injeção adicional em cerca de 1-2 horas, dependendo do tipo de substância ativa a ser antagonizada (efeito a curto prazo ou libertação prolongada), da quantidade administrada e do tempo e modo de administração. A Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml, pode em alternativa ser administrada como uma perfusão i.v.

Perfusão: A duração da ação de alguns opiáceos é superior à do cloridrato de naloxona administrado em bólus i.v. Assim sendo em situações onde se sabe, ou onde existe a suspeita que a depressão é induzida por estas substâncias, o cloridrato de naloxona deve ser administrado por perfusão contínua. A taxa de perfusão é determinada individualmente de acordo com o doente, dependendo da resposta deste ao bólus i.v., ou à perfusão i.v. A utilização de perfusão intravenosa contínua deve ser cuidadosamente avaliada recorrendo-se a respiração assistida se necessário.

Crianças

A dose inicial é de 0,01 – 0,02 mg de cloridrato de naloxona por kg i.v. administrada em intervalos de 2-3 minutos até obtenção de um nível respiratório e de consciência adequados. Pode ser necessária a administração de doses adicionais em intervalos de 1-2 horas dependendo da resposta do doente, da dose e da duração da ação do opiáceo administrado.

Diagnóstico da suspeita de sobredosagem aguda ou intoxicação por opiáceos

Adultos

A dose inicial de cloridrato de naloxona é normalmente de 0,4 – 2 mg por via intravenosa. Se a melhoria esperada na depressão respiratória não for obtida imediatamente após a administração intravenosa, a injeção pode ser repetida em intervalos de 2-3 minutos. A Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml, pode ser também

injetada por via intramuscular (dose inicial usual 0,4 – 2 mg), se não for possível proceder à administração por via intravenosa. Se uma dose total de 10 mg de cloridrato de naloxona não produzir uma melhoria significativa, pode-se considerar que a depressão é provocada no seu todo ou em parte por outras patologias, ou outras substâncias ativas que não os opiáceos.

Crianças

A dose inicial é de 0,01 mg de cloridrato de naloxona por kg i.v. Se não for atingida uma resposta clínica satisfatória pode ser administrada uma injeção adicional de 0,1 mg/kg. Dependendo do doente pode também ser necessária uma perfusão i.v. Se a administração i.v., não for possível a Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml, pode também ser administrada por via i.m. (dose inicial 0,01 mg/kg) dividida em várias doses.

Reversão da depressão respiratória e de outros tipos de depressão do SNC no recém-nascido cuja mãe esteve sujeita a opiáceos:

A dose habitual é de 0,01 mg de cloridrato de naloxona por kg i.v. Se a depressão respiratória não for reversível a um nível considerado satisfatório com esta dose a injeção pode ser repetida a intervalos de 2 a 3 minutos. Se a administração i.v., não for possível, a Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml pode também ser administrada por via i.m. (dose inicial 0,01 mg/kg).

Idosos

A Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml deve ser utilizada com precaução em idosos com doença cardiovascular pré-existente, ou naqueles sujeitos a terapia com fármacos potencialmente cardiotóxicos, uma vez que podem surgir efeitos adversos cardiovasculares tais como taquicardia ventricular e fibrilhação, já descritos em doentes no pós-operatório após a administração do cloridrato de naloxona.

4.3 Contraindicações

A Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml está contraindicada em doentes com hipersensibilidade ao cloridrato de naloxona ou a qualquer dos excipientes deste medicamento (mencionados na secção 6.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml deve ser administrada com precaução em doentes que estiveram sujeitos a opiáceos em doses elevadas ou que sejam dependentes de opiáceos. Uma reversão demasiadamente rápida dos efeitos dos opiáceos pode causar o surgimento da síndrome de abstinência aguda. Já foram descritos efeitos tais como hipertensão, arritmias cardíacas, edema pulmonar e paragem cardíaca. Este facto aplica-se também aos recém-nascidos destas doentes.

Os doentes que respondam de forma satisfatória ao cloridrato de naloxona devem ser cuidadosamente monitorizados. O efeito dos opiáceos pode ser mais prolongado do que o do cloridrato de naloxona e ser necessário administrar mais injeções.

O cloridrato de naloxona não é eficaz na depressão de nível central causada por outros agentes que não os opiáceos. A reversão da depressão respiratória induzida por buprenorfina pode ser incompleta. Se ocorrer uma resposta incompleta a respiração do doente deve ser assistida mecanicamente.

Após a utilização de opiáceos no decurso de uma cirurgia, deve evitar-se a administração de uma dose excessiva de cloridrato de naloxona, uma vez que pode causar excitação, aumento da pressão sanguínea e reversão da anestesia clinicamente relevante. Uma reversão do efeito dos opiáceos atingida muito rapidamente pode induzir náusea, vômitos, sudorese e taquicardia.

O cloridrato de naloxona pode induzir hipotensão, hipertensão, taquicardia ventricular, fibrilhação e edema pulmonar. Estes efeitos adversos foram relatados após a observação no pós-operatório mais frequentemente em doentes que apresentam patologias cardiovasculares, ou em doentes que tomaram medicamentos com efeitos adversos cardiovasculares semelhantes. Embora não se tenha até agora estabelecido uma relação causal, a administração de Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml a doentes com doença cardíaca, ou a doentes que estão a tomar fármacos cardiotoxicos, deve ser feita com bastante cuidado, uma vez que pode ocorrer taquicardia ventricular, fibrilhação e paragem cardíaca (por ex., com cocaína, metanfetaminas, antidepressivos cíclicos, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e digoxina).

Ver secção 4.8

Este medicamento contém 3,8 mmol (88,5 mg) de sódio na dose máxima diária de 10 mg de cloridrato de naloxona. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O efeito do cloridrato de naloxona é devido às suas interações com os opiáceos e com os agonistas dos opiáceos. Quando administrado a indivíduos dependentes de opiáceos, a administração do cloridrato de naloxona pode nalguns indivíduos causar acentuada síndrome de abstinência.

Já foram descritos sintomas como hipertensão, arritmias cardíacas, edema pulmonar e paragem cardíaca.

Com a administração de uma dose padronizada de cloridrato de naloxona não ocorrem fenómenos de interação com os barbitúricos e os tranquilizantes.

Os dados existentes com a interação com o álcool não são unânimes. Em doentes com intoxicações múltiplas como resultado da administração de opiáceos e sedativos ou álcool, dependendo da causa da intoxicação, pode ser observado um efeito menos rápido decorrendo da administração do cloridrato de naloxona.

Quando se administra cloridrato de naloxona a doentes que receberam buprenorfina como analgésico; a analgesia completa pode ser restaurada. Pensa-se que este efeito pode resultar da curva dose-resposta da buprenorfina em forma de arco, com um decréscimo do efeito de analgesia em doses elevadas. No entanto, a reversão da depressão respiratória causada pela buprenorfina é limitada.

Nos casos de administração de cloridrato de naloxona no coma induzido por sobredosagem com clonidina, já foram relatados casos de hipertensão grave.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

No que respeita ao cloridrato de naloxona são insuficientes os dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Este medicamento não deverá ser utilizado durante a gravidez a menos que claramente necessário. A utilização de cloridrato de naloxona pode provocar síndrome de abstinência em recém-nascidos (ver secção 4.4.)

Amamentação

Desconhece-se se cloridrato de naloxona é excretado pelo leite materno e também não está determinado se as crianças em fase de amamentação por mães a quem foi administrado cloridrato de naloxona foram afetadas pelo cloridrato de naloxona. Assim sendo, a amamentação deve ser evitada nas 24 horas após a administração do medicamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes a quem seja administrado o cloridrato de naloxona como antídoto dos efeitos dos opiáceos devem ser avisados para não conduzirem nem utilizarem máquinas nem para iniciarem qualquer outra atividade que exija capacidade física ou mental durante pelo menos 24 horas, uma vez que os efeitos dos opiáceos podem-se voltar a manifestar.

4.8 Efeitos indesejáveis

É utilizada a seguinte terminologia de frequência:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Muito raros: $< 1/10.000$;

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Reações alérgicas (urticária, rinite, dispneia, edema de Quincke), choque anafilático

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: Tonturas, dor de cabeça.

Pouco frequentes: Tremores, sudorese

Raros: Convulsões, tensão

Já foi relatado, embora raramente, o surgimento de convulsões após a administração do cloridrato de naloxona, embora a relação causal com o fármaco não tenha sido estabelecida. A utilização de doses superiores à dose recomendada no pós-operatório pode originar tensão.

Cardiopatias

Frequentes: Taquicardia

Pouco frequentes: Arritmia, bradicardia

Muito raros: Fibrilhação, paragem cardíaca

Vasculopatias

Frequentes: Hipotensão, hipertensão

Já ocorreram efeitos tais como hipotensão, hipertensão e arritmia cardíaca (incluindo taquicardia ventricular e fibrilhação), com a utilização do cloridrato de naloxona no pós-operatório. Os efeitos cardiovasculares ocorreram com maior frequência nos doentes do pós-operatório com doença cardiovascular pré-existente, ou naqueles sujeitos a uma terapia com outros fármacos com efeitos adversos cardiovasculares similares.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: Edema pulmonar

Já se verificou a ocorrência de edema pulmonar no pós-operatório resultante da utilização do cloridrato de naloxona.

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: Náusea

Frequentes: Vômitos

Pouco frequentes: Diarreia, boca seca

Já foram relatadas náuseas e vômitos no pós-operatório em doentes que receberam doses superiores às recomendadas. No entanto, a relação causal não foi estabelecida e os sintomas podem resultar de um mecanismo de antagonismo do efeito dos opiáceos demasiado rápido.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Muito raros: Eritema multiforme

Um caso de eritema multiforme teve resolução rápida após a suspensão do cloridrato de naloxona.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Dor no pós-operatório

Pouco frequentes: Hiperventilação, irritação da parede dos vasos (após administração i.v.), irritação local e inflamação (após administração i.m.)

A administração de uma dose superior à recomendada no pós-operatório pode originar o retorno da dor.

Uma rápida reversão do efeito dos opiáceos pode induzir hiperventilação.

4.9 Sobredosagem

Considerando as suas indicações e a margem terapêutica, a sobredosagem não é um fenómeno esperado. Foram toleradas doses únicas de 10 mg de naloxona por via intravenosa sem quaisquer efeitos adversos ou alteração dos valores laboratoriais. A administração de uma dose superior à recomendada no pós-operatório pode originar o retorno da dor e da tensão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 17 - Medicamentos usados no tratamento de intoxicações
Código ATC: V03A B15

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O cloridrato de naloxona é um derivado semissintético da morfina (N-alil-nor-oximorfona), é um antagonista específico dos opiáceos, que atua por um mecanismo de competição direta nos recetores opióides. Possui uma afinidade muito elevada para os locais dos recetores opióides, sendo portanto capaz de deslocar quer os agonistas dos opiáceos quer os agonistas parciais dos opiáceos, tais como a pentazocina, por exemplo, mas também a nalorfina. O cloridrato de naloxona não inverte a depressão de nível central causada pelos hipnóticos ou outros não opiáceos e não possui as propriedades "agonistas" ou análogas à morfina características de outros antagonistas dos opiáceos. Mesmo doses elevadas do fármaco (10 vezes a dose terapêutica habitual) produzem apenas analgesia insignificante, apenas sonolência ligeira, não produzindo depressão respiratória, efeitos psicomiméticos, alterações na circulação, ou miose. Na ausência de opióides ou dos efeitos agonistas de outros antagonistas dos opióides, essencialmente não exibe ação farmacológica. Uma vez que o cloridrato de naloxona, ao contrário da nalorfina, não exacerba a depressão respiratória causada por outras substâncias, pode ser utilizado no diagnóstico diferencial.

O cloridrato de naloxona não demonstrou produzir tolerância ou causar dependência física ou psicológica.

No caso de dependência de opióides, a administração do cloridrato de naloxona pode aumentar os sintomas da dependência física. Quando administrado por via intravenosa, os efeitos farmacológicos do cloridrato de naloxona, tornam-se normalmente evidentes em 2 minutos. A duração do efeito antagonista depende da dose, mas normalmente situa-se numa margem de 1 a 4 horas. A necessidade de administração de doses repetidas depende da quantidade, do tipo e da via de administração do opióide a ser antagonizado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O cloridrato de naloxona é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal mas é sujeito a um metabolismo de primeira passagem considerável, sendo rapidamente inativado a partir da administração oral. Embora o fármaco seja passível de administração oral esta requer normalmente doses muito mais elevadas do que as requeridas pela administração parentérica, para um antagonismo opiáceo completo.

Assim sendo o cloridrato de naloxona é administrado por via parentérica.

Distribuição

Após a sua administração parentérica o cloridrato de naloxona é rapidamente distribuído a tecidos e fluidos, particularmente ao cérebro, uma vez que o fármaco é altamente lipofílico. No ser humano adulto o volume de distribuição reportado no estado de equilíbrio é de cerca de 2 l/kg.

A ligação às proteínas é da ordem de 32 a 45%.

O cloridrato de naloxona atravessa rapidamente a barreira placentária: no entanto desconhece-se se o cloridrato de naloxona é distribuído ao leite materno.

Biotransformação

O cloridrato de naloxona é rapidamente metabolizado a nível hepático, principalmente por conjugação com o ácido glucorónico e excretado na urina.

Eliminação

O cloridrato de naloxona possui uma semivida plasmática curta de aproximadamente 1 a 1,5 horas após a administração parentérica. A semivida plasmática no recém-nascido é de aproximadamente 3 horas. A taxa de depuração total atinge os 22 ml/min/kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade aguda e de dose repetida.

O cloridrato de naloxona foi fracamente positivo no teste de mutagenicidade AMES e no teste in vitro de aberração cromossómica do linfócito humano e foi negativo no teste in vitro de mutagenicidade HGPRT das células V79 do hamster chinês e no estudo in vivo de aberração cromossómica da medula óssea do rato.

Até ao momento, não foram realizados estudos para determinar o potencial carcinogénico do cloridrato de naloxona.

Foram relatadas alterações dose-dependentes na velocidade de desenvolvimento do neuro-comportamento pós-natal, bem como aberrações cerebrais no rato após exposição uterina. Adicionalmente também se registou um aumento da mortalidade neonatal e uma redução no peso corporal após a exposição em fase avançada da gestação no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis

Cloreto de sódio

Ácido clorídrico, diluído (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

As perfusões de cloridrato de naloxona não devem ser misturadas com outras preparações contendo bissulfitos, metabissulfito, aniões de cadeia longa ou de elevado peso molecular, ou soluções com um pH alcalino. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos com exceção dos mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura:

Após a primeira abertura o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Prazo de validade após diluição:

Demonstrou-se haver estabilidade química e física durante a utilização por 24 horas, a temperaturas inferiores a 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, as diluições devem ser utilizadas imediatamente. Se não forem utilizadas imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes de utilizar são da responsabilidade do utilizador e não deverão, normalmente, exceder as 24 horas entre 2 a 8° C, a menos que a diluição tenha decorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter as ampolas dentro da embalagem exterior para proteger da luz
Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar as soluções diluídas a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro tipo I, incolor.

Embalagens com 5 ou 10 ampolas contendo 1 ml de solução injetável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No caso de administração intravenosa a Naloxona B. Braun 0,4 mg/ ml é diluída em cloreto de sódio 0,9% ou em glucose 5%. A utilização de 5 ampolas de Naloxona B. Braun 0,4 mg/ ml (2 mg) em 500 ml de solução permite a obtenção de uma solução de 4 µg/ml.

Este medicamento destina-se exclusivamente a uso único.

Proceder a uma inspeção visual das ampolas antes de utilizar o produto (mesmo após a diluição).

Utilizar apenas soluções límpidas e incolores, praticamente isentas de partículas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Alemanha

Endereço postal:
34209 Melsungen, Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5037569 – 10 x 1 ml de solução injetável / para perfusão, 0.4 mg/ml, ampolas de vidro tipo I, incolor

N.º de registo_5037551 – 5 x 1 ml de solução injetável / para perfusão, 0.4 mg/ml, Ampolas de vidro tipo I, incolor

APROVADO EM 29-01-2014 INFARMED

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 de julho de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO