

**Revia<sup>®</sup>**

**cloridrato de naltrexona**

**Comprimidos**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**REVIA®**

**cloridrato de naltrexona**

### APRESENTAÇÃO

Embalagens contendo 30 comprimidos de 50 mg

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cloridrato de naltrexona ..... 50 mg

excipiente q.s.p. .... 1 comprimido

Excipientes: dióxido de silício, celulose microcristalina, lactose, estearato de magnésio vegetal, crospovidona, macrogol, dióxido de titânio, hipromelose + macrogol, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Revvia® é indicado como terapia farmacológica no programa de tratamento do alcoolismo.

O tratamento do alcoolismo deve ser multimodal, e que pode envolver, além do medicamento, suporte psicológico e social, conforme critério médico.

Revvia® é indicado também como antagonista no tratamento da dependência de opioides administrados exogenamente. É indicado para proporcionar efeito terapêutico benéfico no programa direcionado a dependentes.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em revisão sistemática, a efetividade clínica de 50 mg/dia de naltrexona foi comparada com placebo em pacientes álcool dependentes recebendo psicoterapia. Um total de 5379 publicações foram identificadas, das quais 177 foram analisadas na íntegra. Como resultado da pesquisa, 19 estudos clínicos com 2723 participantes atenderam aos critérios de inclusão. A análise demonstra que, durante um curto período de tratamento (12 - 16 semanas), a administração de naltrexona associada a psicoterapia resulta em alta eficácia clínica com um perfil de segurança comparável ao do placebo no tratamento de pacientes dependentes de álcool.<sup>1</sup>

Em estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, O'Malley et al., avaliaram se a naltrexona administrada em combinação com psicoterapia aumentaria a aderência ao tratamento do alcoolismo. Um total de 104 pacientes foram randomizados para receberem 50 mg de naltrexona ou placebo por 12 semanas combinado com terapia de suporte ou enfrentamento da doença. 61% dos pacientes no grupo de naltrexona /terapia de suporte abstiveram-se continuamente durante as 12 semanas, enquanto que as taxas de abstinência contínua foram de 28% para pacientes do grupo naltrexona / enfrentamento, 21% para pacientes no grupo placebo/ enfrentamento e 19% para indivíduos no grupo placebo / terapia de suporte. Os pacientes tratados com naltrexona beberam menos dias do que os indivíduos tratados com placebo. Para a amostra total, aqueles tratados com naltrexona beberam  $4,3\% \pm 1,4\%$  dos dias de estudo em comparação com  $9,9\% \pm 1,3\%$  dos dias de estudo em relação aos tratados com placebo. Entre os pacientes que completaram ao menos 10 semanas de tratamento, a porcentagem de dias em que o álcool foi consumido foi de  $3,8\% \pm 1,4\%$  e  $8,2\% \pm 8,2\%$  para aqueles tratados com naltrexona e com placebo, respectivamente. Os resultados apresentados evidenciam a utilidade clínica da naltrexona no tratamento da dependência do álcool. Além disso, para o paciente que utiliza naltrexona, o tratamento focado no desenvolvimento de novos mecanismos de enfrentamento pode reduzir ainda mais o risco de recaída e melhorar a qualidade da vida do paciente.<sup>2</sup>

Com o objetivo de adquirir informações de segurança da naltrexona administrada em pacientes que participam de programas de tratamento de álcool, foi realizado estudo multicêntrico de 12 semanas de duração em 40 centros de tratamento de alcoolismo. Dos 865 pacientes incluídos, 570 receberam naltrexona e 295 ficaram no grupo de

referência (sem medicação). As reações adversas mais comuns no grupo da naltrexona foram náuseas (9,8%) e dor de cabeça (6,6%). Nenhuma informação nova relacionada a segurança da naltrexona foi identificada neste estudo, ampliando ainda mais a compreensão do perfil de segurança da naltrexona no amplo espectro de pacientes tratados por alcoolismo.<sup>3</sup>

Mangado et al, realizaram estudo multicêntrico, observacional e prospectivo para avaliar a segurança do tratamento com 50 mg/dia de naltrexona durante 6 meses em um grupo de pacientes alcoólatras pertencentes a 42 centros de tratamento do alcoolismo. De um total de 234 pacientes incluídos no estudo, há dados completos de 173 pacientes. O nível de efeitos adversos foi baixo, sendo os mais frequentes astenia, náusea e sonolência. A naltrexona só foi interrompida em 5 (3%) pacientes por intolerância. O tratamento com naltrexona em dependentes de álcool por 6 meses foi bem tolerado e mostra uma alta margem de segurança.<sup>4</sup>

Para determinar a eficácia da naltrexona na redução do uso ilícito de opioides e na adesão ao tratamento, foi realizada revisão sistemática de estudos controlados randomizados comparando tratamento com naltrexona versus controle. Quinze estudos envolvendo 1071 pacientes opioide-dependentes foram incluídos. As urinas opioides positivas, os sintomas psiquiátricos e *craving* (fissura ou forte desejo ou necessidade de usar álcool) obtiveram resultados significativamente melhores no grupo total de naltrexona comparado com o controle. No grupo de alta adesão, a naltrexona foi significativamente melhor do que o controle em relação aos seguintes parâmetros: diferenças na adesão, urinas opioides positivas, sucesso, *craving* (fissura ou forte desejo ou necessidade de usar álcool) e detenção. A naltrexona é eficaz no tratamento da dependência de opioides, considerando a importância da adesão ao tratamento para seu efeito.<sup>5</sup>

#### Referências Bibliográficas

1. Jarosz J, Miernik K, Wąchal M, Walczak J, Kruppl G. Naltrexone (50 mg) plus psychotherapy in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2013 May;39(3):144-60.
2. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Nov;49(11):881-7.
3. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Dec;54(12):1130-5.
4. Mangado O, Horcajadas A, Hernández T, GEODA. Evaluación de la seguridad del tratamiento con naltrexona en la dependencia del alcohol. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28(3):161-8.
5. Johansson BA, Berglund M, Lindgren A. Efficacy of maintenance treatment with naltrexone for opioid dependence: a meta-analytical review. *Addiction*. 2006 Apr;101(4):491-503.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A naltrexona é um congênere sintético da oximorfona, diferindo na estrutura pelo fato de o grupo metila no átomo de nitrogênio ser substituído pelo grupo ciclopropilmetila. O sal cloridrato é um composto cristalino branco, solúvel em água.

A naltrexona é um antagonista opioide puro que atenua ou bloqueia completamente, reversivelmente, os efeitos subjetivos dos opioides exógenos.

É indicada como parte do tratamento do alcoolismo e como antagonista no tratamento da dependência de opioides administrados exogenamente. A naltrexona é indicada para proporcionar efeito terapêutico benéfico no programa de tratamento direcionado a dependentes. Quando é coadministrado com a morfina, em situação crônica, o produto bloqueia a dependência física à morfina, heroína e outros opioides. A naltrexona tem poucas ações intrínsecas além de suas propriedades de bloqueio aos opioides. Contudo, pode produzir alguma constrição da pupila, por um mecanismo desconhecido.

A administração da naltrexona não está associada com o desenvolvimento de tolerância ou dependência. Em pacientes fisicamente dependentes de opioides, a naltrexona precipita a sintomatologia de abstinência.

Os estudos clínicos indicam que 50 mg de naltrexona bloqueiam os efeitos farmacológicos de 25 mg de heroína administrada intravenosamente por períodos de até 24 horas. Outros dados sugerem que dobrando a dose de naltrexona, ocorre bloqueio por 48 horas e triplicando a dose, ocorre bloqueio por cerca de 72 horas.

A naltrexona bloqueia os efeitos de opioides pela ligação competitiva (análoga à inibição competitiva de enzimas) aos receptores opioides. Isto faz com que o bloqueio produzido seja potencialmente superável, mas ocorrendo bloqueio cheio com naltrexona, com a administração de doses muito altas de opioides, resultou em

sintomas excessivos de liberação de histamina em pacientes experimentais.

O mecanismo de ação da naltrexona no alcoolismo não é compreendido, contudo, o envolvimento do sistema endógeno opioide é sugerido nos resultados pré-clínicos. A naltrexona, um antagonista de receptor opioide liga-se competitivamente a tais receptores e pode bloquear os efeitos dos opioides endógenos. Os antagonistas dos opioides têm mostrado a redução de consumo de álcool pelos animais e a naltrexona tem mostrado a redução de consumo de álcool nos estudos clínicos.

A terapia com naltrexona não é adversa e não causa reação do tipo-dissulfiram mesmo como resultado do uso de opioide ou com a ingestão de álcool.

**Farmacocinética:** A naltrexona é um antagonista de receptor opioide puro. Embora bem absorvida oralmente, está sujeita a metabolismo significativo de primeira passagem com biodisponibilidade oral estimada em 5% a 40%. Atribui-se a atividade da naltrexona ao fármaco e seu metabólito 6-β-naltrexol. O fármaco e seus metabólitos são excretados primariamente pelo rim (53% a 79% da dose), contudo, a excreção urinária de naltrexona não modificada é de menos de 2% de uma dose oral e a excreção fecal é um meio de eliminação menor. Os valores da meia-vida de eliminação  $t_{1/2}$  para a naltrexona e o 6-β-naltrexol são de 4 horas e 13 horas respectivamente. A naltrexona e o 6-β-naltrexol são dose proporcionais em termos de AUC e  $C_{máx}$  na faixa de 50 a 200 mg e não acumulável após doses diárias de 100 mg.

**Absorção:** Após absorção oral, a naltrexona é rápida e quase completamente absorvida sendo cerca de 96% da dose absorvidas pelo trato gastrointestinal. Os picos do nível plasmático da naltrexona e do 6-β-naltrexol ocorrem dentro de uma hora após ingestão da dose.

**Distribuição:** O volume de distribuição da naltrexona após administração intravenosa é estimado em 1350 litros. Testes *in vitro* com plasma humano mostram que a naltrexona é ligada em 21% às proteínas plasmáticas na faixa de dose terapêutica.

**Metabolismo:** O clearance sistêmico, após administração intravenosa de naltrexona é de aproximadamente 3,5 litros/minuto, que excede o fluxo de sangue hepático (1,2 litros/minuto). Isto sugere que a naltrexona é um fármaco muito extraível (> 98% metabolizada) e que os sítios extra-hepáticos de metabolismo do fármaco existem. O maior metabólito da naltrexona é o 6-β-naltrexol. Existem dois metabólitos menores que são o 2-hidroxi-3-metoxi-6-β-naltrexol e o 2-hidroxi-3-metil-naltrexona. A naltrexona e seus metabólitos são também conjugados para formar produtos metabólicos adicionais.

**Eliminação:** O clearance renal da naltrexona varia de 30 a 127 mL/minuto e sugere que a eliminação renal é feita primariamente por filtração glomerular. Em comparação o clearance renal para o 6-β-naltrexol varia de 230 a 369 mL/minuto, sugerindo um mecanismo adicional secretório renal tubular. A excreção urinária da naltrexona não modificada é de cerca de 2% da dose oral; a excreção urinária do 6-β-naltrexol não modificado e conjugado é de 43% da dose oral.

O perfil farmacocinético da naltrexona sugere que o fármaco e seus metabólitos podem sofrer reciclagem enterohepática.

**Deficiência Hepática e Renal:** A naltrexona parece ter sítios extra-hepáticos para a metabolização do fármaco e seu metabólito principal sofre secreção tubular ativa. Não foram conduzidos estudos elucidativos com o cloridrato de naltrexona em pacientes portadores de disfunção hepática ou renal grave.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

A naltrexona é contraindicada em:

- pacientes que estejam recebendo analgésicos opioides;
- pacientes que sejam atualmente dependentes de opioides;
- pacientes com síndrome de abstinência aguda de opioides;
- pacientes nos quais o teste com naloxona tenha falhado ou com urina positiva para o teste de opioides;
- hipersensibilidade ao cloridrato de naltrexona ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Não se conhece existência de sensibilidade cruzada com naloxona opioides contendo fenantreno;
- pacientes com hepatite aguda ou deficiência hepática.

## Risco na gravidez: categoria C

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

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### Advertências

**Hepatotoxicidade:** A naltrexona tem a propriedade de causar lesão hepatocelular quando administrada em doses excessivas.

A naltrexona é contraindicada em hepatite aguda ou deficiência hepática e seu uso em pacientes com doença hepática ativa deve ser cuidadosamente considerado tendo em vista seus efeitos hepatotóxicos.

O limite de segurança entre a dose recomendada de naltrexona e a dose que causa lesão hepática, parece ser somente de cinco vezes ou menos. A naltrexona não parece ser hepatotóxica nas doses recomendadas.

Os pacientes devem ser alertados do risco de lesão hepática e aconselhados a parar com o uso de naltrexona, procurando assistência médica se houver sintoma de hepatite aguda.

As evidências do potencial de hepatotoxicidade da naltrexona são provenientes de um estudo placebo-controlado em que a substância foi administrada a pacientes obesos, numa dose aproximada de 5 vezes a recomendada para o bloqueio de receptores opioides (300 mg/dia). Neste estudo, 5 a 26 pacientes apresentaram transaminases séricas elevadas (picos ALT oscilando de 121 a 532; ou 3 a 19 vezes os seus valores basais), após três a oito semanas de tratamento. Embora os pacientes envolvidos estivessem clinicamente assintomáticos e os níveis de transaminase de todos os pacientes nos quais foi feito um acompanhamento tenham retornado aos valores basais em questão de semanas, a ausência de elevações dos níveis de transaminase de grandeza similar, em qualquer dos pacientes placebo do mesmo estudo, é uma forte evidência de que a naltrexona é uma hepatotoxina, não idiossincrática.

Esta conclusão é também apoiada pela evidência de outros estudos placebo-controlados em que a exposição à naltrexona em doses acima das quantidades recomendadas para o tratamento do alcoolismo ou bloqueio opioide (50 mg/dia), produziu elevações mais numerosas e mais significativas das transaminases séricas do que com o placebo.

Foram relatadas em um estudo clínico aberto, elevações de transaminases em cerca de 30% dos pacientes com mal de Alzheimer, que receberam naltrexona, em doses de até 300 mg/dia, por 5 a 8 semanas. Apesar de não ter sido relatado nenhum caso de lesão hepática com o uso de naltrexona, os médicos são aconselhados a considerar isto como um possível risco ao tratamento e ter o mesmo cuidado em prescrever a naltrexona que com outros fármacos com potencial de causar dano hepático.

**Síndrome de Abstinência precipitada acidentalmente:** Para prevenir a ocorrência da síndrome aguda de abstinência, ou a exacerbação de uma síndrome de abstinência subclínica preexistente, os pacientes devem estar isentos de opioides durante, no mínimo, 7 a 10 dias antes de se iniciar o tratamento com Revia®. Considerando-se que a ausência de um fármaco opioide na urina não é prova suficiente de que o paciente esteja isento de opioide, deve ser realizada a prova com naloxona caso o médico considere que exista risco de precipitar uma reação de abstinência após a ingestão de naltrexona.

**Tentativa de superar o bloqueio opioide:** Embora o cloridrato de naltrexona seja um antagonista potente com efeitos farmacológicos prolongados (24 a 72 horas), o bloqueio produzido por este fármaco é reversível. Isto é útil em pacientes que possam necessitar de analgesia, mas torna-se um risco potencial em indivíduos que tentam, por conta própria, superar o bloqueio pela administração de grandes quantidades de opioides exógenos. Assim, qualquer tentativa por um paciente de superar o antagonismo, fazendo uso de opioide é muito perigosa, podendo acarretar em superdose fatal. O dano pode ocorrer devido à concentração plasmática que o opioide atinge imediatamente após sua administração aguda, que pode ser suficiente para superar o bloqueio competitivo do receptor. Como consequência, o paciente pode estar em perigo iminente de sofrer intoxicação por opioide com risco de vida (por exemplo, parada respiratória, colapso circulatório, etc.)

Os pacientes devem ser alertados sobre os riscos graves da tentativa de superar o bloqueio opioide.

Existe também a possibilidade de que um paciente tratado com naltrexona poderá responder a doses menores de opioides previamente usadas, particularmente se estas doses forem administradas de maneira que altas

concentrações no plasma permaneçam no organismo após o tempo que a naltrexona exerce seu efeito terapêutico. Isto pode resultar em potente intoxicação por opioide (comprometimento ou parada respiratória, colapso circulatório, etc.)

Os pacientes devem ser alertados de que podem ser mais sensíveis a menores doses de opioides após o tratamento com naltrexona ser descontinuado.

**Abstinência ultrarrápida de opioides:** O uso seguro da naltrexona em programas ultrarrápidos de desintoxicação de opioides não foi estabelecido.

### Precauções

**Procedimentos adotados quando houver necessidade de reversão do bloqueio da naltrexona:** Em situação de emergência em pacientes que recebem doses plenas do produto, sugere-se como monitoramento a analgesia regional, sedação consciente com um benzodiazepínico, o uso de analgésicos não-opioides ou anestesia geral. Em situações em que seja necessária a analgesia opioide, a quantidade do opioide pode ser maior que a usada normalmente e a depressão respiratória resultante pode ser mais profunda e prolongada.

Nestes casos, o uso de analgésico opioide de ação rápida que minimiza a duração da depressão respiratória é preferível. A quantidade administrada de analgésico deve ser dosificada de acordo com as necessidades do paciente. Reações não mediadas por receptor podem ocorrer e devem ser esperadas, provavelmente devido à liberação de histamina (como exemplo, edema da face, prurido, eritema generalizado ou broncoconstrição). Independentemente do fármaco escolhido para reverter o bloqueio da naltrexona, o paciente deve ser monitorado rigorosamente por profissionais treinados e devem estar disponíveis equipamentos de ressuscitação cardiopulmonar.

**Procedimentos adotados quando a síndrome de abstinência for acidentalmente precipitada com naltrexona:** Síndromes de abstinência graves precipitadas pela ingestão acidental de naltrexona têm sido relatadas em pacientes dependentes de opioides. Os sintomas de abstinência têm aparecido 5 minutos após a ingestão de naltrexona e têm durado por até 48 horas. O estado mental se altera, incluindo confusão, sonolência e alucinações visuais. As perdas significativas de fluídos, através de vômitos e diarreia, necessitam de reidratação venosa. Em todos os casos os pacientes foram rigorosamente monitorados e a terapia com medicação não opioide foi administrada de acordo com as necessidades individuais.

O uso de naltrexona não elimina ou diminui os sintomas de abstinência. Se a naltrexona é administrada no início do processo de abstinência, isso não impedirá que o paciente apresente sinais e sintomas que estariam presentes caso a naltrexona não tivesse sido administrada. Numerosos eventos adversos são conhecidos por estarem associados à abstinência.

**Uso em pacientes com insuficiência renal:** O cloridrato de naltrexona e seu metabólito principal são excretados principalmente na urina, assim cuidados são recomendados na administração deste fármaco em pacientes com disfunção renal.

**Uso em pacientes com insuficiência hepática:** Deve-se ter cuidado quando a naltrexona é administrada a pacientes com doença hepática. Observou-se um aumento da ASC de naltrexona de aproximadamente 5 e 10 vezes em pacientes com cirrose hepática compensada e descompensada, respectivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal. Estes dados também sugerem que as alterações na biodisponibilidade da naltrexona estão relacionadas à severidade da doença hepática.

**Informação para Pacientes:** Recomenda-se que o médico considere as seguintes informações aos pacientes tratados com naltrexona:

O médico deverá orientar o paciente que este recebeu cloridrato de naltrexona como parte do tratamento abrangente para seu alcoolismo ou dependência de drogas. É indicado que o paciente possua uma identificação para alertar os profissionais de saúde para o fato de que está tomando cloridrato de naltrexona. O paciente deve ser alertado, que caso precise de tratamento emergencial, deve informar ao médico que está recebendo a terapia com naltrexona.

O paciente deve tomar naltrexona conforme indicado pelo médico. Se o paciente tentar autoadministrar heroína ou qualquer outra droga opioide, em pequenas doses, enquanto estiver utilizando naltrexona, não perceberá

nenhum efeito. Mais importante, no entanto, se o paciente tentar autoadministrar grandes doses de heroína ou qualquer outro opioide (incluindo metadona) enquanto estiver utilizando naltrexona, poderá sofrer graves consequências, incluindo coma e óbito.

A naltrexona é bem tolerada nas doses recomendadas, mas pode causar lesões hepáticas quando ingerida em excesso ou em pacientes que desenvolverem doença hepática de outras causas. O médico deve atentar-se quanto a sintomas presentes no paciente tais como dor abdominal com duração superior a alguns dias, urina escura ou olhos amarelados, e interromper o uso de naltrexona imediatamente.

**Testes laboratoriais:** A suspeita de lesão hepática relacionada a drogas é crítica se a ocorrência de dano no fígado induzido por naltrexona for detectada o mais cedo possível. As avaliações, utilizando testes apropriados para detectar lesões hepáticas são recomendadas em uma frequência adequada para a situação clínica e a dose de naltrexona.

A naltrexona não interfere com os métodos de cromatografia líquida de camada fina, gás líquido e alta pressão que podem ser utilizados para a separação e detecção de morfina, metadona ou quinina na urina. A naltrexona pode ou não interferir com métodos enzimáticos para a detecção de opioides, dependendo da especificidade do teste. Consulte o fabricante do teste para obter detalhes específicos.

**Suicídio:** Sabe-se que o risco de suicídio é aumentado em pacientes com abuso de droga com ou sem depressão concomitante. O risco não é diminuído pelo tratamento com naltrexona.

**Gravidez:** A naltrexona mostrou aumentar a incidência de perda fetal precoce quando administrada a ratos em doses  $\geq 30$  mg/kg/dia ( $180$  mg/m<sup>2</sup>/dia, 5 vezes a dose terapêutica recomendada, com base na área da superfície corporal) e aos coelhos em doses orais  $\geq 60$  mg/kg/dia ( $720$  mg/m<sup>2</sup>/dia, 18 vezes a dose terapêutica recomendada, com base na área da superfície corporal). Não houve evidência de teratogenicidade quando a naltrexona foi administrada por via oral a ratos e coelhos durante o período de maior organogênese em doses até  $200$  mg/kg/dia (32 e 65 vezes a dose terapêutica recomendada, respectivamente, com base na área da superfície corporal).

Os ratos não formam quantidades significativas do principal metabólito humano, 6- $\beta$ -naltrexol; portanto, a toxicidade reprodutiva potencial dos metabólitos em ratos não é conhecida.

Não existem estudos conclusivos e bem controlados em mulheres grávidas. A naltrexona somente deve ser administrada durante a gravidez quando os benefícios justificarem o risco.

### **Risco na gravidez: categoria C**

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

**Parto:** Não se tem conhecimento se a naltrexona afeta ou não a duração do parto.

**Amamentação:** Não se tem conhecimento se a naltrexona é excretada no leite humano. Devido ao fato de que muitos fármacos são excretados no leite humano, a administração de naltrexona somente deve ocorrer se o potencial benefício justificar o risco.

**Carcinogênese / mutagênese / fertilidade:** Os seguintes dados são baseados em resultados de experiências com roedores. O potencial carcinogênico, mutagênico e os efeitos sobre a fertilidade do metabólito 6-(beta)-naltrexol são desconhecidos.

Em um estudo de dois anos em ratos, existiram pequenos aumentos nos números de mesoteliomas testiculares em machos e tumores de origem vascular em machos e fêmeas. A incidência de mesotelioma em machos recebendo naltrexona  $100$  mg/kg/dia ( $600$  mg/m<sup>2</sup>/dia; 16 vezes a dose terapêutica recomendada, baseada na área de superfície corporal) foi 6%, comparada com a incidência histórica máxima de 4%. A incidência de tumores vasculares em machos e fêmeas recebendo doses de  $100$ mg/kg/dia ( $600$  mg/m<sup>2</sup>/dia) foi 4%, mas só a incidência em fêmeas aumentou se comparados com o controle de incidência máximo histórico de 2%. Não existem evidências de carcinogenicidade em um estudo de dois anos com naltrexona em ratos machos e fêmeas.

Existem evidências limitadas de um efeito genotóxico fraco em um ensaio de mutação genética em uma linha de células mamíferas, no ensaio letal da *Drosophila recessiva*, e em um teste não-específico de reparo de DNA com *E. coli*. Entretanto, nenhuma evidência de potencial genotóxico foi observada em uma escala de outro teste *in vitro*, incluindo ensaios para mutação genética em bactérias, leveduras ou em uma segunda linha de células mamíferas, um ensaio de aberração cromossômica e um ensaio para danos no DNA em células humanas. Naltrexona não mostrou clastogenicidade em um ensaio com micronúcleos do rato, *in vivo*. Naltrexona [100 mg/kg/dia (600 mg/m<sup>2</sup>/dia) PO (oral); 16 vezes a dose terapêutica recomendada, baseada na área de superfície corporal] causou um aumento significativo na pseudogravidez em ratos. Também ocorreu uma queda na taxa de gravidez em ratas. Não possui efeito na fertilidade masculina nesse nível de dose. A relevância dessas observações na fertilidade humana não é conhecida.

#### **Uso em idosos**

Não foi estabelecido o uso seguro de naltrexona em pacientes idosos.

#### **Uso pediátrico**

Não foi estabelecido o uso seguro de naltrexona em pacientes com menos de 18 anos.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos para avaliar as possíveis interações medicamentosas da naltrexona com outras substâncias que não os opioides. Consequentemente deve haver cuidado na administração concomitante com outros medicamentos.

A segurança e a eficácia do uso concomitante de naltrexona e dissulfiram são desconhecidas. Desaconselha-se o uso concomitante destes dois fármacos hepatotóxicos, a não ser que os benefícios justifiquem os riscos.

Letargia e sonolência foram relatadas após administração de tioridazina e naltrexona.

Os pacientes em tratamento com naltrexona podem não se beneficiar de medicamentos contendo opioides, como os antitussígenos, preparações para gripes, antidiarreicos e analgésicos opioides. Em situações emergenciais quando houver necessidade de analgesia opioide em pacientes recebendo naltrexona, a quantidade necessária do opioide pode ser maior que a usual, e a depressão respiratória resultante pode ser maior e mais prolongada.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

#### **Cuidados de conservação**

Revia<sup>®</sup> deve ser conservado à temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz e da umidade. Mantenha os comprimidos na sua embalagem original (frasco), mesmo após abertura do frasco.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

#### **Características físicas e organolépticas**

Revia<sup>®</sup> – apresenta-se como comprimido revestido, de cor bege e formato oblongo, sulcado.

**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 medicamento destina-se à administração por via oral.

Atenção: o tratamento com Revia<sup>®</sup> não deve ser iniciado até que o paciente esteja detoxificado e tenha abstinência de opioides por no mínimo 7 a 10 dias. Caso exista qualquer dúvida do uso destas substâncias o teste com naloxona deverá ser realizado antes do início do tratamento com Revia<sup>®</sup>.



**Tratamento farmacológico do Alcoolismo:**

Para a maioria dos pacientes recomenda-se uma dose diária de 50 mg. Os relatos de estudos placebo-controlados demonstraram eficácia da naltrexona, como parte do tratamento do alcoolismo, com doses diárias de 50 mg, por até 12 semanas. Revia<sup>®</sup> deve ser considerado como apenas um dos fatores determinantes do sucesso do tratamento do alcoolismo. Fatores associados com os bons resultados obtidos nos estudos clínicos com o cloridrato de naltrexona foram o tipo, intensidade e duração do tratamento, conduta apropriada para condições comórbidas; uso de grupos comunitários de apoio e boa adesão à medicação. Para atingir o melhor resultado possível com o tratamento, devem ser empregadas técnicas apropriadas para aumentar a adesão a todos os componentes do programa de tratamento, especialmente adesão à medicação.

**Tratamento da Dependência de Opioides**

**Diretrizes gerais para o tratamento:** O tratamento não deve ser iniciado até que o paciente esteja detoxificado e tenha abstinência de opioides por no mínimo 7 a 10 dias. Relatos pessoais de dependentes de opioides informando sobre a abstinência devem ser confirmados através da análise da urina do paciente para detectar a ausência destas substâncias. O paciente não pode estar manifestando sinais ou relatando sintomas de abstinência.

Caso exista qualquer dúvida de dependência oculta a opioides, deverá ser realizado o teste com naloxona. Se persistirem sinais de abstinência de opioides após o teste, o tratamento com naltrexona não poderá ser iniciado. O teste com naloxona poderá ser repetido em 24 horas.

O tratamento deve ser iniciado com cuidado, com uma dose inicial de 25 mg de naltrexona. Caso não ocorram sinais de abstinência, o paciente pode iniciar a dose de 50 mg no dia seguinte.

**Teste com naloxona:** O teste não deverá ser realizado em pacientes com sinais ou sintomas clínicos de abstinência a opioides ou em pacientes cuja urina contenha opioides. O teste com naloxona poderá ser feito tanto por via intravenosa como subcutânea.

**Via Intravenosa:** Deve-se injetar inicialmente 0,2 mg de naloxona e enquanto a agulha ainda estiver na veia do paciente, o mesmo deve ser observado por 30 segundos para evidenciar sinais e sintomas de abstinência. Se não houver evidência de abstinência, aplicar mais 0,6 mg de naloxona e o paciente deverá ser observado por um período adicional de 20 minutos para detectar sinais e sintomas de abstinência.

**Via subcutânea:** Se esta via de administração for selecionada, devem ser aplicados 0,8 mg de naloxona e o paciente deve ser observado por 20 minutos para verificar se existem sinais e sintomas de abstinência.

**Condições e Técnica de Observação do Paciente:** Durante o período apropriado de observação, devem ser monitorados os sinais vitais dos pacientes e também os sinais de abstinência. É importante também questionar o paciente cuidadosamente. Os sinais e sintomas de abstinência incluem, porém não se limitam, aos relatados a seguir:

**Sinais de Abstinência:** congestão nasal ou rinorreia, lacrimejamento, bocejo, sudorese, tremor, vômito ou piloereção.

**Sintomas de Abstinência:** sensação de mudança de temperatura, dores nas articulações ou ossos e músculos, cólicas abdominais.

**Interpretação do Teste com naloxona:** A presença dos sinais e sintomas descritos indica um risco potencial para o paciente e nesses casos a naltrexona não poderá ser administrada. Se não houver nenhum sinal ou sintoma de abstinência observado, deduzido ou relatado, a naltrexona poderá ser administrada. Se houver alguma dúvida do observador em relação ao estado do paciente, que deve estar livre de opioide, ou no caso de o mesmo estar em estado contínuo de abstinência, deve-se aguardar por mais de 24 horas e depois repetir o teste.

**Esquemas Posológicos Alternativos:**

Uma vez iniciado o tratamento com 50 mg de naltrexona a cada 24 horas, esta dose produzirá bloqueio clínico adequado das ações dos opioides administrados parenteralmente (ou seja, esta dose bloqueará os efeitos de 25 mg de heroína, por via intravenosa).

Uma dose alternativa pode ser necessária em casos de administração supervisionada. Dessa forma, pacientes podem receber 50 mg de naltrexona em cada dia da semana com uma dose de 100 mg no sábado, 100 mg em dias alternados, ou 150 mg a cada terceiro dia. O grau de bloqueio produzido pelo cloridrato de naltrexona pode ser reduzido por esses intervalos de dose estendidos.

Pode haver um risco maior de dano hepático com doses únicas acima de 50 mg, de forma que o uso de doses maiores e o aumento dos intervalos entre as doses devem ser ponderados quanto aos possíveis riscos em relação aos prováveis benefícios.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Durante dois estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados de 3 meses para avaliar a eficácia da naltrexona como tratamento auxiliar na dependência de álcool, houve boa tolerância à naltrexona. Nestes estudos, os pacientes receberam diariamente 50 mg de naltrexona. Cinco por cento desses pacientes tiveram que abandonar o uso da substância devido a náuseas. Nenhuma reação adversa séria foi relatada durante esses dois estudos.

Enquanto os extensos estudos que avaliaram o uso de naltrexona em pacientes detoxificados, anteriormente dependentes de opioides, não conseguiram identificar nenhum risco sério com o uso do produto, os estudos placebo-controlados, que usaram doses de até 5 vezes (até 300 mg/dia) maiores que as recomendadas para uso em bloqueio dos receptores opioides, mostraram que a naltrexona causa lesão hepatocelular em uma proporção substancial de pacientes submetidos a altas doses.

Exceto por este achado e pelo risco da precipitação de abstinência opioide, as evidências disponíveis não indicam que a naltrexona usada em qualquer dose seja causa de qualquer outra reação adversa em pacientes que estejam livres de opioides. É fundamental reconhecer que a naltrexona pode precipitar ou exacerbar os sinais e sintomas de abstinência em pacientes que não estejam completamente livres de opioides exógenos. Pacientes dependentes, especialmente de opioides, estão expostos a múltiplas reações adversas e alterações laboratoriais, inclusive anormalidades da função hepática. Dados de estudos controlados e de observação sugerem que estas anormalidades, com exceção da hepatotoxicidade relacionada à dose descrita anteriormente, não estão relacionadas ao uso da naltrexona.

Entre os indivíduos livres de opioides, a administração de naltrexona nas doses recomendadas não tem sido associada ao perfil previsível de reações adversas ou eventos desfavoráveis. Entretanto, como acima mencionado, entre os pacientes que usam opioides, a naltrexona pode causar sérias reações de abstinência.

A naltrexona não tem demonstrado causar aumentos significativos de queixas em estudos placebo-controlados em pacientes comprovadamente livres de opioides por mais que 7 a 10 dias. Estudos de farmacologia clínica com alcoólatras e em voluntários têm sugerido que uma pequena parte de pacientes pode experimentar um sintoma complexo semelhante à síndrome de abstinência, consistindo de lacrimejamento, náusea moderada, cólica abdominal, inquietação, dores nas articulações, mialgia e sintomas nasais.

Isto pode representar o desmascaramento do uso oculto de opioides ou pode representar sintomas atribuíveis à naltrexona. Vários padrões alternativos de posologia têm sido recomendados para tentar reduzir a frequência destas queixas.

**Alcoolismo:** Em um estudo aberto de segurança com pacientes alcoólatras, recebendo naltrexona, foram observadas as seguintes reações adversas em 2% ou mais dos pacientes: náusea (10%), cefaleia (7%), tontura (4%), nervosismo (4%), fadiga (4%), insônia (3%), vômitos (3%), ansiedade (2%) e sonolência (2%).

Em grupos placebo e controle concomitantes, sob tratamento de alcoolismo, foram relatados: depressão (5 a 7%), tendência ao suicídio (2%) e tentativa de suicídio (< 1%).

Embora não haja nenhuma relação causal com a naltrexona, os médicos devem estar atentos já que o tratamento com este fármaco não reduz o risco de suicídio nesses pacientes.

**Dependência de opioides:** As seguintes reações adversas foram relatadas tanto no estado basal como durante os estudos clínicos com a naltrexona em dependentes de opioides:

- Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dificuldade de dormir, ansiedade, nervosismo, dor ou cãibra abdominal, náusea e/ou vômito, adinamia, dores nas juntas e músculos, cefaleia.

- Reação comum (ocorre entre 1 e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): perda de apetite, diarreia, constipação, sede aumentada, energia aumentada, depressão, irritabilidade, tonturas, exantema

cutâneo, ejaculação retardada, diminuição da potência e calafrios.

- Reação incomum (ocorre entre 0,1 e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Respiratórios: congestão nasal, prurido, rinorreia, espirros, garganta inflamada, excesso de muco ou catarro, distúrbios nos seios nasais, respiração pesada, rouquidão, tosse, respiração diminuída.

Cardiovasculares: sangramento nasal, flebite, edema, aumento da pressão arterial, mudanças de ECG inespecíficas, palpitações, taquicardia.

Gastrintestinais: flatulência, hemorroidas, diarreia, úlcera.

Musculoesqueléticas: ombros, pés ou joelhos doloridos, tremores, contrações.

Geniturinários: poliúria ou disúria, aumento ou diminuição de interesse sexual.

Dermatológicos: pele oleosa, prurido, acne, tinea pedis, herpes simples, alopecia.

Psiquiátricos: depressão, paranóia, fadiga, inquietação, confusão, desorientação, alucinação, pesadelos.

Sensoriais: visão turva, queimação, sensibilidade à luz, tumefação, dor, cansaço; obstrução de ouvido, dor, tinido.

Gerais: aumento de apetite, perda de peso, ganho de peso, bocejos, sonolência, febre, boca seca, cabeça pesada, dor inguinal, glândulas inchadas, dores laterais, pés frios, fases de calor.

Outros: depressão, suicídio, tentativa de suicídio têm sido relatados durante o uso de naltrexona no tratamento de dependência opioide. Não se demonstrou nenhuma relação causal.

Testes Laboratoriais: com exceção de alterações nos testes hepáticos, os resultados de testes laboratoriais, assim como os relatos de reações adversas, não mostraram padrões de alterações consistentes que possam ser atribuídas ao tratamento com naltrexona.

Foi relatada púrpura idiopática trombocitopênica em um paciente que pode ter sido sensibilizado com naltrexona em um tratamento prévio com o medicamento. A condição foi revertida sem sequelas após a interrupção da naltrexona e tratamento com corticosteroide.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

A experiência clínica com superdose de naltrexona em humanos é limitada. Em um estudo onde pacientes receberam 800 mg de naltrexona por dia, por até uma semana, não mostraram evidências de toxicidade.

A DL<sub>50</sub> em camundongos, ratos e cobaias foi respectivamente de 1100-1550 mg/kg, 1450 mg/kg e 1490 mg/kg.

Altas doses de naltrexona (geralmente  $\geq 1000$  mg/kg) produziram salivação, depressão/redução de atividade, tremores e convulsões. Em estudos de toxicidade aguda no camundongo, rato e cão, a causa-morte foi devido a convulsões tônico-clônicas e/ou depressão respiratória.

Em caso de superdose os pacientes devem receber tratamento sintomático e serem rigorosamente supervisionados.

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

## **III – DIZERES LEGAIS**

MS n.º 1.0298.0164

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

**CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 1918**

**Produto fabricado sob licença de Bristol – Myers Squibb Company**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**



**RM\_0164\_00**

**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	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
12/03/2021	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9 – Reações Adversas (VIGIMED)	VPS	50 mg frasco com 30 comprimidos revestidos
31/07/2017	1590524/17-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação de informações técnicas.	VP / VPS	50 mg frasco com 30 comprimidos revestidos
24/06/2014	0492280/14-8	10457– SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP / VPS	50 mg frasco com 30 comprimidos revestidos