

FENTANEST®
citrato de fentanila

Solução injetável
0,0785 mg/mL
(equivalente a 0,05mg de fentanila)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanest®
citrato de fentanila

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 0,0785 mg/mL.

Sem conservante

Caixa com 10 ampolas de 5mL.

Caixa com 50 ampolas de 2mL.

Caixa com 50 ampolas de 2mL em estojos esterilizados.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO:

USO EPIDURAL, INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

citrato de fentanila.....0,0785 mg

(equivalente a 0,05mg de fentanila)

veículo estéril q.s.p.1mL

Veículo: cloreto de sódio, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fentanest® é indicado:

- para analgesia de curta duração durante o período anestésico (pré-medicação, indução e manutenção) ou quando necessário no período pós-operatório imediato (sala de recuperação).
- para uso como componente analgésico da anestesia geral e suplemento da anestesia regional.
- para administração conjunta com neuroléptico na pré-medicação, na indução e como componente de manutenção em anestesia geral e regional.
- para uso como agente anestésico único com oxigênio em determinados pacientes de alto risco, como os submetidos a cirurgia cardíaca ou certos procedimentos neurológicos e ortopédicos difíceis.
- para administração ou epidural no controle da dor pós-operatória, operação cesariana ou outra cirurgia abdominal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo prospectivo foram coletados dados de 348 crianças submetidas a analgesia epidural com uma média de duração de 43 horas pós-operatórias. Dessas crianças, 87 tinham idade inferior a 2 anos, 80 tinham entre 2 e 6 anos e 181 tinham acima de 6 anos de idade. A fentanila (5 mcg/kg/dia) e bupivacaína (concentração média de 0,185%) foram administradas na ala cirúrgica, sendo o controle da dor considerado excelente em 86% de 11.072 avaliações horárias de dor.¹

Uma infusão epidural contínua de fentanila foi utilizada para controle da dor pós-operatória em 30 pacientes, os quais tinham recebido anestesia epidural para procedimento cirúrgico. A taxa original máxima de administração de 50 mg/h de fentanila foi reduzida posteriormente para 25 mg/h ou menos. A analgesia foi considerada satisfatória em 24 pacientes.² Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, 36 pacientes do sexo masculino que seriam submetidos a artroscopia do joelho, foram divididos em 3 grupos de 12 cada: fentanila epidural (administração epidural de 17 mL de

lidocaína 2% + 100 mcg de fentanila, seguido de uma injeção IV de 2 mL de solução salina normal), fentanila IV (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 2 mL de solução salina seguida por injeção IV de 100 mcg de fentanila) e controle (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 2 mL de solução salina normal juntamente com uma injeção IV de 2 mL de solução salina normal). O tempo de início do bloqueio sensorial foi significativamente mais rápido no grupo da fentanila epidural ($8,3 \pm 3,7$ minutos) do que no grupo da fentanila IV ($13,1 \pm 4,2$ minutos, $p < 0,05$) ou grupo controle ($14,2 \pm 5,4$ minutos, $p < 0,05$)³.

Referências bibliográficas:

1. Lejus C., et al. Postoperative Epidural Analgesia With Bupivacaine and Fentanyl: Hourly Pain Assessment in 348 Pediatric Cases. *Paediatric Anaesthesia*, 2001; 11: 327 - 332.
2. Bailey P. W., et al. Continuous Epidural Infusion of Fentanyl for Postoperative Analgesia. *Anaesthesia*, 1980; 35: 1002 - 1006.
3. Cherng C., et al. Epidural Fentanyl Speeds the Onset of Sensory Block During Epidural Lidocaine Anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2001; 26 (6): 523 - 526.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Fentanest[®] é um analgésico opioide potente. Fentanest[®] é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o receptor μ -opioide. Fentanest[®] pode ser usado como um analgésico complementar na anestesia geral ou como anestésico isolado. Fentanest[®] preserva a estabilidade cardíaca e inibe alterações hormonais relacionadas ao estresse com altas doses. A dose de 100 mcg (2,0 mL) é aproximadamente equivalente em atividade analgésica a 10 mg de morfina. O início de ação é rápido. Entretanto, o efeito depressor respiratório e analgésico máximos podem não ser observados por alguns minutos. A duração de ação comum do efeito analgésico é de aproximadamente 30 minutos após dose única intravenosa (IV) de até 100 mcg. A profundidade da analgesia está relacionada à dose e pode ser ajustada de acordo com o nível da dor do procedimento cirúrgico.

Assim como outros analgésicos opioides, dependendo da dose e da velocidade de administração, Fentanest[®] pode causar rigidez muscular, bem como euforia, miose e bradicardia.

Testes de histamina e de pápulas na pele indicaram que a liberação de histamina clinicamente significativa é rara com o uso de citrato de fentanila.

Todas as ações de Fentanest[®] são revertidas por um antagonista opioide específico.

Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após injeção intravenosa, as concentrações plasmáticas de citrato de fentanila diminuem rapidamente, com meias-vidas de distribuição sequencial de cerca de 1 minuto e 18 minutos e uma meia-vida de eliminação terminal de 475 minutos. citrato de fentanila possui um V_c (volume de distribuição do compartimento central) de 13 L, e um V_{dss} total (volume de distribuição no estado de equilíbrio) de 339 L. A ligação de proteína plasmática ao citrato de fentanila é cerca de 84%.

Metabolismo

Fentanest[®] é rapidamente metabolizado, principalmente no fígado pelo CYP3A4. O principal metabólito é a norfentanila. A depuração de citrato de fentanila é de 574 mL/min.

Eliminação

Aproximadamente 75% da dose administrada é excretada na urina em 24 horas, e apenas 10% da dose eliminada na urina está presente como fármaco inalterado.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A taxa de ligação a proteínas plasmáticas da fentanila em recém-nascidos é de aproximadamente 62%, que é mais baixa do que em adultos. A depuração e o volume de distribuição são mais altos em bebês e crianças. Isso pode resultar em aumento da dose necessária de fentanila.

Insuficiência renal

Dados obtidos de um estudo administrando fentanila por via intravenosa em pacientes que foram submetidos a transplante de rim sugerem que a depuração de fentanila pode ser reduzida nesta população de pacientes. Se pacientes com insuficiência renal receberem Fentanest[®], eles devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de toxicidade por fentanila e a dose deve ser reduzida, se necessário (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Pacientes adultos com queimaduras

Um aumento da depuração de até 44%, junto com um volume de distribuição maior, resulta em menores concentrações plasmáticas da fentanila. Isso pode exigir aumento da dose da fentanila.

Pacientes obesos

Um aumento na depuração de fentanila é observado com o aumento do peso corporal. Em pacientes com um IMC > 30, a depuração de fentanila aumenta aproximadamente em 10% a cada aumento de 10 kg de massa livre de gordura (massa magra).

Informações pré-clínicas

Citrato de fentanila apresenta uma ampla margem de segurança. Em ratos, a proporção LD50/ED50 para o nível mais baixo de analgesia é 281,8 em comparação com 69,5 e 4,8 para morfina e petidina, respectivamente.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

A fentanila *in vitro* mostrou, tal como outros analgésicos opioides, efeitos mutagênicos em um estudo de cultura de células de mamíferos, apenas para concentrações citotóxicas e juntamente com a ativação metabólica. A fentanila não mostrou evidência de mutagenicidade *in vivo* quando testada em estudos com roedores e estudos bacterianos. Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos realizado com ratos, a fentanila não se associou a maior incidência de tumores com doses subcutâneas de até 33 mcg/kg/dia em machos ou 100 mcg/kg/dia em fêmeas, que foram as doses máximas toleradas para machos e fêmeas.

Toxicologia reprodutiva

Fertilidade

Alguns testes em ratas mostraram redução de fertilidade assim como mortalidade de embriões. Estes achados foram relacionados à toxicidade materna e não a um efeito direto do medicamento no embrião em desenvolvimento. Não houve evidência de efeitos teratogênicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fentanest[®] é contraindicado em pacientes com intolerância a qualquer um de seus componentes ou a outros opioides.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Depressão respiratória

Assim como com outros opioides potentes, depressão respiratória está relacionada à dose e pode ser revertida pelo uso de um antagonista opioide específico, contudo, doses adicionais podem ser necessárias, uma vez que a depressão respiratória pode ser mais duradoura que a ação do antagonista opioide. A analgesia profunda está acompanhada por depressão respiratória marcante, que pode persistir ou recorrer durante o período pós-operatório. Portanto, os pacientes sob efeito de Fentanest[®] devem receber acompanhamento médico adequado, devendo-se contar com equipamento para ressuscitação e antagonista opioide à disposição. A hiperventilação durante a anestesia pode alterar a resposta do paciente ao dióxido de carbono, afetando, então, a respiração no período pós-operatório.

No período pós-operatório, quando houver necessidade de analgésicos com atividade opioide, deve-se ter em mente a dose total de Fentanest[®] já administrada. Como o efeito depressor respiratório de Fentanest[®] pode se prolongar além da duração de seu efeito analgésico, as doses de analgésicos opioides devem ser reduzidas a 1/4 ou 1/3 das habitualmente recomendadas.

Risco de uso concomitante de depressores do sistema nervoso central (SNC), especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados

O uso concomitante de Fentanest[®] e depressores do SNC, especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados em pacientes com respiração espontânea, pode aumentar o risco de sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Se for tomada a decisão de administrar Fentanest[®] concomitantemente com um depressor do SNC, especialmente um benzodiazepínico ou medicamento relacionado, deve ser administrada a menor dose eficaz de ambos os medicamentos, durante o período mais curto de utilização concomitante. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação profunda. Portanto, é altamente recomendável informar os pacientes e seus cuidadores para que estejam cientes desses sintomas (vide "Interações Medicamentosas").

Dependência de drogas e potencial para abuso

Tolerância, dependência física e dependência psicológica podem se desenvolver com a administração repetida de opioides. Os riscos aumentam em pacientes com histórico pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doença mental (por exemplo, depressão grave). Portanto, é possível que uma dose maior de Fentanest[®] seja necessária para produzir o mesmo resultado.

Dependência física pode resultar em sintomas agudos de abstinência após descontinuação abrupta ou redução significativa na dosagem de opioides.

O uso abusivo de fentanila pode ocorrer de forma semelhante a outros agonistas opioides. O abuso ou uso indevido intencional de Fentanest[®] pode resultar em superdosagem e/ou morte. Mesmo pessoas sob risco aumentado de abuso de opiáceos podem ser adequadamente tratadas com Fentanest[®].

Síndrome de abstinência neonatal

Caso mulheres utilizem opioides cronicamente durante a gravidez, há risco de seus bebês recém-nascidos apresentarem a síndrome de abstinência neonatal (vide "Gravidez (Categoria C)").

Rigidez muscular

Fentanest[®] pode causar rigidez muscular, comprometendo particularmente os músculos torácicos e, durante a indução da anestesia, pode também atingir os movimentos musculares esqueléticos de vários grupos nas extremidades, pescoço e globo ocular. Estes efeitos estão relacionados com a dose e a velocidade de injeção e a incidência pode ser evitada através das seguintes medidas: injeção IV lenta (geralmente suficiente para doses menores), uso de benzodiazepínicos na pré-medicação ou uso de relaxantes neuromusculares.

Podem ocorrer movimentos mioclônicos não epiléticos.

Uma vez instalada a rigidez muscular, a respiração, contudo, deverá ser assistida ou controlada. Deve-se ter em mente que o emprego dos agentes bloqueadores neuromusculares deve ser compatível com o estado cardiovascular do paciente. Fentanest[®] pode também originar outros sinais e sintomas característicos dos analgésicos opioides, incluindo euforia, miose, bradicardia e broncoconstrição.

Doença cardíaca

Bradicardia e possivelmente parada cardíaca podem ocorrer se o paciente recebeu uma quantidade insuficiente de anticolinérgico ou quando Fentanest[®] é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.

Fentanest[®] pode provocar bradicardia, que embora seja revertida pela atropina, implica o seu uso com cautela em pacientes portadores de bradiarritmia.

Opioides podem induzir hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos; portanto, devem ser tomadas medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável.

Condições especiais de administração

O uso de opioides injetáveis em bolus deve ser evitado em pacientes com comprometimento intracerebral; em tais pacientes a diminuição transitória na pressão arterial média tem sido esporadicamente acompanhada por uma redução de curta duração na pressão de perfusão cerebral.

Fentanest[®] deve ser administrado com cautela, particularmente em pacientes com maior risco de depressão respiratória como aqueles em estado de coma por trauma craniano ou tumor cerebral. Nestes pacientes, a redução transitente da pressão arterial média tem sido, ocasionalmente, acompanhada por uma redução breve na pressão de perfusão cerebral.

Pacientes em terapia crônica com opioides ou com história de abusos de opioides podem necessitar de doses maiores.

A dose de Fentanest[®] deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. Fentanest[®] é recomendado para o uso em anestesiologia, não devendo ser empregado a não ser em centros cirúrgicos equipados com aparelhagem adequada e com antídotos indicados.

Opioides devem ser titulados com cuidado em pacientes que apresentarem qualquer uma das seguintes condições: doença pulmonar, capacidade respiratória reduzida, insuficiência hepática ou renal, hipotireoidismo não controlado e alcoolismo. Tais pacientes também necessitam de monitoramento pós-operatório prolongado.

Fentanest[®] deve ser usado com cautela nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras patologias que diminuam a capacidade respiratória. Durante a anestesia, isso pode ser solucionado por meio de respiração assistida ou controlada.

Deve-se levar em consideração que a depressão respiratória provocada pelo Fentanest[®] pode ser mais prolongada do que a duração do efeito do antagonista opioide empregado, devendo-se, portanto, manter cuidado médico adequado.

Quando aplicado na técnica de neuroleptoanalgesia, associado ao droperidol, e eventualmente complementado pelo protóxido de nitrogênio, curarizantes ou outros agentes, é desaconselhável a administração simultânea de outros neurolépticos ou analgésicos morfínicos. Quando utilizado no trabalho de parto com feto vivo, existe a possibilidade de atravessar a barreira placentária e causar depressão do centro respiratório do feto, razão pela qual seu uso deve ser feito com cautela, por anestesiologistas com experiência nessa técnica. Não se deve ultrapassar a dose recomendada a fim de evitar possível depressão respiratória e hipertonia muscular. Tem sido relatada a possibilidade de que o protóxido de nitrogênio provoque depressão cardiovascular, quando administrado com altas doses de Fentanest[®].

Quando usado como suplemento da anestesia regional, o anestesiologista deve ter em mente que esse tipo de anestesia pode provocar depressão respiratória por bloqueio dos nervos intercostais, depressão essa que pode ser potencializada pelo Fentanest[®] utilizado em associação com tranquilizante como o droperidol. Quando tal combinação é usada, há uma incidência maior de hipotensão que deve ser controlada com medidas adequadas, incluindo, se necessário, o uso de agentes pressores que não sejam a adrenalina.

Interação com neurolépticos

Se Fentanest[®] for administrado com um neuroléptico, o médico deve estar familiarizado com as propriedades específicas de cada fármaco, particularmente a diferença na duração da ação. Quando tal combinação for utilizada, existe uma maior incidência de hipotensão. Os neurolépticos podem induzir o aparecimento de sintomas extrapiramidais que podem ser controlados por agentes antiparkinsonianos.

Síndrome serotoninérgica

Recomenda-se cautela quando Fentanest[®] for coadministrado com outros medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial de ameaça à vida pode ocorrer com o uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSNs), e com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina [incluindo inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)]. Isso pode ocorrer com a dose recomendada.

A síndrome serotoninérgica pode incluir mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por exemplo, hiper-reflexia, falta de coordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrintestinais (por exemplo, náusea, vômito, diarreia).

Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, deve-se considerar uma rápida interrupção de Fentanest[®].

Hiperalgisia induzida por opioide

Hiperalgisia induzida por opioide (HIO) é uma resposta paradoxal a um opioide, particularmente com altas doses ou uso crônico, na qual há aumento na percepção da dor apesar de exposição estável ou crescente ao opioide.

Difere da tolerância, na qual são necessárias doses mais altas de opioide para obter o mesmo efeito analgésico ou tratar a dor recorrente. A HIO pode se manifestar como níveis aumentados de dor, dor mais generalizada (isto é, menos localizada)

ou dor a estímulos comuns (isto é, não dolorosos) (alodinia) sem evidência de progressão da doença. Quando houver suspeita de HIO, a dose de opioide deve ser diminuída ou reduzida gradativamente, se possível.

Este medicamento pode causar doping.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes só poderão dirigir e operar máquinas se um tempo suficiente tiver transcorrido após a administração de Fentanest[®] (pelo menos 24 horas).

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez (Categoria C)

Não existem dados adequados para o uso de citrato de fentanila em mulheres grávidas. O citrato de fentanila pode cruzar a placenta no início da gravidez. Os estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva (vide “Informações pré-clínicas”). O risco potencial em humanos é desconhecido.

O uso crônico de um opioide durante a gravidez pode causar dependência da droga no neonato, levando à síndrome de abstinência neonatal.

A administração IV ou IM durante o parto (incluindo cesárea) não é recomendada, pois o citrato de fentanila atravessa a placenta e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. Se Fentanest[®] for administrado, deve-se ter imediatamente disponível um equipamento de ventilação assistida para a mãe e para a criança, se necessário. Um antagonista opioide deve estar sempre disponível para a criança.

Lactação

Citrato de fentanila é excretado no leite materno; portanto, a amamentação ou o uso do leite materno não é recomendável por um período de 24 horas após a administração de Fentanest[®]. O risco/benefício da amamentação após a administração de Fentanest[®] deve ser considerado.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de fentanila sobre a fertilidade de homens e mulheres.

Em estudos em animais, alguns testes em ratos demonstraram redução da fertilidade em fêmeas nas doses tóxicas maternas (vide “Informações pré-clínicas”).

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Assim como para os demais opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (> 65 anos de idade) e em pacientes debilitados.

Ainda não se estabeleceu a segurança de Fentanest[®] em criança abaixo de 2 anos de idade.

Em pacientes obesos, existe um risco de sobredose se a dose for calculada com base no peso corporal. Os pacientes obesos devem receber a dose com base na massa corporal magra estimada e não apenas no peso corporal.

Em pacientes com insuficiência renal, deve ser considerada uma dose reduzida de Fentanest[®] e estes pacientes devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade por fentanila.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos outros medicamentos sobre Fentanest[®]

Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)

Medicamentos tais como barbitúricos, benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, neurolépticos, anestésicos gerais e outros depressores do SNC não-seletivos (por exemplo, o álcool) podem potencializar a depressão respiratória dos opioides. Quando os pacientes receberem esses depressores do SNC, a dose de Fentanest[®] necessária pode ser menor do que a usual. O uso concomitante com Fentanest[®] em pacientes com respiração espontânea pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte (vide “Advertências e Precauções”).

Inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

A fentanila, um fármaco de alta depuração, é rápida e extensivamente metabolizada principalmente pela CYP3A4. Quando Fentanest[®] é usado, a utilização concomitante de um inibidor da CYP3A4 pode resultar em uma diminuição da depuração de fentanila. Com a administração de uma dose única de Fentanest[®] pode-se prolongar o período de risco para depressão respiratória, o que pode exigir cuidados especiais do paciente e observação mais prolongada. Com a administração de doses múltiplas de Fentanest[®] o risco de depressão respiratória aguda e/ou retardada pode estar aumentado, podendo ser necessária uma redução da dose de Fentanest[®] para evitar o acúmulo de fentanila. O ritonavir oral (um inibidor potente da CYP3A4) reduziu em dois terços a depuração de uma dose única de citrato de fentanila por via intravenosa, embora as concentrações plasmáticas máximas de fentanila não fossem afetadas. Contudo, o itraconazol (outro inibidor potente da CYP3A4) 200 mg/dia, administrado por via oral durante 4 dias, não apresentou efeito significativo na farmacocinética de dose única de citrato de fentanila por via intravenosa. A administração concomitante de outros inibidores potentes ou menos potentes da CYP3A4, tais como voriconazol ou fluconazol, e Fentanest[®] pode também resultar em uma exposição aumentada e/ou prolongada da fentanila.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

Geralmente é recomendado descontinuar os IMAOs duas semanas antes de qualquer procedimento cirúrgico ou anestésico. No entanto, vários relatos descrevem o uso sem intercorrências de citrato de fentanila durante procedimentos cirúrgicos ou anestésicos em pacientes em uso de IMAOs.

Medicamentos serotoninérgicos

A coadministração de fentanila com um agente serotoninérgico, como um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), um inibidor da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição com potencial de ameaça à vida.

Efeito do Fentanest[®] sobre outros medicamentos

Após a administração do Fentanest[®], a dose dos outros medicamentos depressores do SNC deve ser reduzida. Isto é particularmente importante após uma cirurgia, pois a analgesia profunda é acompanhada por uma depressão respiratória acentuada, que pode persistir ou reaparecer no pós-operatório. A administração de um depressor do SNC, tal como benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, durante este período, pode aumentar desproporcionalmente o risco de depressão respiratória (vide “Advertências e Precauções”).

A depuração plasmática total e o volume de distribuição do etomidato são reduzidos por um fator de 2 a 3 sem alteração da meia-vida quando administrado com fentanila. A administração simultânea de Fentanest[®] e midazolam intravenoso resulta em aumento da meia-vida plasmática terminal e redução da depuração plasmática do midazolam. Quando esses medicamentos são administrados concomitantemente ao Fentanest[®], pode ser necessário reduzir a sua dose.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos.

Se desejado, Fentanest[®] pode ser misturado ao cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após preparação.

Características do medicamento: solução límpida, incolor, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Fentanest[®] é uma solução límpida, incolor, sem conservantes, contendo citrato de fentanila equivalente a 0,05mg/mL de fentanila, para uso epidural, intravenoso e intramuscular.

Incompatibilidade

A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos.

Se desejado, Fentanest[®] pode ser misturado ao cloreto de sódio ou glicose para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após a preparação.

Posologia

50 mcg = 0,05 mg = 1 mL

A dose deve ser individualizada.

Alguns dos fatores que devem ser considerados na determinação adequada da posologia devem incluir a idade, peso corporal, estado físico, condição patológica concomitante, uso de outros fármacos, tipo de anestesia a ser utilizada e o procedimento cirúrgico envolvido.

1. Pré-medicação

50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados por via intramuscular 30 a 60 minutos antes da cirurgia.

2. Componente de anestesia geral

Dose baixa

2 mcg/kg (0,002 mg/kg) (0,04 mL/kg). Fentanest[®] em dose baixa é especialmente útil para procedimentos cirúrgicos com dor de baixa intensidade. Além da analgesia durante a cirurgia, Fentanest[®] pode também proporcionar alívio da dor no período pós-operatório imediato.

Manutenção

Raramente são necessárias doses adicionais de Fentanest[®] nestes procedimentos com dor de baixa intensidade.

Dose moderada

2 a 20 mcg/kg (0,002 a 0,02 mg/kg) (0,04 a 0,4 mL/kg). Quando a cirurgia é de maior duração e a intensidade da dor moderada, tornam-se necessárias doses mais altas. Com esta dose, além de analgesia adequada, se obtém uma abolição parcial do trauma cirúrgico. A depressão respiratória observada com estas doses torna necessária a utilização de respiração assistida ou controlada.

Manutenção

25 a 100 mcg/kg (0,025 a 0,1 mg) (0,5 a 2 mL) podem ser administrados por via intravenosa ou intramuscular quando movimentos ou alterações nos sinais vitais indiquem resposta reflexa ao trauma cirúrgico ou superficialização da analgesia.

Dose elevada

20 a 50 mcg/kg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg). Durante a cirurgia cardíaca e certos procedimentos ortopédicos e neurocirúrgicos em que a cirurgia é mais prolongada, e, na opinião do anestesista, a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico pode prejudicar o estado geral do paciente, recomendando-se doses de 20 a 50 mcg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1mL/kg) com protóxido de nitrogênio e oxigênio. Tais doses têm demonstrado atenuar a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, definida pelo aumento dos níveis circulantes de hormônio do crescimento, catecolaminas, hormônio antidiurético e prolactina.

Quando doses dentro desses limites são usadas durante a cirurgia, é necessária ventilação pós-operatória em virtude de depressão respiratória prolongada.

O principal objetivo dessa técnica será produzir "anestesia livre do trauma cirúrgico".

Manutenção

As doses de manutenção podem variar de um mínimo de 25 mcg (0,025 mg) (0,5 mL) até metade da dose utilizada inicialmente, dependendo das alterações dos sinais vitais que indiquem trauma cirúrgico e superficialização da analgesia. Porém, a dose de manutenção deverá ser individualizada, principalmente se o tempo estimado para o término da cirurgia é curto.

3. Como anestésico geral

Quando a atenuação da resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico é especialmente importante, doses de 50 a 100 mcg/kg (0,05 a 0,1 mg/kg) (1 a 2 mL/kg) podem ser administradas com oxigênio e um relaxante muscular. Esta técnica tem demonstrado proporcionar anestesia sem o uso de agentes anestésicos adicionais. Tal técnica tem sido utilizada para cirurgia cardíaca a céu aberto e outras cirurgias de longa duração em pacientes nos quais está indicada uma proteção do miocárdio ao excesso de consumo de oxigênio. Esta técnica está indicada também para certas cirurgias neurológicas e ortopédicas difíceis. Com certas doses, tornam-se necessários ventilação pós-operatória, bem como pessoal e equipamentos adequados para seu controle.

4. Anestesia regional

Administração epidural

1,5 mcg/kg podem ser administrados por esta via. Quando se necessita de uma complementação da anestesia regional, doses de 50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados por via IM ou intravenosa lenta.

5. No pós-operatório (sala de recuperação)

50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados para o controle da dor, por via intramuscular. A dose pode ser repetida após 1 a 2 horas, se necessário. Quando se opta pela via epidural, deve-se administrar 100 mcg (0,1 mg ou 2 mL). Essa quantidade de 2 mL deve ser diluída em 8 mL de solução salina a 0,9% resultando em uma concentração final de 10 mcg/mL. Doses adicionais podem ser aplicadas se houver evidências de diminuição do grau de analgesia.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Para indução e manutenção em crianças de 2 a 12 anos de idade, recomenda-se uma dose reduzida de 20 a 30 mcg (0,02 a 0,03 mg) (0,4 a 0,6 mL) cada 10 a 12 kg de peso corporal.

Pacientes idosos e debilitados

Assim como com o uso de outros opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (> 65 anos de idade) e em pacientes debilitados. Deve-se levar em consideração o efeito da dose inicial para a determinação de doses suplementares.

Pacientes obesos

Em pacientes obesos, há um risco de superdose se a dose for calculada com base no peso corporal. A dose em pacientes obesos deve ser calculada com base na massa magra estimada ao invés de somente no peso corporal.

Insuficiência renal

Deve-se considerar uma redução na dose de Fentanest® em pacientes com insuficiência renal e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de toxicidade de fentanila (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

Modo de usar



9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, as reações adversas serão apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de citrato de fentanila com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com citrato de fentanila não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança do citrato de fentanila foi avaliada em 376 indivíduos que participaram de 20 estudos clínicos que avaliaram o citrato de fentanila utilizado como anestésico. Esses indivíduos tomaram, no mínimo, uma dose do citrato de fentanila e forneceram dados de segurança. As reações adversas, conforme identificadas pelo investigador, relatadas em $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com citrato de fentanila nesses estudos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com citrato de fentanila em 20 estudos clínicos de citrato de fentanila

| Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa | citrato de fentanila (n=376) % |
|---|--------------------------------------|
| Distúrbios do Sistema Nervoso | |
| Sedação | 5,3 |
| Tontura | 3,7 |
| Discinesia | 3,2 |
| Distúrbios Oculares | |
| Distúrbios visuais | 1,9 |
| Distúrbios Cardíacos | |
| Bradycardia | 6,1 |
| Taquicardia | 4,0 |
| Arritmia | 2,9 |
| Distúrbios Vasculares | |
| Hipotensão | 8,8 |
| Hipertensão | 8,8 |
| Dor na veia | 2,9 |
| Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais | |
| Apneia | 3,5 |
| Broncoespasmo | 1,3 |
| Laringoespasmo | 1,3 |
| Distúrbios Gastrointestinais | |
| Náusea | 26,1 |
| Vômitos | 18,6 |
| Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo | |

| | |
|---|------|
| Dermatite alérgica | 1,3 |
| Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo | |
| Rigidez muscular (que também pode envolver os músculos torácicos) | 10,4 |
| Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento | |
| Confusão pós-operatória | 1,9 |
| Complicação neurológica anestésica | 1,1 |

Outras reações adversas ocorridas em < 1% dos indivíduos tratados com citrato de fentanila nos 20 estudos clínicos são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com citrato de fentanila em 20 estudos clínicos de citrato de fentanila

| Classe de Sistema/Órgão |
|--|
| Reação Adversa |
| Transtornos Psiquiátricos |
| Humor eufórico |
| Distúrbios do Sistema Nervoso |
| Cefaleia |
| Distúrbios Vasculares |
| Flutuação da pressão arterial |
| Flebite |
| Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais |
| Soluços |
| Hiperventilação |
| Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração |
| Calafrios |
| Hipotermia |
| Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento |
| Agitação pós-operatória |
| Complicação do procedimento |
| Complicação das vias aéreas da anestesia |

Dados pós-comercialização

As reações adversas a medicamentos identificadas pela primeira vez durante a experiência pós-comercialização com o citrato de fentanila estão listadas a seguir. As frequências foram estimadas das taxas de relato espontâneo.

Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados):

Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática, urticária).

Distúrbios do Sistema Nervoso: convulsões, perda da consciência, mioclonia.

Distúrbios Cardíacos: parada cardíaca (vide “Advertências e precauções”).

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: depressão respiratória (vide “Advertências e precauções”).

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: prurido.

Quando um neuroléptico é utilizado com Fentanest®, as seguintes reações adversas podem ser observadas: febre e/ou tremor, agitação, episódios de alucinação pós-operatórios e sintomas extrapiramidais (vide “Advertências e precauções”).

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

As manifestações de superdose de Fentanest[®] são uma extensão de sua ação farmacológica. Pode ocorrer depressão respiratória, que pode variar de bradipneia a apneia.

Tratamento

Se ocorrer hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio e a respiração deve ser assistida ou controlada, de acordo com o caso. Um antagonista opioide específico deve ser adequadamente usado para controlar a depressão respiratória. Esta medida não exclui o uso de outras medidas imediatas de controle. A depressão respiratória provocada pelo Fentanest[®] pode ser mais prolongada do que a duração do efeito antagonista opioide empregado.

Doses adicionais posteriores podem ser, portanto, necessárias.

Deve ser mantida uma via aérea livre, se necessário, por meio de cânula intratraqueal.

Se houver associação de depressão respiratória com rigidez muscular pode ser necessário o uso de um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração controlada ou assistida.

O paciente deve ser observado cuidadosamente; a temperatura corporal e a reposição de líquidos devem ser mantidas de forma adequada. Se a hipotensão é acentuada e persistente deve ser levada em conta a possibilidade de hipovolemia que deve ser corrigida com a administração parenteral de soluções adequadas. Deve estar disponível um antagonista específico, como o cloridrato de naloxona, para controle da depressão respiratória.

Enfim, devem ser tomadas todas as medidas gerais que se façam necessárias.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg.MS n° 1.0298.0081

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP n° 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo/SP

CNPJ: 44.734.671/0008-28

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



R_0081_07

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 |
| 11/09/2024 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | Atendimento ao Ofício 1090598/24-7 | ----- | I - Identificação do Medicamento 1. Para que este medicamento é indicado? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 1. Indicações 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP X2ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 26/03/2021 | 1160970/21-2 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 9. Reações Adversas | VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP X2ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 10/08/2020 | 2650459/20-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP X2ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 03/06/2020 | 1758889/20-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC | ----- | ----- | ----- | ----- | I - Identificação do Medicamento Inclusão de apresentação comercializada | VP | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP X2ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|-------|-------|-------|-------|---|----------|--|
| 17/04/2019 | 0348388/19-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>1 - Identificação do Medicamento 2. Como este medicamento é funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 12/03/2019 | 0219632/19-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>2. Como este medicamento é funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 04/09/2018 | 0863829/18-2 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>1 - Identificação do Medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------|--|----------|--|
| 28/03/2018 | 0242159/18-3 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>Separação da bula na apresentação de ampola e frasco ampola.</p> <p>Identificação</p> <p>1. Para que este medicamento é indicado?</p> <p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>4. Contra-indicações</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 10/07/2017 | 1415682/17-2 | 10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade | ----- | ----- | ----- | ----- | Identificação do medicamento. | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 10/07/2017 | 1415136/17-7 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | Identificação do medicamento. | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 27/06/2017 | 1296949/17-4 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/09/2015 | 0781915/15-3 | Alteração de local de fabricação | 12/06/2017 | <p>Identificação do medicamento</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>Dizeres legais</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| | | | 22/09/2015 | 0844777/15-2 | Alteração moderada de excipiente | 12/06/2017 | | | |
| 02/03/2017 | 0339558/17-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | Identificação do medicamento. | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 24/02/2017 | 0312791/17-5 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/10/2016 | 2366357/16-3 | 10223 - SIMILAR – Inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril | 02/01/2017 | <p>Identificação do medicamento.</p> <p>VP</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>VPS</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|-------|-------|-------|-------|--|----------|--|
| 23/09/2015 | 0849010/15-4 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>VP</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>VPS</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 15/04/2015 | 0327640/15-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> | VP | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 24/10/2014 | 0958399/14-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>1. Para que este medicamento é indicado?</p> <p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> | VP | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |
| 03/07/2014 | 0529202/14-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Fentanil (Janssen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 19/05/2014. | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP X5ML 0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP EST X2ML |

FENTANEST[®]
citrate de fentanila

Solução injetável
0,0785 mg/mL
(equivalente a 0,05mg de fentanila)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanest®
citrato de fentanila

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 0,0785 mg/mL.

Com conservante

Caixa com 25 frascos-ampola de 10mL.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO:

USO INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

citrato de fentanila.....0,0785 mg

(equivalente a 0,05mg de fentanila)

veículo estéril q.s.p.1 mL

Veículo: ácido cítrico monohidratado, metilparabeno, propilparabeno, citrato de sódio di-hidratado, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fentanest® é indicado:

- para analgesia de curta duração durante o período anestésico (pré-medicação, indução e manutenção) ou quando necessário no período pós-operatório imediato (sala de recuperação).
- para uso como componente analgésico da anestesia geral e suplemento da anestesia regional.
- para administração conjunta com neuroleptico na pré-medicação, na indução e como componente de manutenção em anestesia geral e regional.
- para uso como agente anestésico único com oxigênio em determinados pacientes de alto risco, como os submetidos a cirurgia cardíaca ou certos procedimentos neurológicos e ortopédicos difíceis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo prospectivo, duplo-cego e cruzado, comparando a administração peridural e intravenosa (IV) de fentanil em 16 pacientes nas primeiras 12 h após a cirurgia de baixo abdômen ou extremidade inferior. Para permitir a comparação direta dessas duas rotas de administração, utilizou-se analgesia controlada pelo paciente para que os pacientes pudessem auto-titular sua analgesia. Os pacientes foram randomizados para receber fentanil inicialmente por um cateter peridural (grupo A, n = 8) ou IV (grupo B, n = 8) durante 6 h, após o que foram cruzados para a rota alternativa por meio de uma torneira ocultas de três vias. O grau de analgesia foi avaliado subjetivamente por uma escala analógica visual e por um observador avaliando o conforto e a sedação do paciente. A dose cumulativa de fentanil foi registrada e as concentrações plasmáticas de fentanil foram medidas. O início da analgesia e o aumento das concentrações plasmáticas de fentanil foram mais rápidos com fentanil intravenoso. Após 60 minutos, analgesia (escala analógica visual 2-4 cm) ou concentrações plasmáticas fentanil (0.3-0.7 ng / mL) não diferiram entre as duas vias de administração. Também não houve diferenças significativas na dosagem cumulativa de fentanil em cada grupo (epidural vs IV) ou entre os grupos. Os efeitos analgésicos do fentanil peridural aparecem em grande parte mediados pela absorção sistêmica. O fentanil intravenoso atinge um grau similar de analgesia e um início de efeito mais rápido sem a necessidade de cateterismo peridural.

Glass PS, Estok P, Ginsberg B, Goldberg JS, Sladen RN. Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg.* 1992 Mar;74(3):345-51.

Estudo coorte retrospectivo, comparou-se o efetivo alívio da dor pós-operatória e a segurança da infusão contínua intravenosa de fentanil e morfina em pacientes submetidas a cirurgia ginecológica. Pacientes ASA I e II (n = 60),

receberam analgesia pós-operatória intravenosa total durante 24 h com infusão contínua de fentanil ou morfina em doses comparáveis (38 pacientes receberam 0,3 µg / kg / h de fentanil e 22 receberam 0,02 mg / kg / h de morfina). O desfecho primário foi a necessidade de terapia de resgate analgésico durante o pós-operatório, avaliada por uma enfermeira experiente, cega ao desenho do estudo, enquanto o tempo para a recuperação da função intestinal foi a principal medida de resultado de segurança. A escala analógica visual foi utilizada para avaliar a dor pós-operatória. O escore de sedação de *Ramsay*, o monitoramento multiparamétrico, a função intestinal e os efeitos adversos também foram registrados às 1, 6, 12, 18 e 24 h após o término da cirurgia. A análise de dados mostrou que quatro pacientes (10%) no grupo de fentanil versus oito pacientes (36%) no grupo de morfina necessitaram de analgesia de resgate [OR não ajustado para fentanil 0,2 (0,05-0,80); p = 0,02]. Pacientes tratados com fentanil apresentaram recuperação gastrointestinal mais rápida [1 (1-2) vs 3 (2,7-4) dias; p <0,001] e um período de permanência hospitalar mais curto [4 (3-5) vs 5,5 (5-7,2) dias; p <0,001]. O tratamento de pacientes de baixo risco submetidas à cirurgia ginecológica, que utilizaram infusão intravenosa contínua de fentanil ou morfina para o alívio da dor pós-operatória, se mostrou eficaz. Nesta coorte, o tratamento com fentanil foi associado com menor necessidade de analgésicos de resgate, recuperação da função intestinal mais rápida e menor tempo de permanência hospitalar.

Russo A, Grieco DL, Bevilacqua F, Anzellotti GM, Scarano A, Scambia G, Costantini B, Marana E. Continuous intravenous analgesia with fentanyl or morphine after gynecological surgery: a cohort study. *J Anesth.* 2017 Feb;31(1):51-57.

A miringotomia bilateral (BMT) com inserção de tubo de equalização da pressão dos dois lados do tímpano (também tem função de drenagem de fluídos e ventilação) é a cirurgia mais comum em crianças. Buscou-se avaliar as associações entre regimes anestésicos que incluíram terapia analgésica de agente único (fentanil ou ceterolaco) ou de agente duplo (fentanil e ceterolaco). Como desfecho primário se avaliou os escores de dor na sala de recuperação pós anestésica (SRPA) e os resultados secundários avaliaram administração de analgésicos de resgate hospitalar, tempo de recuperação e incidência de emese. Neste coorte retrospectivo de 3669 crianças com idade entre 6 meses a < 7 anos submetidas a BMT e que receberam fentanil intraoperatório e / ou ceterolaco. O tratamento anestésico de rotina incluiu midazolam oral pré-operatório, anestesia geral através de uma máscara mantida com sevoflurano e N₂O ou ar com O₂ e administração de analgésico intramuscular. A combinação de fentanil / ceterolaco intramuscular foi significativamente associada à analgesia superior na SRPA e à necessidade reduzida de analgésico de resgate (oxicodona) sem aumentos clinicamente significativos no tempo de recuperação ou na incidência de emese. Combinação de fentanil a 1,5 a 2 µg / kg e 1 mg / kg de ceterolaco foi associada a ótimos resultados.

Stricker PA, Muhly WT, Jantzen EC, Li Y, Jawad AF, Long AS, Polansky M, Cook-Sather SD. Intramuscular Fentanyl and Ketorolac Associated with Superior Pain Control After Pediatric Bilateral Myringotomy and Tube Placement Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesth Analg.* 2017 Jan;124(1):245-253.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Fentanest[®] é um analgésico opioide potente.

Fentanest[®] é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o receptor µ-opioide. Fentanest[®] pode ser usado como um analgésico complementar na anestesia geral ou como anestésico isolado. Fentanest[®] preserva a estabilidade cardíaca e inibe alterações hormonais relacionadas ao estresse com altas doses.

A dose de 100 mcg (2,0 mL) é aproximadamente equivalente em atividade analgésica a 10 mg de morfina. O início de ação é rápido. Entretanto, o efeito depressor respiratório e analgésico máximos podem não ser observados por alguns minutos. A duração de ação comum do efeito analgésico é de aproximadamente 30 minutos após dose única intravenosa (IV) de até 100 mcg. A profundidade da analgesia está relacionada à dose e pode ser ajustada de acordo com o nível da dor do procedimento cirúrgico.

Assim como outros analgésicos opioides, dependendo da dose e da velocidade de administração, Fentanest[®] pode causar rigidez muscular, bem como euforia, miose e bradicardia.

Testes de histamina e de pápulas na pele indicaram que a liberação de histamina clinicamente significativa é rara com o uso de citrato de fentanila.

Todas as ações de Fentanest[®] são revertidas por um antagonista opioide específico.

Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após injeção intravenosa, as concentrações plasmáticas de citrato de fentanila diminuem rapidamente, com meias-vidas de distribuição sequencial de cerca de 1 minuto e 18 minutos e uma meia-vida de eliminação terminal de 475 minutos.

Citrato de fentanila possui um V_c (volume de distribuição do compartimento central) de 13 L, e um V_{dss} total (volume de distribuição no estado de equilíbrio) de 339 L. A ligação de proteína plasmática ao citrato de fentanila é cerca de 84%.

Metabolismo

Citrato de fentanila é rapidamente metabolizado, principalmente no fígado pelo CYP3A4. O principal metabólito é a norfentanila.

A depuração de citrato de fentanila é de 574 mL/min.

Eliminação

Aproximadamente 75% da dose administrada é excretada na urina em 24 horas, e apenas 10% da dose eliminada na urina está presente como fármaco inalterado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fentanest[®] é contraindicado em pacientes com intolerância a qualquer um de seus componentes ou a outros opioides.

A apresentação em frasco-ampola (com conservante) não deve ser utilizada no neuroeixo (vias intratecal e epidural).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Condições especiais de administração

O uso de opioides injetáveis em bolus deve ser evitado em pacientes com comprometimento intracerebral; em tais pacientes a diminuição transitória na pressão arterial média tem sido esporadicamente acompanhada por uma redução de curta duração na pressão de perfusão cerebral.

Fentanest[®] deve ser administrado com cautela, particularmente em pacientes com maior risco de depressão respiratória como aqueles em estado de coma por trauma craniano ou tumor cerebral. Nestes pacientes, a redução transitória da pressão arterial média tem sido, ocasionalmente, acompanhada por uma redução breve na pressão de perfusão cerebral.

Pacientes em terapia crônica com opioides ou com história de abusos de opioides podem necessitar de doses maiores de Fentanest[®].

A dose de Fentanest[®] deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. Fentanest[®] é recomendado para o uso em anestesiologia, não devendo ser empregado a não ser em centros cirúrgicos equipados com aparelhagem adequada e com antídotos indicados.

Opioides devem ser titulados com cuidado em pacientes que apresentarem qualquer uma das seguintes condições: doença pulmonar, capacidade respiratória reduzida, insuficiência hepática ou renal, hipotireoidismo não controlado e alcoolismo. Tais pacientes também necessitam de monitoramento pós-operatório prolongado.

Fentanest[®] deve ser usado com cautela nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras patologias que diminuem a capacidade respiratória. Durante a anestesia, isso pode ser solucionado por meio de respiração assistida ou controlada.

Deve-se levar em consideração que a depressão respiratória provocada pelo Fentanest[®] pode ser mais prolongada do que a duração do efeito do antagonista opioide empregado, devendo-se, portanto, manter cuidado médico adequado.

Quando aplicado na técnica de neuroleptoanalgesia, associado ao droperidol, e eventualmente complementado pelo óxido nitroso (N_2O), curarizantes ou outros agentes, é desaconselhável a administração simultânea de outros neurolépticos ou analgésicos morfínicos. Quando utilizado no trabalho de parto com feto vivo, existe a possibilidade de atravessar a barreira placentária e causar depressão do centro respiratório do feto, razão pela qual seu uso deve ser feito com cautela, por anestesistas com experiência nessa técnica. Não se deve ultrapassar a dose recomendada a fim de evitar possível depressão respiratória e hipertonia muscular. Tem sido relatada a possibilidade de que o óxido nitroso (N_2O) provoque depressão cardiovascular, quando administrado com altas doses de Fentanest[®].

Quando usado como suplemento da anestesia regional, o anestesista deve ter em mente que esse tipo de anestesia pode provocar depressão respiratória por bloqueio dos nervos intercostais, depressão essa que pode ser potencializada pelo Fentanest[®] utilizado em associação com tranquilizante como o droperidol. Quando tal combinação é usada, há uma incidência maior de hipotensão que deve ser controlada com medidas adequadas, incluindo, se necessário, o uso de agentes pressores que não sejam a adrenalina.

Depressão respiratória

Assim como com outros opioides potentes, depressão respiratória está relacionada à dose e pode ser revertida pelo uso de um antagonista opioide específico, contudo, doses adicionais podem ser necessárias, uma vez que a depressão respiratória pode ser mais duradoura que a ação do antagonista opioide. A analgesia profunda está acompanhada por depressão respiratória marcante, que pode persistir ou recorrer durante o período pós-operatório. Portanto, os pacientes sob efeito de Fentanest[®] devem receber acompanhamento médico adequado, devendo-se contar com equipamento para

ressuscitação e antagonista opioide à disposição. A hiperventilação durante a anestesia pode alterar a resposta do paciente ao dióxido de carbono, afetando, então, a respiração no período pós-operatório.

No período pós-operatório, quando houver necessidade de analgésicos com atividade opioide, deve-se ter em mente a dose total de Fentanest[®] já administrada. Como o efeito depressor respiratório de Fentanest[®] pode se prolongar além da duração de seu efeito analgésico, as doses de analgésicos opioides devem ser reduzidas a 1/4 ou 1/3 das habitualmente recomendadas.

Risco de uso concomitante de depressores do sistema nervoso central (SNC), especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados

O uso concomitante de Fentanest[®] e depressores do SNC, especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados em pacientes com respiração espontânea, pode aumentar o risco de sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Se for tomada a decisão de administrar Fentanest[®] concomitantemente com um depressor do SNC, especialmente um benzodiazepínico ou medicamento relacionado, deve ser administrada a menor dose eficaz de ambos os medicamentos, durante o período mais curto de utilização concomitante. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação profunda. Portanto, é altamente recomendável informar os pacientes e seus cuidadores para que estejam cientes desses sintomas (vide "Interações Medicamentosas").

Dependência de drogas e potencial para abuso

Tolerância, dependência física e dependência psicológica podem se desenvolver com a administração repetida de opioides. Os riscos aumentam em pacientes com histórico pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doença mental (por exemplo, depressão grave). Portanto, é possível que uma dose maior de Fentanest[®] seja necessária para produzir o mesmo resultado.

Dependência física pode resultar em sintomas agudos de abstinência após descontinuação abrupta ou redução significativa na dosagem de opioides.

O uso abusivo de fentanila pode ocorrer de forma semelhante a outros agonistas opioides. O abuso ou uso indevido intencional de Fentanest[®] pode resultar em superdosagem e/ou morte. Mesmo pessoas sob risco aumentado de abuso de opiáceos podem ser adequadamente tratadas com Fentanest[®].

Síndrome de abstinência neonatal

Caso mulheres utilizem opioides cronicamente durante a gravidez, há risco de seus bebês recém-nascidos apresentarem a síndrome de abstinência neonatal (vide "Gravidez (Categoria C)").

Rigidez muscular

Fentanest[®] pode causar rigidez muscular, comprometendo particularmente os músculos torácicos e, durante a indução da anestesia, pode também atingir os movimentos musculares esqueléticos de vários grupos nas extremidades, pescoço e globo ocular. Estes efeitos estão relacionados com a dose e a velocidade de injeção e a incidência pode ser evitada através das seguintes medidas: injeção IV lenta (geralmente suficiente para doses menores), uso de benzodiazepínicos na pré-medicação ou uso de relaxantes neuromusculares.

Podem ocorrer movimentos mioclônicos não epiléticos.

Uma vez instalada a rigidez muscular, a respiração, contudo, deverá ser assistida ou controlada. Deve-se ter em mente que o emprego dos agentes bloqueadores neuromusculares deve ser compatível com o estado cardiovascular do paciente.

Fentanest[®] pode também originar outros sinais e sintomas característicos dos analgésicos opioides, incluindo euforia, miose, bradicardia e broncoconstrição.

Doença cardíaca

Bradicardia e possivelmente parada cardíaca podem ocorrer se o paciente recebeu uma quantidade insuficiente de anticolinérgico ou quando Fentanest[®] é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.

Fentanest[®] pode provocar bradicardia, que embora seja revertida pela atropina, implica o seu uso com cautela em pacientes portadores de bradiarritmia.

Opioides podem induzir hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos; portanto, devem ser tomadas medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável.

Síndrome serotoninérgica

Recomenda-se cautela quando Fentanest[®] for coadministrado com outros medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial de ameaça à vida pode ocorrer com o uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSNs), e com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina [incluindo inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)]. Isso pode ocorrer com a dose recomendada.

A síndrome serotoninérgica pode incluir mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por exemplo, hiper-reflexia, falta de coordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrintestinais (por exemplo, náusea, vômito, diarreia).

Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, deve-se considerar uma rápida interrupção de Fentanest®.

Hiperalgisia induzida por opioide

Hiperalgisia induzida por opioide (HIO) é uma resposta paradoxal a um opioide, particularmente com altas doses ou uso crônico, na qual há aumento na percepção da dor apesar de exposição estável ou crescente ao opioide.

Difere da tolerância, na qual são necessárias doses mais altas de opioide para obter o mesmo efeito analgésico ou tratar a dor recorrente. A HIO pode se manifestar como níveis aumentados de dor, dor mais generalizada (isto é, menos localizada) ou dor a estímulos comuns (isto é, não dolorosos) (alodinia) sem evidência de progressão da doença. Quando houver suspeita de HIO, a dose de opioide deve ser diminuída ou reduzida gradativamente, se possível.

Este medicamento pode causar doping.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes só poderão dirigir e operar máquinas se um tempo suficiente tiver transcorrido após a administração de Fentanest® (pelo menos 24 horas).

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Populações especiais

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Assim como para os demais opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (> 65 anos de idade) e em pacientes debilitados.

Ainda não se estabeleceu a segurança de Fentanest® em criança abaixo de 2 anos de idade.

Em pacientes obesos, existe um risco de sobredose se a dose for calculada com base no peso corporal. Os pacientes obesos devem receber a dose com base na massa corporal magra estimada e não apenas no peso corporal.

Em pacientes com insuficiência renal, deve ser considerada uma dose reduzida de Fentanest® e estes pacientes devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade por fentanila.

Pacientes pediátricos

A taxa de ligação a proteínas plasmáticas da fentanila em recém-nascidos é de aproximadamente 62%, que é mais baixa do que em adultos. A depuração e o volume de distribuição são mais altos em bebês e crianças. Isso pode resultar em aumento da dose necessária de fentanila.

Insuficiência renal

Dados obtidos de um estudo administrando fentanila por via intravenosa em pacientes que foram submetidos a transplante de rim sugerem que a depuração de fentanila pode ser reduzida nesta população de pacientes. Se pacientes com insuficiência renal receberem Fentanest®, eles devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de toxicidade por fentanila e a dose deve ser reduzida, se necessário.

Pacientes adultos com queimaduras

Um aumento da depuração de até 44%, junto com um volume de distribuição maior, resulta em menores concentrações plasmáticas da fentanila. Isso pode exigir aumento da dose da fentanila.

Pacientes obesos

Um aumento na depuração de fentanila é observado com o aumento do peso corporal. Em pacientes com um IMC > 30, a depuração de fentanila aumenta aproximadamente em 10% a cada aumento de 10 kg de massa livre de gordura (massa magra).

Informações pré-clínicas

Citrato de fentanila apresenta uma ampla margem de segurança. Em ratos, a proporção LD₅₀/ED₅₀ para o nível mais baixo de analgesia é 281,8 em comparação com 69,5 e 4,8 para morfina e petidina, respectivamente.

Gravidez (Categoria C)

Não existem dados adequados para o uso de citrato de fentanila em mulheres grávidas. O citrato de fentanila pode cruzar a placenta no início da gravidez. Os estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido.

O uso crônico de um opioide durante a gravidez pode causar dependência da droga no neonato, levando à síndrome de abstinência neonatal.

A administração IV ou IM durante o parto (incluindo cesárea) não é recomendada, pois o citrato de fentanila atravessa a placenta e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. Se Fentanest[®] for administrado, deve-se ter imediatamente disponível um equipamento de ventilação assistida para a mãe e para a criança, se necessário. Um antagonista opioide deve estar sempre disponível para a criança.

Lactação

Citrato de fentanila é excretado no leite materno; portanto, a amamentação ou o uso do leite materno não é recomendável por um período de 24 horas após a administração de Fentanest[®]. O risco/benefício da amamentação após a administração de Fentanest[®] deve ser considerado.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de fentanila sobre a fertilidade de homens e mulheres.

Em estudos em animais, alguns testes em ratos demonstraram redução da fertilidade em fêmeas nas doses tóxicas maternas. (vide “Informações pré-clínicas”).

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

Carcinogenicidade e mutagenicidade

A fentanila in vitro mostrou, tal como outros analgésicos opioides, efeitos mutagênicos em um estudo de cultura de células de mamíferos, apenas para concentrações citotóxicas e juntamente com a ativação metabólica. A fentanila não mostrou evidência de mutagenicidade in vivo quando testada em estudos com roedores e estudos bacterianos. Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos realizado com ratos, a fentanila não se associou a maior incidência de tumores com doses subcutâneas de até 33 mcg/kg/dia em machos ou 100 mcg/kg/dia em fêmeas, que foram as doses máximas toleradas para machos e fêmeas.

Toxicologia reprodutiva

Fertilidade

Alguns testes em ratas mostraram redução de fertilidade assim como mortalidade de embriões. Estes achados foram relacionados à toxicidade materna e não a um efeito direto do medicamento no embrião em desenvolvimento. Não houve evidência de efeitos teratogênicos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos outros medicamentos sobre Fentanest[®]

Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)

Medicamentos tais como barbitúricos, benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, neurolépticos, anestésicos gerais e outros depressores do SNC não-seletivos (por exemplo, o álcool) podem potencializar a depressão respiratória dos opioides. Quando os pacientes receberem esses depressores do SNC, a dose de Fentanest[®] necessária pode ser menor do que a usual. O uso concomitante com Fentanest[®] em pacientes com respiração espontânea pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte (vide “Advertências e Precauções”).

Inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

A fentanila, um fármaco de alta depuração, é rápida e extensivamente metabolizada principalmente pela CYP3A4. Quando Fentanest[®] é usado, a utilização concomitante de um inibidor da CYP3A4 pode resultar em uma diminuição da depuração de fentanila. Com a administração de uma dose única de Fentanest[®] pode-se prolongar o período de risco

para depressão respiratória, o que pode exigir cuidados especiais do paciente e observação mais prolongada. Com a administração de doses múltiplas de Fentanest[®] o risco de depressão respiratória aguda e/ou retardada pode estar aumentado, podendo ser necessária uma redução da dose de Fentanest[®] para evitar o acúmulo de fentanila. O ritonavir oral (um inibidor potente da CYP3A4) reduziu em dois terços a depuração de uma dose única de citrato de fentanila por via intravenosa, embora as concentrações plasmáticas máximas de fentanila não fossem afetadas. Contudo, o itraconazol (outro inibidor potente da CYP3A4) 200 mg/dia, administrado por via oral durante 4 dias, não apresentou efeito significativo na farmacocinética de dose única de citrato de fentanila por via intravenosa. A administração concomitante de outros inibidores potentes ou menos potentes da CYP3A4, tais como voriconazol ou fluconazol, e Fentanest[®] pode também resultar em uma exposição aumentada e/ou prolongada da fentanila.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

Geralmente é recomendado descontinuar os IMAOs duas semanas antes de qualquer procedimento cirúrgico ou anestésico. No entanto, vários relatos descrevem o uso sem intercorrências de citrato de fentanila durante procedimentos cirúrgicos ou anestésicos em pacientes em uso de IMAOs.

Medicamentos serotoninérgicos

A coadministração de fentanila com um agente serotoninérgico, como um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS), um inibidor da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição com potencial de ameaça à vida.

Interação com neurolépticos

Se Fentanest[®] for administrado com um neuroléptico, o médico deve estar familiarizado com as propriedades específicas de cada fármaco, particularmente a diferença na duração da ação. Quando tal combinação for utilizada, existe uma maior incidência de hipotensão. Os neurolépticos podem induzir o aparecimento de sintomas extrapiramidais que podem ser controlados por agentes antiparkinsonianos.

Efeito do Fentanest[®] sobre outros medicamentos

Após a administração do Fentanest[®], a dose dos outros medicamentos depressores do SNC deve ser reduzida. Isto é particularmente importante após uma cirurgia, pois a analgesia profunda é acompanhada por uma depressão respiratória acentuada, que pode persistir ou reaparecer no pós-operatório. A administração de um depressor do SNC, tal como benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, durante este período, pode aumentar desproporcionalmente o risco de depressão respiratória (vide “Advertências e Precauções”).

A depuração plasmática total e o volume de distribuição do etomidato são reduzidos por um fator de 2 a 3 sem alteração da meia-vida quando administrado com fentanila. A administração simultânea de Fentanest[®] e midazolam intravenoso resulta em aumento da meia-vida plasmática terminal e redução da depuração plasmática do midazolam. Quando esses medicamentos são administrados concomitantemente ao Fentanest[®], pode ser necessário reduzir a sua dose.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

Este medicamento deve ser armazenado em sua embalagem original até o momento do uso.

O prazo de validade é de 36 meses para a solução injetável em frasco âmbar.

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

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

A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos (fluorouracil, pantoprazol sódico, pentobarbital sódico, azitromicina, fenitoína sódica, sulfametoxazol+trimetoprima, cefapirina, gemtuzumab, hidroxocobalamina) devido à incompatibilidade.

Se desejado, Fentanest[®] pode ser misturado ao cloreto de sódio 0,9% (nas concentrações de 0,02mg/mL e 0,01mg/mL) ou glicose 5% (nas concentrações de 0,01mg/mL e 0,04mg/mL) para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após preparação.

Características do medicamento: solução límpida, incolor, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Fentanest[®] é uma solução límpida, incolor, contendo citrato de fentanila equivalente a 0,05mg/mL de fentanila, para uso intravenoso e intramuscular.

Informações importantes de posologia e modo de usar.

Este medicamento deve ser administrado somente por profissionais treinados especialmente para a administração de anestésicos intravenosos e o manejo de eventos respiratórios adversos ocasionados por opioides.

- Certifique-se que um antagonista de opioides, equipamento de ressuscitação, intubação e oxigênio estejam prontamente acessíveis;
- Individualizar a dose com base em fatores como idade, peso corporal, estado físico, subjacente condição patológica, uso de outras drogas, tipo de anestesia a ser utilizada e cirurgia/procedimento envolvido;
- Monitorar os sinais vitais rotineiramente.

Tal como acontece com outros opioides potentes, o efeito depressivo respiratório do citrato de fentanila pode persistir mais do que o efeito analgésico medido. A dose total de todos os agonistas opioides administrados deve ser considerada antes de se prescrever analgésicos opioides durante a recuperação da anestesia.

Se a injeção de citrato de fentanila for administrada com um depressor do SNC, familiarize-se com as propriedades de cada droga, particularmente a duração de ação de cada medicamento. Além disso, quando essa combinação é utilizada, fluidos e outras medidas de manejo da hipotensão devem estar disponíveis. Inspeção produtos farmacêuticos parenterais visualmente para detectar partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Incompatibilidade

A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos (fluorouracil, pantoprazol sódico, pentobarbital sódico, azitromicina, fenitoína sódica, sulfametoxazol+trimetoprima, cefapirina, gemtuzumab, hidroxocobalamina) devido à incompatibilidade.

Se desejado, Fentanest[®] pode ser misturado ao cloreto de sódio 0,9% (nas concentrações de 0,02mg/mL e 0,01mg/mL) ou glicose 5% (nas concentrações de 0,01mg/mL e 0,04mg/mL) para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após a preparação.

Posologia

50 mcg = 0,05 mg = 1 mL

A dose deve ser individualizada.

Alguns dos fatores que devem ser considerados na determinação adequada da posologia devem incluir a idade, peso corporal, estado físico, condição patológica concomitante, uso de outros fármacos, tipo de anestesia a ser utilizada e o procedimento cirúrgico envolvido.

1. Pré-medicação

50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados por via intramuscular 30 a 60 minutos antes da cirurgia.

2. Componente de anestesia geral

Dose baixa

2 mcg/kg (0,002 mg/kg) (0,04 mL/kg). Fentanest[®] em dose baixa é especialmente útil para procedimentos cirúrgicos com dor de baixa intensidade. Além da analgesia durante a cirurgia, Fentanest[®] pode também proporcionar alívio da dor no período pós-operatório imediato.

Manutenção

Raramente são necessárias doses adicionais de Fentanest[®] nestes procedimentos com dor de baixa intensidade.

Dose moderada

2 a 20 mcg/kg (0,002 a 0,02 mg/kg) (0,04 a 0,4 mL/kg). Quando a cirurgia é de maior duração e a intensidade da dor moderada, tornam-se necessárias doses mais altas. Com esta dose, além de analgesia adequada, se obtém uma abolição

parcial do trauma cirúrgico. A depressão respiratória observada com estas doses torna necessária a utilização de respiração assistida ou controlada.

Manutenção

25 a 100 mcg/kg (0,025 a 0,1 mg) (0,5 a 2 mL) podem ser administrados por via intravenosa ou intramuscular quando movimentos ou alterações nos sinais vitais indiquem resposta reflexa ao trauma cirúrgico ou superficialização da analgesia.

Dose elevada

20 a 50 mcg/kg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg). Durante a cirurgia cardíaca e certos procedimentos ortopédicos e neurocirúrgicos em que a cirurgia é mais prolongada, e, na opinião do anestesista, a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico pode prejudicar o estado geral do paciente, recomendando-se doses de 20 a 50 mcg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg) com óxido nitroso (N₂O) e oxigênio. Tais doses têm demonstrado atenuar a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, definida pelo aumento dos níveis circulantes de hormônio do crescimento, catecolaminas, hormônio antidiurético e prolactina.

Quando doses dentro desses limites são usadas durante a cirurgia, é necessária ventilação pós-operatória em virtude de depressão respiratória prolongada.

O principal objetivo dessa técnica será produzir uma boa anestesia e analgesia.

Manutenção

As doses de manutenção podem variar de um mínimo de 25 mcg (0,025 mg) (0,5 mL) até metade da dose utilizada inicialmente, dependendo das alterações dos sinais vitais que indiquem trauma cirúrgico e superficialização da analgesia. Porém, a dose de manutenção deverá ser individualizada, principalmente se o tempo estimado para o término da cirurgia é curto.

3. Como anestésico geral

Quando a atenuação da resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico é especialmente importante, doses de 50 a 100 mcg/kg (0,05 a 0,1 mg/kg) (1 a 2 mL/kg) podem ser administradas com oxigênio e um relaxante muscular. Esta técnica tem demonstrado proporcionar anestesia sem o uso de agentes anestésicos adicionais. Tal técnica tem sido utilizada para cirurgia cardíaca a céu aberto e outras cirurgias de longa duração em pacientes nos quais está indicada uma proteção do miocárdio ao excesso de consumo de oxigênio. Esta técnica está indicada também para certas cirurgias neurológicas e ortopédicas difíceis. Com certas doses, tornam-se necessários ventilação pós-operatória, bem como pessoal e equipamentos adequados para seu controle.

4. Anestesia regional

Quando se necessita de uma complementação da anestesia regional, doses de 50 a 100 mcg/kg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados por via IM ou intravenosa lenta.

5. No pós-operatório (sala de recuperação)

50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados para o controle da dor, por via intramuscular. A dose pode ser repetida após 1 a 2 horas, se necessário.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Para indução e manutenção em crianças de 2 a 12 anos de idade, recomenda-se uma dose reduzida de 20 a 30 mcg (0,02 a 0,03 mg) (0,4 a 0,6 mL) cada 10 a 12 kg de peso corporal.

Pacientes idosos e debilitados

Assim como com o uso de outros opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (> 65 anos de idade) e em pacientes debilitados. Deve-se levar em consideração o efeito da dose inicial para a determinação de doses suplementares.

Pacientes obesos

Em pacientes obesos, há um risco de superdose se a dose for calculada com base no peso corporal. A dose em pacientes obesos deve ser calculada com base na massa magra estimada ao invés de somente no peso corporal.

Insuficiência renal

Deve-se considerar uma redução na dose de Fentanest® em pacientes com insuficiência renal e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de toxicidade de fentanila.

Insuficiência hepática

Este medicamento deve ser administrado com cautela em pacientes com disfunções no fígado devido ao extenso metabolismo hepático. Devem-se reduzir as doses conforme necessidade e monitorar atentamente sinais de depressão respiratória, sedação e hipotensão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, as reações adversas serão apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de citrato de fentanila com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com citrato de fentanila não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança do citrato de fentanila foi avaliada em 376 indivíduos que participaram de 20 estudos clínicos que avaliaram o citrato de fentanila utilizado como anestésico. Esses indivíduos tomaram, no mínimo, uma dose do citrato de fentanila e forneceram dados de segurança. As reações adversas, conforme identificadas pelo investigador, relatadas em $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com citrato de fentanila nesses estudos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com citrato de fentanila em 20 estudos clínicos de citrato de fentanila

| Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa | citrato de fentanila (n=376) % |
|---|--|
| Distúrbios do Sistema Nervoso | |
| Sedação | 5,3 |
| Tontura | 3,7 |
| Discinesia | 3,2 |
| Distúrbios Oculares | |
| Distúrbios visuais | 1,9 |
| Distúrbios Cardíacos | |
| Bradycardia | 6,1 |
| Taquicardia | 4,0 |
| Arritmia | 2,9 |
| Distúrbios Vasculares | |
| Hipotensão | 8,8 |
| Hipertensão | 8,8 |
| Dor na veia | 2,9 |
| Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais | |
| Apneia | 3,5 |
| Broncoespasmo | 1,3 |
| Laringoespasmo | 1,3 |
| Distúrbios Gastrointestinais | |
| Náusea | 26,1 |
| Vômitos | 18,6 |
| Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo | |
| Dermatite alérgica | 1,3 |
| Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo | |
| Rigidez muscular (que também pode envolver os músculos torácicos) | 10,4 |
| Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento | |

| | |
|------------------------------------|-----|
| Confusão pós-operatória | 1,9 |
| Complicação neurológica anestésica | 1,1 |

Outras reações adversas ocorridas em < 1% dos indivíduos tratados com citrato de fentanila nos 20 estudos clínicos são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com citrato de fentanila em 20 estudos clínicos de citrato de fentanila

| Classe de Sistema/Órgão |
|--|
| Reação Adversa |
| Transtornos Psiquiátricos |
| Humor eufórico |
| Distúrbios do Sistema Nervoso |
| Cefaleia |
| Distúrbios Vasculares |
| Flutuação da pressão arterial |
| Flebite |
| Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais |
| Soluços |
| Hiperventilação |
| Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração |
| Calafrios |
| Hipotermia |
| Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento |
| Agitação pós-operatória |
| Complicação do procedimento |
| Complicação das vias aéreas da anestesia |

Experiência pós-comercialização de citrato de fentanila

As reações adversas a medicamentos identificadas pela primeira vez durante a experiência pós-comercialização com o citrato de fentanila estão listadas a seguir. As frequências foram estimadas das taxas de relato espontâneo.

Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados):

Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática, urticária).

Distúrbios do Sistema Nervoso: convulsões, perda da consciência, mioclonia.

Distúrbios Cardíacos: parada cardíaca.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: depressão respiratória.

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: prurido.

Quando um neuroléptico é utilizado com Fentanest[®], as seguintes reações adversas podem ser observadas: febre e/ou tremor, agitação, episódios de alucinação pós-operatórios e sintomas extrapiramidais.

Outras informações encontradas em banco de dados científicos:

Reações adversas ao medicamento estão apresentadas de acordo com o sistema de classe de órgãos, e listadas por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100, < 1/10); incomum (> 1/1.000, < 1/100); rara (> 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

| Sistema | Evento Adverso | Frequência |
|-----------|----------------|--------------|
| Oftálmico | Nistagmo | Desconhecida |
| | Visão embaçada | Desconhecida |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Nervoso | Sintomas extrapiramidais (distonia, acatisia e crise oculogírica) | Desconhecidas. Podem ser observados quando um Neuroléptico é associado |
| | Sonolência | |
| Pele e tecido cutâneo | Diaforese | Desconhecida |
| Outros | Morte | Desconhecida. Pode ser observado quando um Neuroléptico é associado |

Micromedex, 2018 – Fentanyl Citrate * Acessado em 26 de Janeiro de 2018 * Última atualização em 24 de Janeiro de 2018.

FDA, 2018 - Fentanyl Citrate Injection * Acessado em 07 de Fevereiro de 2018.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

As manifestações de superdose de Fentanest[®] são uma extensão de sua ação farmacológica. Pode ocorrer depressão respiratória, que pode variar de bradipneia a apneia.

Tratamento

Se ocorrer hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio e a respiração deve ser assistida ou controlada, de acordo com o caso. Um antagonista opioide específico deve ser adequadamente usado para controlar a depressão respiratória. Esta medida não exclui o uso de outras medidas imediatas de controle. A depressão respiratória provocada pelo Fentanest[®] pode ser mais prolongada do que a duração do efeito antagonista opioide empregado. Doses adicionais posteriores podem ser, portanto, necessárias.

Deve ser mantida uma via aérea livre, se necessário, por meio de cânula intratraqueal.

Se houver associação de depressão respiratória com rigidez muscular pode ser necessário o uso de um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração controlada ou assistida. O paciente deve ser observado cuidadosamente; a temperatura corporal e a reposição de líquidos devem ser mantidas de forma adequada. Se a hipotensão é acentuada e persistente deve ser levada em conta a possibilidade de hipovolemia que deve ser corrigida com a administração parenteral de soluções adequadas. Deve estar disponível um antagonista específico, como o cloridrato de naloxona, para controle da depressão respiratória.

Enfim, devem ser tomadas todas as medidas gerais que se façam necessárias.

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

III- DIZERES LEGAIS

Reg.MS n° 1.0298.0081

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP n° 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por: CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Itapira - SP

Fabricado por: CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

São Paulo - SP

Fabricado por: CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Pouso Alegre - MG

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS



R_0081_09

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 |
| 11/09/2024 | ----- | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | 03/07/2023 | 0681074230 | Cancelamento de Registro de Apresentação | 21/08/2023 | 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 05/11/2021 | 4374618/21-0 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 22/06/2021 | 2419074/21-1 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | Dizeres legais | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 26/03/2021 | 1160970/21-2 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 9. Reações Adversas | VPS | |
| 10/08/2020 | 2650459/20-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e precauções | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|-------|-------|-------|-------|---|----------|--|
| 17/04/2019 | 0348388/19-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>1 - Identificação do Medicamento</p> <p>2. Como este medicamento funciona?</p> <p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 12/03/2019 | 0219632/19-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>2. Como este medicamento funciona?</p> <p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 04/09/2018 | 0863829/18-2 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>1 - Identificação do Medicamento</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>9. Reações adversas</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 28/03/2018 | 0242159/18-3 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | <p>Separação da bula na apresentação de ampola e frasco ampola.</p> <p>Identificação</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|----------------------------------|------------|--|----------|--|
| | | | | | | | <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>2. Resultados de eficácia</p> <p>3. Características farmacológicas</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p> | | |
| 10/07/2017 | 1415682/17-2 | 10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade | ----- | ----- | ----- | ----- | Identificação do medicamento. | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 10/07/2017 | 1415136/17-7 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | Identificação do medicamento. | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 27/06/2017 | 1296949/17-4 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/09/2015 | 0781915/15-3 | Alteração de local de fabricação | 12/06/2017 | <p>Identificação do medicamento</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>Dizeres legais</p> | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| | | | 22/09/2015 | 0844777/15-2 | Alteração moderada de excipiente | 12/06/2017 | | | |
| 02/03/2017 | 0339558/17-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC | ----- | ----- | ----- | ----- | Identificação do medicamento. | VP/ VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|--|------------|---|----------|--|
| 24/02/2017 | 0312791/17-5 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/10/2016 | 2366357/16-3 | 10223 - SIMILAR – Inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril | 02/01/2017 | Identificação do medicamento. 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Interações medicamentosas | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 23/09/2015 | 0849010/15-4 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 7. Cuidados de armazenamento do medicamento | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 15/04/2015 | 0327640/15-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? | VP | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 24/10/2014 | 0958399/14-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? | VP | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |
| 03/07/2014 | 0529202/14-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Fentanil (Janssen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 19/05/2014. | VP / VPS | 0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD X10ML |