Fentanil®
(citrato de fentanila)

Solução injetável
50 mcg/mL

Fentanil®
citrato de fentanila

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanil®
Nome genérico: citrato de fentanila

APRESENTAÇÕES
Fentanil® 50 mcg/mL: solução injetável.
Embalagens com 5 ampolas de 2 mL, 5 mL ou 10 mL cada.

VIA EPIDURAL, INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Fentanil® 50 mcg/mL: cada mL da solução injetável contém 78,5 mcg de citrato de fentanila equivalente a 50 mcg de fentanila.
Excipientes: água para injetáveis e cloreto de sódio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Fentanil® 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 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 ± 3,7 minutos) do que no grupo da fentanila IV (13,1 ± 4,2 minutos, $p < 0,05$) ou grupo controle (14,2 ± 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
Fentanil® é um analgésico opioide potente. **Fentanil®** é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o receptor μ-opioide. **Fentanil®** pode ser usado como um analgésico complementar na anestesia geral ou como anestésico isolado. **Fentanil®** preserva a estabilidade cardíaca e inibe alterações hormonais relacionadas ao estresse com altas doses. A dose de 100 mcg (2 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, **Fentanil®** 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 **Fentanil®**.
Todas as ações de **Fentanil®** são revertidas por um antagonista opioide específico.

Propriedades farmacocinéticas
Distribuição
Após injeção intravenosa, as concentrações plasmáticas de **Fentanil®** 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. **Fentanil®** 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 **Fentanil®** é cerca de 84%.

Metabolismo
Fentanil® é rapidamente metabolizado, principalmente no fígado pelo CYP3A4. O principal metabólito é a norfentanila. A depuração de **Fentanil**® 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 **Fentanil**®.

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 **Fentanil**®, eles devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de toxicidade por fentanila e a dose deve ser reduzida, se necessário (vide item "**8. 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 de **Fentanil**®.

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-clinicas
Fentanil® apresenta uma ampla margem de segurança. Em ratos, a proporção LD_{50}/ED_{50} 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
Fentanil® 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 **Fentanil**® 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 **Fentanil**® já administrada. Como o efeito depressor respiratório de **Fentanil**® 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 **Fentanil**® 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 **Fentanil**® 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 item "**6. 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 **Fentanil**® 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 **Fentanil®** pode resultar em superdosagem e/ou morte. Mesmo pessoas sob risco aumentado de abuso de opiáceos podem ser adequadamente tratadas com **Fentanil®**.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

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
Fentanil® 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 epilépticos.
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.
Fentanil® 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 **Fentanil®** é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.
Fentanil® 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.
Fentanil® 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 transiente 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 **Fentanil®** deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. **Fentanil®** 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.
Fentanil® 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 **Fentanil®** 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 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 protóxido de nitrogênio provoque depressão cardiovascular, quando administrado com altas doses de **Fentanil®**.
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 **Fentanil®** 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 **Fentanil®** 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 **Fentanil®** 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 **Fentanil®**.

Hiperalgesia induzida por opioide
Hiperalgesia 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
Oriente seu paciente a não dirigir ou operar máquinas por pelo menos 24 horas após a administração de Fentanil®, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Uso na Gravidez: categoria de Risco C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Não existem dados adequados para o uso de **Fentanil®** em mulheres grávidas. O **Fentanil®** pode cruzar a placenta no início da gravidez. Os estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva (vide "**Informações pré-clinicas**"). 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 **Fentanil®** atravessa a placenta e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. Se **Fentanil®** 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
Fentanil® 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 **Fentanil®**. O risco/benefício da amamentação após a administração de **Fentanil®** deve ser considerado.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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-clinicas**").

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 **Fentanil®** 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 **Fentanil®** e estes pacientes devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade por fentanila.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos outros medicamentos sobre Fentanil®

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 **Fentanil®** necessária pode ser menor do que a usual. O uso concomitante com **Fentanil®** em pacientes com respiração espontânea pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte (vide item "**5. 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 **Fentanil®** 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 **Fentanil®**, 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 **Fentanil®**, o risco de depressão respiratória aguda e/ou retardada pode estar aumentado, podendo ser necessária uma redução da dose de **Fentanil®** 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 **Fentanil®** 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 **Fentanil®** por via intravenosa. A administração concomitante de outros inibidores potentes ou menos potentes da CYP3A4, tais como voriconazol ou fluconazol, e **Fentanil®** pode também resultar em uma exposição aumentada e/ou prolongada da fentanila.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)
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 **Fentanil®** 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 Fentanil® sobre outros medicamentos
Após a administração do **Fentanil®**, 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 item "**5. 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 **Fentanil**® 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 **Fentanil**®, pode ser necessário reduzir a sua dose.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz. Guardar as ampolas dentro do cartucho.
Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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 **Fentanil**® 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.**

Características físicas e organolépticas
Fentanil® é uma solução límpida e incolor, livre de material estranho visível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Fentanil® é uma solução aquosa isotônica estéril, sem conservantes, contendo citrato de fentanila equivalente a 50 mcg/mL de fentanila para uso epidural intravenoso e intramuscular.

O tamanho da agulha para administração deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

Incompatibilidade
A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos.
Se desejado **Fentanil**® 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). **Fentanil**® em dose baixa é especialmente útil para procedimentos cirúrgicos com dor de baixa intensidade. Além da analgesia durante a cirurgia, **Fentanil**® pode também proporcionar alívio da dor no período pós-operatório imediato.

Manutenção
Raramente são necessárias doses adicionais de **Fentanil**® 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 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 administradas 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.

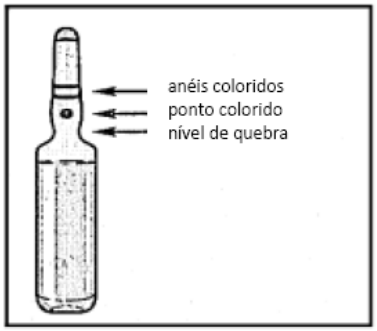
Pacientes idosos e debilitados
Assim como com o uso de outros opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (>65 anos de idade) e em pacientes debilitados. Deve-se levar em consideração o efeito da dose inicial para a determinação de doses suplementares.

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.

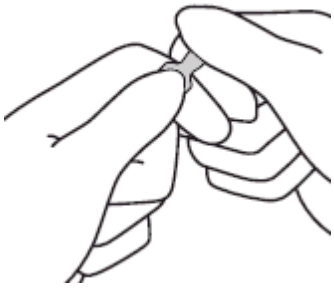
Insuficiência renal
Deve-se considerar uma redução na dose de **Fentanil®** em pacientes com insuficiência renal e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de toxicidade de fentanila (vide "**Propriedades farmacocinéticas**").

Modo de usar
Use luvas ao abrir a ampola.
Mantenha a ampola entre o polegar e o indicador, deixando livre a ponta da ampola.

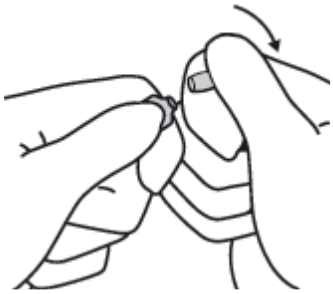




Com a outra mão, segure a ponta da ampola colocando o indicador contra o pescoço da ampola, e o polegar na parte colorida em paralelo à identificação dos anéis coloridos.



Mantendo o polegar na ponta, quebre rapidamente a ponta da ampola enquanto segura firmemente a outra parte da ampola na mão.



Exposição acidental da pele deve ser tratada pela lavagem da área afetada com água. Evite o uso de sabonete, álcool e outros materiais de limpeza que possam causar abrasões químicas ou físicas à pele.

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

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com Fentanil® em 20 estudos clínicos de Fentanil®.

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**Fentanil®** **(n=376)** **%**
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Sedação	5,3
Tontura	3,7
Discinesia	3,2
Distúrbios Oculares	
Distúrbios visuais	1,9
Distúrbios Cardíacos	
Bradicardia	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 Gastrintestinais	
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 **Fentanil®** nos 20 estudos clínicos são apresentadas a seguir na **Tabela 2**.

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

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 **Fentanil®** 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 item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: depressão respiratória (vide item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: prurido.

Quando um neuroléptico é utilizado com **Fentanil®**, as seguintes reações adversas podem ser observadas: febre e/ou tremor, agitação, episódios de alucinação pós-operatórios e sintomas extrapiramidais (vide item "**5. 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 **Fentanil®** 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 **Fentanil®** 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

Registro: 1.5562.0060

Produzido por:
Demo S.A. Pharmaceutical Industry
Krioneri – Grécia

Importado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rua Vereador Germano Luiz Vieira, 500
Itajaí – SC

Registrado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03

® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800-7015456
E-MAIL: SAC@ABLBRASIL.COM.BR

Licensed by Piramal

Piramal Critical Care

IB010626

Anexo B
Histórico de alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III) DIZERES LEGAIS	VPS	Solução injetável.
31/03/2025	0436015/25-1	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2025	0212828/25-4	NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	14/02/2025	Dizeres Legais	VPS	Solução injetável.
13/10/2021	1559055/21-1	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Apresentações/Composição	VPS	Solução injetável.
23/04/2021	1559055/21-1	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/12/2020	4622579/20-0	NOVO – Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	05/02/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS; DIZERES LEGAIS	VPS	Solução injetável.
08/01/2021	0094609/21-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da	VPS	Solução injetável.

							ANVISA.		