

Fentanest Bolsa
citrato de fentanila

Solução para infusão
0,02 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fentanest Bolsa
citrato de fentanila

APRESENTAÇÕES

Solução para infusão 0,02 mg/mL

Sem conservante

Embalagens contendo 5 e 10 bolsas de 250 mL de solução para infusão com 0,02 mg/mL.

INFUSÃO CONTÍNUA INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

citrato de fentanila0,03142 mg
(equivalente a 0,02 mg de fentanila)

veículo estéril q.s.p. 1mL

Veículo: cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio para correção de pH, água para injetáveis.

Osmolaridade = 308 mOsmol/L

Contribuição eletrolítica: 154 mEq/L Na⁺; 154 mEq/L Cl⁻; 0,1873 mEq/L Citrato

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **citrato de fentanila** é indicado:

- para analgesia de curta duração durante o período anestésico (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 indução e como componente de manutenção em anestesia geral.
- 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 autotitular sua analgesia. Inicialmente os pacientes foram randomizados para receber fentanil por um cateter peridural (grupo A, n = 8) ou pela via IV (grupo B, n = 8) durante 6 h. Logo após, as vias foram alternadas 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 de 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 horas 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, mostrou-se eficaz. Nesta coorte, o tratamento com fentanil foi associado a 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O **citrato de fentanila** é um analgésico opioide potente.

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

A dose de 100 mcg 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, o **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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.

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

O **citrato de fentanila** é contraindicado em pacientes com intolerância a qualquer um de seus componentes ou a outros opioides.

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.

O **citrato de fentanila** 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.

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

A dose de **citrato de fentanila** deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. O **citrato de fentanila** 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 apresentem 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.

O **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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 (N₂O), 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 (N₂O) provoque depressão cardiovascular, quando administrado com altas doses de **citrato de fentanila**.

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 **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** já administrada. Como o efeito depressor respiratório de **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** pode resultar em superdosagem e/ou morte. Mesmo pessoas sob risco aumentado de abuso de opiáceos podem ser adequadamente tratadas com **citrato de fentanila**.

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").

Rigidez muscular

O **citrato de fentanila** 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.

O **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.

O **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila**.

Hiperalgisia induzida por opioide

Hiperalgisia induzida por opioide (HIO) é uma resposta paradoxal a um opioide, particularmente com altas doses ou com 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 **citrato de fentanila** (pelo menos 24 horas).

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento, e por pelo menos 24 horas após a administração, pois sua habilidade e capacidade de reação 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 **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila**, 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).

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 do fármaco no neonato, levando à síndrome de abstinência neonatal.

A administração IV 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 **citrato de fentanila** 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

O 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 **citrato de fentanila**. O risco/benefício da amamentação após a administração de **citrato de fentanila** deve ser considerado.

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-clínicas”).

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

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

Este medicamento contém 3,5 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos outros medicamentos sobre o citrato de fentanila

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 **citrato de fentanila** necessária pode ser menor do que a usual. O uso concomitante com **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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 fentanila 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 fentanila o risco de depressão respiratória aguda e/ou retardada pode estar aumentado, podendo ser necessária uma redução da dose de fentanila 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 fentanila 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.

Interação com neurolépticos

Se fentanila 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 citrato de fentanila sobre outros medicamentos

Após a administração de fentanila, 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 fentanila 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 **citrato de fentanila**, 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 tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

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

Não contém conservantes. Não reutilizar as embalagens ou sobras da solução. Produto para uso único.

Características do medicamento: solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada

Remover o envoltório (envelope protetor) apenas no momento do uso. Após a retirada do envoltório, a bolsa pode ficar exposta a luz por até 48 horas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O **citrato de fentanila** é uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada, contendo citrato de fentanila equivalente a 0,02 mg/mL (20 mcg/mL) de fentanila, para uso em infusão intravenosa.

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 o citrato de fentanila for administrado (em equipo em Y) 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 para infusão não deve ser misturada com outros produtos (fluorouracil, pantoprazol sódico, pentobarbital sódico, azitromicina, fenitoína sódica, sulfametoxazol+trimetoprima, cefapirina, gemtuzumab, hidroxocobalamina) devido à incompatibilidade.

Não contém conservantes. Não reutilizar as embalagens ou sobras da solução. Produto para uso único.

Posologia

Concentração:

- 20 mcg = 0,02 mg = 1 mL

A dose deve ser individualizada.

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

Para a sedação nas unidades de atendimento do paciente crítico:

- Indução/IOT: 1 - 5 mcg/Kg (0,05 – 0,25 mL/Kg). Esta é a faixa de dose útil para procedimentos com dor de baixa a alta intensidade, podendo ser repetida caso haja necessidade.
- Manutenção: Iniciar a partir de 0,01 mcg/Kg/min (0,0005 mL/Kg/min) ajustando conforme avaliação médica, resposta individual e objetivos para cada paciente, não ultrapassando a dose máxima.

A dose de manutenção por infusão contínua pode ser necessária como complemento da anestesia geral ou regional.

Na anestesia geral, a avaliação da necessidade de aumento da dose deve ser orientada pelas alterações (aumento) dos sinais vitais, fâcies, lacrimejamento do paciente. Caso haja necessidade, *bolus* de 0,5 a 1 mcg/Kg podem ser feitos, seguidos por aumentos lentos e graduais da dose, de acordo com a resposta do paciente.

Na anestesia regional, a infusão contínua de Fentanest pode ser usada como um complemento da anestesia. Nestes casos, as doses são menores e devem ser orientadas, como acima, pela avaliação da resposta do paciente ou a própria informação do paciente a respeito da dor. *Bolus* de 0,5 a 1 mcg/Kg podem ser feitos, seguidos por aumentos lentos para o melhor efeito desejado.

No pós operatório, na sala de recuperação pós-anestésica ou em unidades de terapia intensiva, a utilização de Fentanest Bolsa deve ser utilizada conforme objetivos traçados que levam em consideração escalas de dor (valor menor ou igual a 3) e escalas de sedação, como a de Ramsay (valores entre 3-4, na maioria das situações).

A velocidade de infusão, nestes casos, começa com doses mais baixas, sendo aumentadas conforme a resposta do paciente e de acordo com o alvo traçado para o paciente em questão.

Outros fármacos associados, efeito anestésico residual, doenças de base, sangramentos e condição clínica do paciente devem ser considerados para as mudanças de dose.

Os incrementos das doses podem ser a partir de 0,01 mcg/Kg/min para que se chegue ao objetivo desejado.

Dose Máxima

A dose máxima diária recomendada é de 100 mcg/kg/dia, porém cada paciente pode ter uma resposta clínica, hemodinâmica e ventilatória diferente a depender de sua condição clínica, antecedentes, ou utilização de fármacos. O ajuste crescente da dose até que o efeito desejado seja alcançado depende de uma avaliação médica criteriosa.

A monitorização é necessária e as doses e volumes devem ser ajustados de acordo com o paciente e objetivos da sedação.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Para pacientes pediátricos, em razão da diluição do produto, avaliar o volume a ser administrado, que poderá ser excessivo a depender da idade e peso do paciente.

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 fentanila 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.

Modo de usar

PARA ABRIR

Não retire a bolsa do invólucro até que esteja pronta para uso. Não utilize o produto caso o invólucro esteja danificado ou aberto. O invólucro é uma barreira contra a umidade. A embalagem interna mantém a esterilidade da solução. Não adicione nenhuma medicação à solução pronta para uso de **citrato de fentanila**. Rasgue o invólucro onde sinalizado e remova a bolsa com a solução de **citrato de fentanila**. Alguma opacidade do plástico pode ser observada e é devido à absorção de umidade durante o processo de esterilização. Tal ocorrência é normal e não altera a qualidade ou a segurança da solução. A opacidade vai diminuir aos poucos. Verifique se há vazamentos apertando a bolsa interna com firmeza. Se algum vazamento for encontrado, descarte a solução, uma vez que a esterilidade pode estar prejudicada. Não utilizar se a solução não estiver de límpida, incolor ou quase incolor e se o selo não estiver intacto. Preencha as informações do paciente no rótulo fornecido e aplique na bolsa.

PREPARAÇÃO PARA INFUSÃO INTRAVENOSA

(Use técnica asséptica)

1. Pendurar a bolsa pela argola de apoio
2. Remover o protetor de plástico da “porta de saída” da medicação
3. Colocar o equipo para administração, seguindo as instruções que o acompanham.

Para abrir a embalagem:

1. Rasgue o envoltório externo no picote e remova a bolsa com a solução.
2. Verifique se existem vazamentos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.

3. Não use se a solução estiver turva ou se houver algum precipitado.
4. Use equipo estéril.

ADVERTÊNCIA: Não use as bolsas flexíveis em conexões em série. Esse tipo de uso pode resultar em embolia gasosa devido ao fato de que ar residual pode ser aspirado da embalagem primária antes que o líquido da embalagem secundária tenha terminado.



Modo de uso:

- 1 - Essa linha possui dois sítios diferentes e independentes: um sítio (A) que não pode ser utilizado para aditivação de medicamento e um sítio (B) para conexão do equipo;
- 2 - Há um lacre de segurança que protege o sítio (B), para conexão do equipo, que precisa ser removido somente o momento do uso. O lacre do sítio (A) não precisa ser retirado. Este sítio não deve ser usado para adição de outro medicamento;
- 3 - Colocar a bolsa sobre a bancada;
- 4 - Fazer a assepsia da embalagem primária utilizando álcool 70%;
- 5 - Romper o lacre de segurança;
- 6 - Mesmo após a remoção do lacre, há um disco de elastômero protetor que sela o contato da solução com o ambiente externo;
- 7 - Introduzir o equipo (consultar as instruções de uso do equipo com o fabricante) no elastômero até conectá-lo totalmente ou até o seu segundo degrau. A conexão resultante deve ser firme e segura.
- 8 - Durante a introdução do equipo, a pinça rolete e a entrada de ar com filtro, se houver, devem estar fechadas;
- 9 - Ajustar o nível da solução na câmara gotejadora e realizar o preenchimento do equipo de modo a retirar todo o ar do sistema antes de conectar ao paciente;
- 10 - Administrar a solução por gotejamento ou em infusão por Bomba de Infusão Contínua (BIC), conforme prescrição médica.

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 **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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 **citrato de fentanila** 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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0588

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

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

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Itapira/SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Produzido por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Pouso Alegre / MG

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/09/2023.



RM_0588_00-1

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
05/01/2024	-----	10458 - MEDICAME NTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Inclusão inicial de texto de bula	VPS	Embalagens contendo 5 e 10 bolsas de 250 mL de solução para infusão com 0,02 mg/mL