

BULA (CDS 0508)

Rapifen[®]

Solução injetável

cloridrato de alfentanila

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução Injetável em embalagem com 5 ampolas de 5 mL.

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém:

cloridrato de alfentanila.....0,544 mg*

* Equivalente a 0,5 mg de alfentanila

Excipientes: água para injetáveis e cloreto de sódio.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Prazo de validade

Verifique na embalagem externa se o produto obedece ao prazo de validade. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial a sua saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

DESCRIÇÃO

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila), é um analgésico opioide de ação rápida, para uso intravenoso. É apresentado como uma solução injetável estéril clara, incolor, isotônica, aquosa e sem conservantes.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) é um analgésico opioide potente quimicamente relacionado ao citrato de fentanila, com início de ação bastante rápido e de curta duração. A potência analgésica da alfentanila é 1/4 a 1/3 da fentanila.

Em procedimentos cirúrgicos de curta duração (até 30 minutos), com doses de 8 a 40 mcg/kg, **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) confere proteção analgésica contra as respostas hemodinâmicas do trauma cirúrgico. O tempo de recuperação é, em geral, comparável ao observado com doses equipotentes de citrato de fentanila.

Em procedimentos de longa duração, doses de até 75 mcg/kg atenuam as respostas hemodinâmicas à laringoscopia, intubação e incisão, com um tempo de recuperação comparável ao citrato de fentanila.

Com doses de 50 a 75 mcg/kg, seguidas de infusão contínua de 0,5 a 3,0 mcg/kg/min, **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) atenua a resposta às catecolaminas com uma recuperação mais rápida, reduzindo a necessidade de analgésico no pós-operatório, em comparação aos pacientes em que se utilizou enflurano.

A biodisponibilidade do **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) apresentou grande variabilidade entre diferentes pacientes e em um mesmo paciente.

A alfentanila é um opioide sintético com efeito μ agonista usado apenas por via intravenosa.

A farmacocinética do **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) pode ser descrita como do tipo de três compartimentos: a meia-vida de distribuição sequencial varia de 0,4 a 2,2 minutos e 8-32 minutos.

Os níveis plasmáticos obedecem a uma cinética linear com concentrações plasmáticas de até 1000 ng/mL. A administração em bolus de doses maiores, como as utilizadas para indução de anestesia, produz concentrações plasmáticas mais

elevadas e um acúmulo do fármaco, particularmente nos pacientes com depuração plasmática diminuída. **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) tem um volume de distribuição aparente de 0,6 a 1,0 L/kg, o que corresponde a cerca de um quarto do volume obtido com o citrato de fentanila. A velocidade de eliminação plasmática varia de 1,7 a 17,6 mL/kg/min., em comparação ao citrato de fentanila, que é de aproximadamente 12,6 mL/kg/min.

O fígado é o principal órgão de biotransformação através do sistema enzimático de citocromos P-450. Pacientes com comprometimento da função hepática e aqueles com mais de 65 anos apresentam velocidade de depuração plasmática diminuída e eliminação terminal prolongada, o que pode prolongar o período de recuperação após cessada a administração de alfentanila. Nas crianças (exceto recém-nascidos e prematuros) a meia-vida de eliminação e a duração de ação da alfentanila estão diminuídas o que pode resultar na necessidade de doses mais altas e mais freqüentes.

Cerca de 81% da dose administrada é excretada em um período de 24 horas e apenas 1,0% da dose é eliminada pela urina como fármaco inalterado.

Os metabólitos são eliminados principalmente por via urinária.

Uma vez que o estado de equilíbrio tenha sido alcançado após a infusão, a meia-vida de eliminação permanece inalterada. Quando a administração é descontinuada, o paciente acorda rapidamente sem efeitos narcóticos posteriores.

A alfentanila é rapidamente eliminada após administração intravenosa. As meia-vidas finais de eliminação de 88-223 minutos foram relatadas.

A ligação de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) às proteínas plasmáticas é de 92%. A ligação se faz principalmente com a alfa-1-glicoproteína ácida.

Num estudo envolvendo 15 pacientes, aos quais se administrou **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) e N₂O/O₂, com uma variação estreita de concentração plasmática de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) de cerca de 310 a 340 ng/mL, obteve-se anestesia adequada para procedimentos intra-abdominais.

Concentrações plasmáticas entre 100 e 200 ng/mL promovem uma analgesia adequada a cirurgias superficiais. Concentrações de aproximadamente 190 ng/mL, bloqueiam respostas ao processo de sutura da pele.

Conforme demonstrado em estudos clínicos, as doses de indução variam de 130 a 245 mcg/kg. Para procedimentos de 30 a 60 minutos de duração, doses de até 50 mcg/kg produzem respostas hemodinâmicas à intubação endotraqueal e incisão da pele comparáveis às obtidas com citrato de fentanila. Uma dose de 50 a 75 mcg/kg, pré-intubação, seguida de infusão contínua, atenua a resposta à laringoscopia, intubação e incisão. A administração subsequente de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) em infusão, num fluxo de 0,5 a 3,0 mcg/kg/min. com N₂O/O₂, atenua as respostas aos estímulos cirúrgicos, com uma recuperação mais rápida do que a obtida com enflurano.

A necessidade de administração de anestésicos voláteis fica reduzida em 30 a 50%, durante os primeiros 60 minutos de manutenção, em pacientes que receberam doses anestésicas de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) acima de 130 mcg/kg quando comparada aos pacientes que receberam doses de 4 a 5 mg/kg de tiopental, como anestésico de indução.

Em doses de indução anestésica, **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) promove um nível de anestesia profunda, durante a primeira hora de manutenção anestésica, promovendo atenuação das respostas hemodinâmicas durante a intubação e incisão.

Após a administração de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) pode-se observar bradicardia. A incidência e o grau de bradicardia podem ser mais pronunciados quando **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) é administrado em conjunto com outros bloqueadores neuromusculares não vagolíticos, na ausência ou em pacientes que receberam quantidades insuficientes de agentes anticolinérgicos como a atropina.

A administração intravenosa de diazepam imediatamente antes ou logo após doses altas de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) produziu diminuição da pressão sanguínea, que pode ser secundária a uma vasodilatação. A administração de benzodiazepínicos pode prolongar o tempo de recuperação.

Pacientes que receberam doses de até 200 mcg/kg de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) não apresentaram aumento significativo dos níveis de histamina nem evidências clínicas da liberação de histamina.

A rigidez musculoesquelética é relacionada com a dose e a velocidade de administração de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila).

A duração e o grau de depressão respiratória normalmente aumentam com a dose, embora também tenha ocorrido com doses baixas.

Doses mais elevadas podem produzir apneia e um prolongamento do período de depressão respiratória, embora também possa ocorrer apneia com doses baixas.

INDICAÇÕES

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) é indicado como analgésico opioide para uso em anestesia geral, em procedimentos cirúrgicos de curta duração e de longa duração (injeções na forma de bolus, suplementadas por injeções adicionais ou por infusão contínua).

Devido ao seu rápido início de ação e curta duração de efeito, **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila) é particularmente útil como analgésico opioide para procedimentos cirúrgicos de curta duração e cirurgias ambulatoriais. Também é adequado como suplemento analgésico em procedimentos cirúrgicos de média e longa duração, uma vez que estímulos altamente dolorosos podem ser facilmente controlados através de pequenas doses suplementares de **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila) ou pela adaptação do fluxo de infusão.

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) também pode ser empregado como agente primário na indução da anestesia em que seja necessária a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica.

Uso em Terapia Intensiva

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) é indicado para analgesia e supressão da atividade respiratória e para promover proteção analgésica durante as manobras dolorosas nos pacientes ventilados mecanicamente na Unidade de Terapia Intensiva. Auxilia na aceitação da ventilação mecânica e tolerância ao tubo traqueal. Doses únicas intravenosas de **Rapifen[®]** (0,5mg/mL) podem ser utilizadas para promover alívio adicional da dor durante procedimentos dolorosos na terapia intensiva tais como fisioterapia e sucção endotraqueal.

Os pacientes podem permanecer acordados na presença de adequada analgesia. Nas doses propostas, **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila) não tem atividade sedativa.

Portanto, a suplementação com um agente hipnótico ou sedativo é recomendável. Como o cloridrato de alfentanila e o agente hipnótico devem ser titulados separadamente, a mistura dos dois fármacos não é recomendável.

O uso do cloridrato de alfentanila em infusão deve ser realizado em áreas nas quais estão disponíveis condições para tratar a depressão respiratória e onde há possibilidade de monitorização contínua. O cloridrato de alfentanila deve ser prescrito apenas por médicos familiarizados com o uso de opioides potentes administrados por infusão intravenosa contínua.

Embora a rigidez muscular se apresente com certa frequência com a utilização de altas doses de cloridrato de alfentanila, é rara durante o programa de infusão contínua nas Unidades de Terapia Intensiva. Entretanto, a rigidez pode ocorrer após doses suplementares administradas em bolus e a imediata administração de um bloqueador neuromuscular pode ser necessária.

Apesar dos efeitos do cloridrato de alfentanila serem prontamente revertidos com naloxona, acelerar o processo de recuperação por este método deve ser evitado sempre que possível para que não ocorra, por exemplo, resposta exagerada a estímulos dolorosos.

CONTRA-INDICAÇÕES

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de alfentanila ou outros opioides em geral.

ADVERTÊNCIAS

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) deve ser administrado apenas por pessoas treinadas no uso dos agentes anestésicos intravenosos e no manuseio dos efeitos respiratórios de opioides potentes.

Antagonistas opioides, tal como a naloxona, equipamentos de ressuscitação e intubação devem estar prontamente disponíveis.

Devido a possibilidade de depressão respiratória tardia, o paciente deve ser monitorizado mesmo após a cirurgia.

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila), administrado em doses iniciais de 20 mcg/kg, pode causar rigidez muscular, particularmente do tronco, de intensidade e incidência em geral dose-dependente.

Administração de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) em doses indutoras (> 130 mcg/kg) produzirá rigidez muscular de início imediato e mais precoce que com outros opioides. Esta rigidez pode envolver todos os músculos esqueléticos, incluindo os do pescoço, extremidades e músculos torácicos. A incidência pode ser reduzida por: 1) Administração rotineira de bloqueadores neuromusculares; 2) Administração de até ¼ da dose total paralisante de um agente bloqueador neuromuscular, imediatamente antes da administração de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila); se ocorrer a perda da consciência, a dose paralisante total do bloqueador neuromuscular deve ser administrada ou 3) Administração simultânea do **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) e a dose paralisante total do bloqueador neuromuscular, quando o **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) for usado em doses anestésicas administradas rapidamente.

O bloqueador neuromuscular deve ser apropriado para o estado cardiovascular do paciente e equipamentos adequados para a depressão respiratória devem estar disponíveis.

Seguindo-se à administração de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) pode ocorrer uma queda transitória da pressão arterial. A magnitude deste efeito pode estar exagerada no paciente hipovolêmico ou na presença de medicação sedativa concomitante. Como os outros opioides, a alfentanila pode causar bradicardia, um efeito que pode ser marcado e rápido no início de ação, mas que pode ser antagonizado pela atropina. Cuidados especiais devem ser tomados após o tratamento com fármacos que deprimem o coração ou que aumentam o tono vagal, tais como anestésicos ou beta bloqueadores que podem predispor à bradicardia ou hipotensão. A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas cuidadosamente. Se ocorrer hipotensão e bradicardia a velocidade de administração de alfentanila deve ser reduzida e outras medidas apropriadas instituídas. Assistolia após bradicardia tem sido registrada em ocasiões muito raras em pacientes não atropinizados sendo

submetidos a cirurgias. Portanto, é aconselhável ter um agente anticolinérgico disponível para a administração se for clinicamente indicada.

Se outro opioide ou depressor do sistema nervoso central for utilizado concomitantemente com a alfentanila, o efeito dos fármacos será aditivo.

Cuidado deve ser tomado se o paciente recebeu inibidor de monoaminoxidase nas últimas duas semanas.

Significante depressão respiratória poderá ocorrer após administração de alfentanila em doses maiores que 1 mg. Se necessário, a naloxona pode ser administrada para reverter a depressão respiratória e outros efeitos farmacológicos da alfentanila. Mais que uma dose de naloxona poderá ser necessária em vista de sua curta meia-vida.

Como todos opioides potentes:

Depressão respiratória é relacionada a dose e pode ser revertida por agente antagonista narcótico específico (naloxona), mas doses adicionais podem ser necessárias pois a depressão respiratória pode ser mais longa do que a ação do antagonista opióide. Analgesia profunda é acompanhada de acentuada depressão respiratória e perda da consciência, que pode persistir ou recorrer no período pós-operatório. Portanto, os pacientes devem ser supervisionados apropriadamente. Equipamento de ressucitação e antagonistas narcóticos devem estar prontamente disponíveis. Hiperventilação durante anestesia pode alterar a resposta do paciente ao CO₂, afetando desta forma a respiração no período pós-operatório.

Indução de rigidez muscular, podendo incluir músculos torácicos, pode ocorrer, podendo ser evitada com as seguintes medidas: injeção intravenosa lenta (o suficiente para doses mais baixas), pré-medicação com benzodiazepínicos e relaxantes musculares.

Movimentos (mio)clônicos não epiléticos podem ocorrer.

Bradycardia e possivelmente parada cardíaca podem ocorrer se os pacientes tiverem recebido quantidade insuficiente de agentes anticolinérgicos, ou quando **Rapifen**[®] é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. Bradycardia pode ser tratada com atropina.

Opióides podem induzir a hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos.

Medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável devem ser tomadas.

O uso de injeção de opióides em bolus rápida deve ser evitada em pacientes com comprometimento cerebral, em tais pacientes diminuição transitória na pressão arterial média tem sido acompanhada, ocasionalmente, por uma redução breve na pressão de perfusão cerebral.

Pacientes com uso crônico de terapia com opióides ou com histórico de abuso a opióides podem necessitar de doses maiores.

É recomendada redução da dose em pacientes idosos e em paciente debilitados. Opióides devem ser titulados com cautela em pacientes com qualquer uma das seguintes condições: hipotireoidismo não controlado, doença pulmonar, diminuição da reserva respiratória, alcoolismo, insuficiência hepática ou renal. Tais pacientes, podem necessitar de monitoramento pós-operatório prolongado.

PRECAUÇÕES

Depressão respiratória, parada respiratória, bradicardia, assistolia, arritmias e hipotensão podem ocorrer. Assim, os sinais vitais devem ser monitorizados continuamente.

A dose inicial de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) deve ser adequadamente reduzida em idosos e pacientes debilitados. Em obesos (mais que 20% do peso ideal) a dose deve ser determinada em função do peso corrigido.

Em pacientes com função hepática comprometida e em pacientes geriátricos a depuração plasmática de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) pode estar reduzida e a recuperação pós-operatória retardada.

As doses indutoras de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) devem ser administradas lentamente (acima de 3 minutos), pois pode ocorrer hipotensão e queda do tono vascular o que pode requerer infusão intravenosa de líquidos antes da indução, principalmente em pacientes hipovolêmicos.

A aplicação de diazepam antes ou concomitantemente com altas doses de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) pode produzir vasodilatação, hipotensão e resultar em uma recuperação mais demorada.

Para evitar bradicardia, é recomendado administrar-se intravenosamente uma pequena dose de um anticolinérgico antes da indução.

Caso ocorra bradicardia, ela pode ser tratada com atropina e a parada cardiorespiratória com os métodos de ressuscitação usuais.

Os efeitos hemodinâmicos do relaxante muscular e o grau de relaxamento desejado devem ser considerados na seleção do bloqueador neuromuscular.

Após uma dose indutora de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila), as necessidades de anestésicos inalatórios ou mesmo a infusão de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) são reduzidas de 30 a 50% para a primeira hora de manutenção.

A administração de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila), deve ser descontinuada pelo menos 10 a 15 minutos antes do fim da cirurgia.

A depressão respiratória pode ser revertida com o uso de um antagonista opioide, como a naloxona, mas pelo fato da depressão causada pelo **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) poder ser mais prolongada do que a ação do antagonista opioide, cuidados devem ser tomados, como por exemplo, usar doses adicionais do antagonista opioide.

Como ocorre com os outros opioides potentes, a analgesia profunda é acompanhada por marcada depressão respiratória, perda da consciência e uma menor sensibilidade à estimulação pelo CO₂, que podem persistir ou reaparecer no período inicial pós-infusão ou recorrer no período pós-operatório. Cuidados devem ser tomados no período de recuperação e deve ser estabelecida e mantida respiração espontânea adequada na ausência de estímulos ou suporte ventilatório. Hiperventilação intra-operatória pode posteriormente alterar a resposta pós-operatória ao CO₂.

Monitorização pós-operatória adequada deve ser empregada, particularmente após **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) em altas doses ou em infusão, para se assegurar de que uma respiração espontânea adequada tenha se estabelecido e se mantido na ausência de estimulação, antes de se enviar o paciente para a sala de recuperação. Após ter cessada a infusão, o paciente deve ser mantido sob vigilância por um período de pelo menos 6 horas. O uso prévio de medicação opioide pode aumentar ou prolongar os efeitos depressores respiratórios da alfentanila.

O risco de depressão respiratória prolongada está aumentado nos pacientes nos quais houve uso concomitante de cimetidina ou eritromicina com **Rapifen**[®].

Em 3 a 10% da população ocorre metabolização lenta com prolongamento dos efeitos da alfentanila.

Nas situações em que há necessidade de alta precoce, os pacientes devem ser orientados para não dirigir nem operar máquinas por um período de 24 horas após a administração de alfentanila.

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) pode mascarar a evolução clínica de traumas de crânio.

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) deve ser usado com cautela em pacientes com doença pulmonar ou com reserva respiratória diminuída, pois os opioides podem diminuir o fluxo inspiratório e aumentar a resistência pulmonar. Durante a anestesia isto pode ser contornado com o uso de ventilação assistida ou controlada.

Em pacientes com disfunção renal ou hepática, hipotireoidismo não-controlado ou alcoolismo, **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) deve ser administrado com cautela.

Pacientes em terapia crônica com opioides ou com história de abuso a opioides, podem necessitar de doses maiores de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila).

Carcinogênese, Mutagênese e Fertilidade

Não foram feitos estudos suficientemente longos para se avaliar o potencial carcinogênico de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila). Os estudos realizados mostram que doses intravenosas únicas de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila), tão altas quanto 20 mg/kg (aproximadamente 40 vezes a dose humana mais alta), não produziram alterações cromossômicas ou mutações letais.

Uso na gravidez

Não foi estabelecida a segurança em mulheres grávidas embora estudos em animais não tenham demonstrado efeitos teratogênicos. Como outros fármacos, os possíveis riscos devem ser considerados contra os potenciais benefícios para a paciente.

Não é recomendado administrar-se **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) durante o parto (incluindo-se cesariana) porque a alfentanila atravessa a barreira placentária e o centro respiratório fetal é particularmente sensível aos opioides. No entanto, se **Rapifen**[®]

for administrado nesta condição, um antídoto para a criança deve estar sempre disponível.

Uso na lactação

Em um estudo em 9 pacientes foram detectados no colostro significantes níveis de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) quatro horas após a administração de 60 mcg/kg de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila), não sendo detectado o fármaco após 28 horas. Desta forma, recomenda-se que o aleitamento deva iniciar-se 24 horas após cessado o tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

O paciente só poderá dirigir carros e operar máquinas quando um tempo suficiente tiver decorrido após administração de **Rapifen**[®].

As reações individuais são bastantes variáveis. Em média, o paciente deve esperar 3 a 6 horas após ter recebido doses de 1 a 3 mL e 12 a 24 horas após altas doses e infusão.

Populações especiais

Crianças

A ligação proteica em recém-nascidos é 75% e aumenta em crianças para 85%. A depuração plasmática em recém-nascidos é aproximadamente $7,2 \pm 3,2$ mL/Kg/min e aproximadamente $4,7 \pm 1,7$ mL/Kg/min em crianças entre 4,5 e 7,75 anos. O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de 1230 ± 520 mL/Kg em recém-nascidos e

163,5 ± 110 mL/Kg em crianças. A meia-vida é 146 ± 57 minutos em recém-nascidos e 40,2 ± 8,9 minutos em crianças.

Insuficiência hepática

Após a administração de dose única intravenosa de 50 µg/Kg, a meia-vida final em pacientes cirróticos é significativamente mais longa que nos controles. O volume de distribuição permanece inalterado. A fração livre de alfentanila aumenta em pacientes cirróticos para 18,5% comparada com 11,5% nos controles. Este aumento na fração livre juntamente com a redução na depuração de 3,06 mL/min/Kg nos controles para 1,60 mL/min/Kg em pacientes cirróticos resultará em um efeito mais prolongado e pronunciado.

Insuficiência renal

O volume de distribuição e a depuração da fração livre é semelhante em pacientes com falência renal e controles saudáveis. A fração livre de alfentanila em pacientes com falência renal é aumentada de 12,4 para 19% comparada com 10,3 para 11% em controles. Isto pode resultar em um aumento nos efeitos clínicos de alfentanila.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que alteram o efeito da alfentanila

Fármacos como barbitúricos, benzodiazepínicos, neurolépticos, gases halogênicos e outros depressores não seletivos do Sistema Nervoso Central (álcool) podem potencializar a depressão respiratória de narcóticos.

Pacientes que receberam tais fármacos, a dose necessária de Rapifen® será menor do que a usual. Como na administração de Rapifen®, a dose de outros fármacos depressores do SNC deve ser reduzida.

A magnitude e a duração dos efeitos sobre o SNC e sistema cardiovascular podem ser aumentados quando **Rapifen®** (cloridrato de alfentanila) for administrado com outros depressores centrais, tais como barbitúricos, tranquilizantes, outros opioides ou inalação de anestésicos gerais e depressores gerais não seletivos (como por exemplo,

o álcool). A depressão respiratória pós-operatória pode ser aumentada ou prolongada por tais agentes. Assim, em tais casos a dose de um ou de ambos deve ser reduzida. A experiência clínica indica que as necessidades de anestésicos voláteis são reduzidas de 30 a 50% para a primeira hora após a indução com **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila).

O tratamento com fármacos que possam deprimir o coração ou aumentar o tônus vagal, tais como beta bloqueadores, agentes anestésicos, succinilcolina, vecurônio podem predispor à bradicardia ou hipotensão.

A alfentanila é metabolizada principalmente via isoenzima 3A4 do citocromo humano P450. Dados *in vitro* sugerem que outros potentes inibidores da isoenzima 3A4 do citocromo P450 (por ex. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem também inibir o metabolismo de alfentanila. Dados de farmacocinética humana disponíveis indicam que o metabolismo de alfentanila é inibido pelo fluconazol, voriconazol, eritromicina, diltiazem e cimetidina (inibidores conhecidos da isoenzima 3A4 do citocromo P450). Isto pode aumentar o risco de depressão respiratória prolongada e tardia. O uso concomitante de tais drogas requer cuidado especial e observação do paciente; em particular, pode ser necessário reduzir a dose de **Rapifen**[®].

É geralmente recomendado suspender-se o uso de inibidores da MAO duas semanas antes de qualquer procedimento cirúrgico ou anestésico.

Efeito da alfentanila no metabolismo de outros fármacos

Em combinação com **Rapifen**[®], a concentração sanguínea de propofol é 17% maior do que na ausência de **Rapifen**[®]. O uso concomitante da alfentanila e propofol pode requerer doses menores da **Rapifen**[®].

REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) foi avaliada em 1157 indivíduos que participaram em 18 estudos clínicos. **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) foi administrado como agente indutor anestésico ou como um adjuvante analgésico/anestésico em anestésias locais e gerais em procedimentos cirúrgicos curtos, médios e longos. Esses indivíduos tomaram, pelo menos, uma dose de

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) e forneceram dados de segurança. Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) que foram relatadas por > 1% de indivíduos tratados com **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila), nesses estudos clínicos, são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1: Relatos de Reações Adversas ao Medicamento por > 1% de indivíduos tratados com **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) em 18 estudos clínicos de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila).

Sistema/ Órgão Reação adversa	Rapifen [®] (cloridrato de alfentanila) (n = 1157) %
----------------------------------	--

Distúrbios Psiquiátricos	
Humor eufórico	1,8
Distúrbios no Sistema Nervoso	
Central	7,9
Distúrbio no movimento	2,4
Vertigem	1,5
Sedação	1,4
Discinesia	
Distúrbios Oftálmicos	
Distúrbio visual	1,1
Distúrbios Cardíacos	
Bradicardia	5,4
Taquicardia	1,0
Distúrbios Vasculares	
Hipotensão	4,1
Hipertensão	2,2
Diminuição da pressão sanguínea	1,3
Aumento da pressão sanguínea	1,0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	
Apneia	8,6
Distúrbios Gastrointestinais	
Náusea	17,0
Vômito	14,0
Distúrbios Músculoesquelético e do Tecido Conectivo	
Rigidez muscular	3,1
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	
Fadiga	2,0
Calafrio	1,8
Dor no local de aplicação	1,6
Ferimento, Envenenamento, Complicações no Procedimento	
Dor no procedimento	1,1

RAMs adicionais que ocorreram em < 1% de indivíduos tratados com **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila) em 18 estudos clínicos estão listados na Tabela 2.

Tabela 2: Relatos de Reações Adversas ao Medicamento por < 1% de indivíduos tratados com **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) em 18 estudos clínicos de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila).

Sistema/ Órgão
Reação adversa
Distúrbios Psiquiátricos
Agitação
Choro
Distúrbio do Sistema Nervoso
Dor de cabeça
Sonolência
Não responsivo à estímulo
Distúrbios Cardíacos
Arritmia
Diminuição do batimento do coração
Distúrbio Vascular
Dor venosa
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais
Broncoespasmo
Soluços
Hipercapnia
Laringoespasmo
Epistaxe
Depressão respiratória
Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos
Dermatite alérgica
Hiperidrose
Prurido
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração
Dor
Ferimento, Envenenamento, Complicações no Procedimento
Confusão pós-operatória
Agitação pós-operatória
Complicação na ventilação por anestesia
Complicação neurológica anestésica
Complicação no procedimento
Complicação na intubação endotraqueal

Dados pós-comercialização

As reações adversas ao medicamento primeiramente identificadas durante a experiência pós-comercialização com **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) foram

incluídas na Tabela 3. Em cada tabela, a frequência é fornecida de acordo com a seguintes convenção:

Muito comum $\geq 1/10$

Comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Incomum $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Muito rara $< 1/10.000$, incluindo relatos isolados

Na tabela 3, as RAMs são apresentadas pela categoria de frequência baseadas nas taxas de relatos espontâneos. A categoria de frequência “não conhecida” é baseada nas RAMs para cada estimativa não válida da taxa de incidência que pode ser derivada dos estudos clínicos.

Tabela 3: Reações Adversas ao Medicamento Identificadas na Experiência Pós-comercialização com **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila) pela Categoria de Frequência Estimada pela Taxa de Relatos Espontâneos

Distúrbios do Sistema Imunológico	
Muito raro	Hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, reação anafilatoide e urticária)
Distúrbios Psiquiátricos	
Muito raro	Desorientação
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Muito raro	Perda da consciência ^a , convulsão, mioclonia
Distúrbios Oftálmicos	
Muito raro	Miose
Distúrbios Cardíacos	
Muito raro	Parada cardíaca
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	
Muito raro	Parada respiratória, depressão respiratória ^b , tosse
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	
Muito raro	Eritema, rash

Distúrbios Gerais e Condições no local de administração	
Muito raro	Pirexia

^a Período pós-operatório

^b Incluindo resultado fatal

DOSES E ADMINISTRAÇÃO

A dose de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) deve ser individualizada de acordo com: peso corpóreo, condições físicas, patologias subjacentes, concomitância de outras drogas, tipo de anestesia e duração do procedimento cirúrgico.

Em pacientes obesos (com mais de 20% de acréscimo sobre o peso ideal), a dose de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) deve ser calculada com base no peso corrigido.

Em pacientes idosos ou debilitados, a dose de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) deve ser reduzida. Em crianças ela deve ser aumentada. O efeito da dose inicial deve ser considerado para doses suplementares. Os sinais vitais devem ser monitorizados de rotina.

Para evitar bradicardia, é recomendado administrar pequenas doses de um agente anticolinérgico imediatamente antes da indução. O droperidol pode ser dado para prevenir náusea e vômito.

1) Para procedimentos de curta duração e emprego em pacientes ambulatoriais

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) em pequenas doses é muito útil nos procedimentos cirúrgicos pequenos e de curta duração mas dolorosos, desde que esteja disponível um bom equipamento para monitorização. Um bolus IV de 7 a 15 mcg/kg (1 a 2 mL/70 kg) deve ser suficiente para os procedimentos que não ultrapassem 10 minutos de duração; neste caso, os incrementos de dose sugeridos são de 3,5 mcg/kg (0,5 mL/70 kg). Quando esta dose é injetada lentamente, a respiração espontânea pode ser mantida em muitos casos. Quando a duração exceder 10 minutos, e quando houver necessidade, podem ser administradas doses suplementares de 7 a 15 mcg/kg (1 a 2 mL/70 kg) a cada 10 ou 15 minutos, conforme necessário. Para se evitar bradicardia, recomenda-se preferentemente a utilização IV de pequena dose de um agente anticolinérgico imediatamente antes da indução, em lugar de uma dose IM como pré-medicação. A fim de não prolongar o período de

recuperação, é preferível não se administrar droperidol ou benzodiazepínicos aos pacientes ambulatoriais. Neste tipo de paciente a melhor conduta consiste em um agente anticolinérgico, indução por hipnótico de ação curta, **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila) e N₂O/O₂. Quando ocorre náusea pós-operatória, ela é de duração relativamente curta e de fácil controle através das medidas habituais.

2) Para procedimentos de média duração

A dose inicial IV do bolus será administrada com base numa expectativa de duração do procedimento cirúrgico, tendo como base o seguinte:

Duração da cirurgia (min.)	Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) IV bolus	
	mcg/kg	mL/70 kg
10 - 30	20 - 40	3 - 6
30 - 60	40 - 80	6 - 12
> 60	80 -150	12 - 20

Quando a cirurgia for mais prolongada ou mais agressiva, a analgesia deverá ser mantida com um dos seguintes procedimentos:

- Doses suplementares de 15 mcg/kg (2 mL/70 kg) de **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila), quando necessário (para se evitar depressão respiratória pós-cirúrgica, a última dose de **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila) não deverá ser administrada dentro dos últimos 10 minutos de cirurgia).
- Infusão de **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila) na base de 1 mcg/kg/min. (0,14 mL/70 kg/min.) até 5 a 10 minutos antes do final da cirurgia. As fases operatórias de estímulos dolorosos muito intensos podem ser facilmente controladas por pequenas doses adicionais de **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila) ou pelo aumento temporário da velocidade de infusão.

Quando **Rapifen[®]** é utilizado sem N₂O/O₂ ou outra anestesia inalatória, a manutenção de altas doses de **Rapifen[®]** é necessária.

3) Para procedimentos de longa duração

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) pode ser usado como componente analgésico de anestesia para procedimentos cirúrgicos de longa duração, especialmente quando se deseja uma extubação rápida. As condições ótimas de analgesia e de estabilidade autonômica são mantidas através de uma dose IV inicial adaptada individualmente e por uma variação na velocidade de infusão de acordo com os estímulos cirúrgicos e as reações clínicas do paciente.

4) Indução anestésica

Um bolus intravenoso igual ou superior a 120 mcg/kg (17 mL/70 kg), administrado lentamente (durante 3 minutos), pode ser utilizado como agente indutor em cirurgias com duração superior a 45 minutos.

5) Na Unidade de Terapia Intensiva

Uma vez o paciente tenha sido intubado, a ventilação mecânica pode ser iniciada utilizando-se um dos seguintes esquemas:

A velocidade de infusão inicial recomendada para pacientes adultos ventilados mecanicamente é de 2 mg por hora (equivalente a 0,4 mL por hora de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) não diluído. O produto deve ser diluído utilizando-se as soluções de infusão padrões (solução glicosada 5%, soro fisiológico 0,9%, solução de Ringer). Para um paciente de 70 kg, isto corresponde a aproximadamente 30 mcg/kg/h. Um controle mais rápido pode inicialmente ser obtido utilizando-se uma dose "carga" antes da infusão. Por exemplo, uma dose de 5 mg pode ser administrada em doses divididas durante um período de 10 minutos, fase na qual deve ser realizada cuidadosa monitorização da pressão arterial e da frequência cardíaca. Se ocorrer hipotensão ou bradicardia, a velocidade de administração deve ser reduzida e outras medidas apropriadas devem ser instituídas.

A duração máxima recomendada de tratamento com infusões de **Rapifen**[®] (cloridrato de alfentanila) é de 4 dias.

A dose para produzir os efeitos desejados deve ser individualmente determinada e avaliada periodicamente para assegurar que a dose ótima está sendo utilizada. Nos ensaios clínicos, as necessidades dos pacientes adultos geralmente ficam entre doses de 0,5 a 10 mg de alfentanila por hora.

Em pacientes adultos, doses únicas adicionais de 0,5 a 1,0 mg de alfentanila podem ser administradas para promover analgesia durante procedimentos dolorosos curtos..

O paciente idoso e aqueles com insuficiência hepática ou portador de hipotireoidismo podem necessitar doses mais baixas. Pacientes obesos devem ter a dose calculada com base no peso corrigido.

Adolescentes e adultos jovens poderão necessitar doses mais altas que a média habitual. Há pouca experiência sobre o uso de alfentanila para tratar crianças na terapia intensiva.

Dados sugerem que a depuração da alfentanila está inalterada na insuficiência renal. Contudo, há aumento da fração livre e desta forma a dose necessária pode ser menor que aquela do paciente com função renal normal.

SUPERDOSE

Manifestações: As manifestações de superdose de **Rapifen[®]** (cloridrato de alfentanila) são geralmente uma extensão de suas ações farmacológicas. Dependendo da sensibilidade individual, o quadro clínico é determinado, primariamente, pelo grau de depressão respiratória, a qual varia de bradipneia à apneia.

Tratamento: A bradicardia pode ser tratada com anticolinérgicos tais como a atropina. Nas situações de hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio podendo ser necessária ventilação assistida ou controlada. Se houver depressão respiratória associada com rigidez muscular, poderá ser aplicado, por via intravenosa, um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração assistida ou controlada. O paciente deverá ser cuidadosamente observado, o corpo aquecido convenientemente e também deverá ser mantida uma adequada hidratação. Ocorrendo hipotensão grave

ou persistente, a possibilidade de hipovolemia deverá ser considerada e controlada com terapia parenteral apropriada.

Um antagonista narcótico específico (por ex. naloxona) deve estar disponível para o tratamento da depressão respiratória. A depressão respiratória pode durar mais que o efeito do antagonista; portanto, doses adicionais deste último podem ser necessárias. Os tratamentos sugeridos acima não excluem o uso de outras medidas julgadas convenientes no momento.

Todos os efeitos da alfentanila podem ser antagonizados, se necessário, por um antagonista opioide específico como a naloxona.

Precaução Farmacêutica

Rapifen[®] (cloridrato de alfentanila) deve ser diluído em soluções de cloreto de sódio, glicose ou Ringer. Tais diluições são compatíveis com o material plástico de infusão.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

DIZERES LEGAIS

(DIZERES LEGAIS PARA FABRICANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.)

MS - 1.1236.0025

Farm. Resp.: Marcos R Pereira CRF-SP - nº12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg, 30 - B-2340

Beerse - Bélgica

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos-SP

CNPJ -51.780.468/0002-68

®Marca Registrada

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

(DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE: GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.)

MS - 1.1236.0025

Farm. Resp.: Marcos R Pereira CRF-SP - nº12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Parma, Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468.0002-68

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br