



RAPIFEN[®]

(cloridrato de alfentanila)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

solução injetável

0,544 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Rapifen®

solução injetável

cloridrato de alfentanila

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de cloridrato de alfentanila em embalagem com 5 ampolas de 5 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém 0,544 mg de cloridrato de alfentanila, equivalente a 0,5 mg de alfentanila.

Excipientes: água para injetáveis e cloreto de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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®** 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®** ou pela adaptação do fluxo de infusão.

Rapifen® 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® 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®** 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uso como agente anestésico de indução

Cinquenta e sete pacientes mulheres em idade fértil, que foram admitidas para procedimentos cirúrgicos ginecológicos curtos (esterilização por laparoscopia em 90% dos casos), foram selecionadas para um estudo aberto¹ para avaliar a alfentanila como agente de indução. A pré-medicação consistiu em 10 a 15 mg de diazepam via oral, uma hora antes da indução e 0,5 mg de atropina via intramuscular, meia hora antes da indução. A anestesia foi induzida com 2 a 2,5 mg de alfentanila intravenosa, seguido de administração intravenosa de 10 a 20 mg (mediana 16 mg) de etomidato um minuto após a indução. A intubação da traqueia foi feita após a administração de 75 a 100 mg de suxametônio. A anestesia foi mantida com uma mistura de óxido nitroso/oxigênio (2:1) em combinação com enflurano (até 1%) e 40 mg de galamina para relaxar a musculatura. Todos os pacientes receberam ventilação com pressão positiva intermitente. Ao final da cirurgia, o bloqueio neuromuscular foi revertido com 0,5 mg de atropina e 1 mg neostigmina. Praticamente nenhuma depressão respiratória foi observada: em todos os pacientes a respiração espontânea normal retornou em 7 minutos após a operação e a naloxona não foi administrada. A pressão sanguínea e a frequência cardíaca permaneceram estáveis. Nenhuma complicaçāo ocorreu durante o procedimento e não houve ocorrência de eventos adversos graves.

Uso como analgésico opioide para procedimentos cirúrgicos curtos

Um estudo comparativo duplo-cego² foi realizado, incluindo 90 mulheres a serem submetidas a cirurgias ginecológicas curtas. Quarenta e cinco mulheres foram randomizadas para receber alfentanila e outras 45 mulheres receberam fentanila. A anestesia foi induzida pelo metoexital seguida pela injeção duplo-cega de alfentanila (0,5 mg/mL) ou fentanila (0,05 mg/mL). Dependendo da duração esperada para o procedimento foram administrados 3 ou 5 mL de analgésico. Para uma mesma duração de anestesia, a depressão respiratória teve que ser revertida em 11% para o grupo da alfentanila e 51 % para o grupo da fentanila e o tempo para despertar foi significativamente mais curto no grupo da alfentanila. Parâmetros cardiovasculares permaneceram estáveis com ambos analgésicos. Não houve eventos adversos problemáticos.

Uso como analgésico opioide para procedimentos cirúrgicos de média ou longa duração

Injeções em bolus complementadas por incrementos: a conveniência e o potencial clínico da alfentanila como um suplemento ao óxido nitroso/oxigênio isolado foram avaliados³ em 141 pacientes passando por cirurgias de média e longa duração. Seguindo a indução da anestesia com tiopental foi injetado 1 mg de alfentanila imediatamente antes da intubação, a fim de atenuar a resposta de estresse frente à intubação. A anestesia foi mantida com uma mistura de óxido nitroso/oxigênio (2:1), com analgesia alcançada através de uma dose de ataque de 0,1 mg/kg de alfentanila lentamente infundida durante 5 a 10 minutos antes da cirurgia. Incrementos adicionais (10-15 mcg/kg) foram administrados ao longo da cirurgia a cada 10-15 minutos e em resposta a estimulação cirúrgica intensa. O curso da anestesia foi avaliado como bom em 96,4% dos pacientes. A estabilidade cardiovascular observada foi característica em quase todos os pacientes. A recuperação foi extremamente rápida e sem eventos adversos.

Raramente houve a necessidade de reversão de depressão respiratória.

Injeção em bolus complementada por infusão contínua: Em um estudo aberto⁴ a alfentanila foi administrada de maneira análoga ao uso dos anestésicos inalatórios, ou seja, administrada por infusão contínua em uma taxa variável que é determinada pela resposta do paciente à estimulação nociva da cirurgia e de outros procedimentos. O estudo incluiu 12 mulheres. A anestesia geral foi induzida com alfentanila ($150 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1}$) e 66% de N₂O em O₂. A infusão de alfentanila foi iniciada imediatamente após a dose de indução de alfentanila e foi variada entre $25\text{-}150 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$, conforme indicado pelas respostas do paciente a estimulação durante a cirurgia nos últimos 208 ± 22 minutos. Pequenas doses em bolus de alfentanila ($7 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1}$) foram administradas para suprimir com precisão e de maneira rápida, as respostas somáticas hemodinâmicas e outras respostas simpáticas à estimulação. Sem nenhuma exceção, todas as respostas em todos os pacientes foram controladas rapidamente pelos incrementos de alfentanila. A infusão de alfentanila foi cessada $16,2 \pm 1,2$ minutos antes da descontinuação de N₂O. A recuperação da consciência, juntamente à ventilação respiratória espontânea, ocorreu imediatamente após a conclusão da cirurgia ($4,0 \pm 0,5$ minutos após N₂O; $20,3 \pm 1,4$ minutos após cessar a infusão de alfentanila). O estudo demonstrou a viabilidade em manter a anestesia geral com N₂O e uma infusão contínua de alfentanila em taxas variadas de acordo as respostas dos pacientes, permitindo recuperação rápida de consciência e ventilação espontânea satisfatória na conclusão de operações de longa duração, como de 5 horas.

Uso em terapia intensiva

O uso da infusão de alfentanila para sedação de pacientes criticamente doentes, em terapia intensiva, foi avaliada em 16 pacientes⁵. A duração média de permanência foi de 8 dias. As taxas de infusão foram bastante variáveis de um máximo de $2,5 \text{ mcg} / \text{kg} / \text{min}$ para um mínimo de $0,08 \text{ mcg} / \text{kg} / \text{min}$. Não houve evidência de correlação entre as taxas de infusão e a duração da infusão. Para facilitar a comparação entre pacientes, a quantidade total de alfentanila administrada a cada paciente durante o estudo foi calculada e expressa como taxa de infusão em $\text{mcg} / \text{kg} / \text{min}$ (IR). A IR variou de 0,11 para 2,18 $\text{mcg} / \text{kg} / \text{min}$, com uma exigência significativamente menor nos pacientes idosos (acima de 50 anos) do que em jovens ($p < 0,05$, teste t-Student). Os valores médios (SEM) foram respectivamente, 0,4 (0,03) e 1,0 (0,08) $\text{mcg} / \text{kg} / \text{min}$. A maioria dos pacientes foi bem sedada e facilmente gerenciada e nenhum paciente foi excluído do estudo por causa de falhas nas técnicas para promover condições satisfatórias. Não houve evidência significativa de eventos adversos cardíacos associados ao uso do medicamento, mesmo quando o bolus era administrado. A maioria dos pacientes neste estudo foi ventilada no modo SIMV (Ventilação Mandatória Intermittente Sincronizada) e contribuiu significativamente para os seus volumes de minutos, apesar de estarem em uma infusão de alfentanila, contudo, a apneia inicial associada ao

medicamento foi frequentemente útil na resolução dos pacientes, em uma ventilação intermitente com pressão positiva. Todos os pacientes estavam despertos e prontos para respirar, antes da alfentanila ser retirada. Naqueles casos em que a analgesia foi requerida, a infusão foi continuada em um período de desmame. O estado de vigília na presença da analgesia ajudou os pacientes cooperarem com a fisioterapia. A naloxona não foi usada em nenhum paciente. Suplementos de diazepam e relaxantes musculares foram administrados quando necessário. Nenhuma complicaçāo foi observada, exceto vigília ocasional, que perturbou a equipe não familiarizada com a técnica. Nenhum paciente pôde lembrar da sua permanência na terapia intensiva. Além desses comentários sobre a vigília, as equipes médica e de enfermagem estavam satisfeitas com a técnica.

Referências bibliográficas

1. Van Leeuwen L. and Deen L. Alfentanil, a new, potent and very short-acting morphinomimetic for minor operative procedures. *Anaesthetist* 30, p. 115-117, 1981.
2. Van Leeuwen L., Deen L. and Helmers J.H.J.H. A comparison of Alfentanil and Fentanyl in short operations with special reference to their duration of action and postoperative respiratory depression. *Anaesthetist* 30, p. 397-399, 1981.
3. Van Leeuwen L., Deen L. and Helmers J.H.J.H. Alfentanil analgesia for surgical procedures of medium and long duration. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 35 (2), p.123-129, 1984.
4. Ausems M.E., Hug C.C.Jr. and de Lange S. Variable rate infusion of alfentanil as a supplement to Nitrous Oxide anaesthesia for general surgery. *Anaesthetic Analgesia*, 62, p.982-6, 1983.
5. Cohen A.T. and Kelly D.R. Assessment of alfentanil by intravenous infusion as long-term sedation in intensive care. *Anaesthesia*, Volume 42. p. 545-548, 1987.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Rapifen® 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®** 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®** 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®** 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.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do **Rapifen®** 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®** 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 frequentes.

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 opioides posteriores.

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

A ligação de **Rapifen®** 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®** e N₂O/O₂, com uma variação estreita de concentração plasmática de **Rapifen®** 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®** 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®** 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®** 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®** pode-se observar bradicardia. A incidência e o grau de bradicardia podem ser mais pronunciados quando **Rapifen®** 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®** 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®** não apresentaram aumento significativo dos níveis de histamina nem evidências clínicas da liberação de histamina.

A rigidez musculoesquelética está relacionada com a dose e a velocidade de administração de **Rapifen®**.

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.

CONTRAINDICAÇÕES

Rapifen® é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de alfentanila ou outros opioides em geral.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rapifen® 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®** 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 $\frac{1}{4}$ da dose total paralisante de um agente bloqueador neuromuscular, imediatamente antes da administração de **Rapifen®**; se ocorrer a perda da consciência, a dose paralisante total do bloqueador neuromuscular deve ser administrada ou 3) Administração simultânea do **Rapifen®** e a dose paralisante total do bloqueador neuromuscular, quando o **Rapifen®** 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.

Segundo-se à administração de **Rapifen®** 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.

Depressão respiratória

Depressão respiratória é relacionada à dose e pode ser revertida por agente antagonista opioide específico, 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 ressuscitação e antagonistas opioides devem estar prontamente disponíveis. Hiperventilação durante a anestesia pode alterar a resposta do paciente ao CO₂, afetando desta forma a respiração no período pós-operatório.

Rigidez muscular

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.

Doença cardíaca

Bradicardia 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. Bradicardia pode ser tratada com atropina.

Condições especiais de dosagem

Assim como ocorre com outros opioides, **Rapifen®** pode induzir a hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos.

Medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável devem ser tomadas. O uso de injeção rápida em bolus de opióides deve ser evitado 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 opioides ou com histórico de abuso a opioides podem necessitar de doses maiores.

É recomendada redução da dose em pacientes idosos e em paciente debilitados. Assim como ocorre com outros opioides, **Rapifen®** deve ser titulado com cautela em pacientes com qualquer uma das seguintes condições: hipotiroidismo não controlado, doença pulmonar, diminuição da reserva respiratória, alcoolismo, insuficiência hepática ou renal. Tais pacientes podem necessitar de monitoramento pós-operatório prolongado.

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

A dose inicial de **Rapifen®** 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®** pode estar reduzida e a recuperação pós-operatória retardada.

As doses indutoras de **Rapifen®** 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®** 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 cardiorrespiratória 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®**, as necessidades de anestésicos inalatórios ou mesmo a infusão de **Rapifen®** são reduzidas de 30 a 50% para a primeira hora de manutenção.

A administração de **Rapifen®** 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®** 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®** 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® pode mascarar a evolução clínica de traumas de crânio.

Rapifen® 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®** 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®**.

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade

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

Gravidez (Categoria C)

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®** durante o parto (incluindo-se cesariana), uma vez que alfentanila atravessa a barreira placentária e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. No entanto, se **Rapifen®** for administrado nesta condição, deve-se ter imediatamente disponível um equipamento de ventilação assistida para uso, caso seja necessário, para a mãe e o bebê. Um antagonista opioide para a criança deve estar sempre disponível. A meia-vida do antagonista opioide pode ser menor do que a meia-vida de alfentanila e, portanto, a administração repetida do antagonista opioide pode ser necessária.

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

Lactação

Rapifen® pode passar para o leite materno. Desta forma, amamentação ou uso de leite materno não é recomendado até 24 horas após a administração de **Rapifen®**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É recomendado que os pacientes não dirijam veículos ou utilizem máquinas por pelo menos 24 horas após a administração de **Rapifen®**.

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

Insuficiência hepática

Após a administração de dose única intravenosa de 50 mcg/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 são semelhantes 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.

Este medicamento pode causar doping.

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 opioides.

Em 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®** 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®**.

O tratamento com fármacos que possam deprimir o coração ou aumentar o tono 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®**.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **Rapifen®** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 60 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.

Aspecto físico

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de **Rapifen®** 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®** deve ser calculada com base no peso corrigido.

Em pacientes idosos ou debilitados, a dose de **Rapifen®** 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.

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

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

Rapifen® 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 excede 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®** 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®**, quando necessário (para se evitar depressão respiratória pós-cirúrgica, a última dose de **Rapifen®** não deverá ser administrada dentro dos últimos 10 minutos de cirurgia).
- Infusão de **Rapifen®** 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®** 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® 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 que 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®** 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®** 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.

REAÇÕES ADVERSAS

Nesta sessão, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados com o uso de **Rapifen®**, com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre o evento adverso. A relação causal com **Rapifen®** não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Adicionalmente, como os estudos clínicos são conduzidos em condições muito variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos do medicamento não podem ser diretamente

comparáveis às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança de **Rapifen®** foi avaliada em 1157 indivíduos que participaram em 18 estudos clínicos. **Rapifen®** foi administrado como agente indutor anestésico ou como um adjuvante analgésico/anestésico em anestesias locais e gerais em procedimentos cirúrgicos curtos, médios e longos. Esses indivíduos tomaram, pelo menos, uma dose de **Rapifen®** e forneceram dados de segurança. Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) que foram relatadas por > 1% de indivíduos tratados com **Rapifen®**, nesses estudos clínicos, são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1: Relatos de reações adversas por > 1% de indivíduos tratados com Rapifen® em 18 estudos clínicos de Rapifen®.

| | |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Classe de Sistema / Órgão | Rapifen® (cloridrato de alfentanila) |
| Reação adversa | (n = 1157) % |
| Distúrbios Psiquiátricos | |
| humor eufórico | 1,8 |
| Distúrbios no Sistema Nervoso Central | |
| distúrbio no movimento | 7,9 |
| vertigem | 2,4 |
| sedação | 1,5 |
| discinesia | 1,4 |
| Distúrbios Oftálmológicos | |
| 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 Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo | |
| 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 |

As reações adversas adicionais que ocorreram em < 1% de indivíduos tratados com Rapifen® em 18 estudos clínicos estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2: Relatos de reações adversas por < 1% de indivíduos tratados com Rapifen® em 18 estudos clínicos de Rapifen®.

| Classe de Sistema/ Órgão |
|----------------------------------------------------------------|
| Reação adversa |
| Distúrbios Psiquiátricos |
| agitação |
| choro |
| Distúrbio do Sistema Nervoso |
| dor de cabeça |
| sonolência |
| não responsivo ao estímulo |
| Distúrbios Cardíacos |
| arritmia |
| diminuição do batimento do coração |
| Distúrbio Vascular |
| dor venosa |
| Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino |
| broncoespasmo |
| soluços |
| hipercapnia |
| laringoespasmo |
| epistaxe |
| depressão respiratória |
| Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo |
| 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 entubação endotraqueal |

Dados pós-comercialização

As reações adversas primeiramente identificadas durante a experiência pós-comercialização obtidas a partir das taxas de relatos espontâneos, com **Rapifen®** estão incluídas a seguir:

Reação muito rara (< 1/10000), incluindo relatos isolados:

Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, reação anafilactoide e urticária);
Distúrbios Psiquiátricos: desorientação;
Distúrbios do Sistema Nervoso: perda da consciência^a, convulsão, mioclonia;
Distúrbios Oftalmológicos: miose;
Distúrbios Cardíacos: parada cardíaca;
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino: parada respiratória, depressão respiratória^b, tosse;
Distúrbios de Pele e do Tecido subcutâneo: eritema, erupção cutânea;
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: pirexia.

Nota:

^a Período pós-operatório

^b Incluindo desfecho fatal

População pediátrica

Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam as mesmas apresentadas em adultos, com exceção de: rigidez muscular leve a moderada tem sido observada com maior frequência em neonatos. Podem ocorrer rigidez grave e movimento espasmódico, acompanhados por ventilação prejudicada temporariamente, especialmente com altas doses de **Rapifen®** ou com uma rápida taxa de injeção intravenosa.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas

As manifestações da superdose de **Rapifen®** são geralmente uma extensão de suas ações farmacológicas. Pode ocorrer depressão respiratória, que pode variar em gravidade de bradipneia a 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 opioide específico 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.

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



DIZERES LEGAIS – FABRICANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. –BEERSE/BÉLGICA

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.0025

Farm. Resp.: Marcos R Pereira-CRF/SP n°12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Pharmaceutica N.V.

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

Venda sob prescrição médica.

Atenção: Pode causar dependência física ou psíquica.

Uso Restrito a Hospitais.





DIZERES LEGAIS – FABRICANTE GLAXOSMITHKLINE (GSK) – PARMA/ITÁLIA

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.0025

Farm. Resp.: Marcos R Pereira-CRF/SP n°12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA 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

Venda sob prescrição médica.

Atenção: Pode causar dependência física ou psíquica.

Uso restrito a hospitais.



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 do expediente | Assunto | Nº do expediente | Assunto | Data de Aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 15/08/2014 | | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 15/08/2014 | - “Advertências e Precauções”; - “Reações Adversas”; - “Superdose” | VPS/VP | Embalagens com 5 ampolas de 5 mL de 0,544 mg/mL de cloridrato de alfentanila |
| 30/06/2014 | 0511965/14- 1 | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/06/2014 | - | VPS/VP | Embalagens com 5 ampolas de 5 mL de 0,544 mg/mL de cloridrato de alfentanila |