

**Fentanest<sup>®</sup>**

**citrato de fentanila**

**Solução injetável 0,05 mg/mL**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**MODELO DE BULA PARA O  
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Fentanest<sup>®</sup>**  
**citrato de fentanila**

### APRESENTAÇÕES

Solução injetável 0,05 mg/mL.

#### Sem conservante

Caixa com 25 ampolas de 5mL.

Caixa com 50 ampolas de 2mL e 50 ampolas de 2mL em estojos esterilizados.

#### Com conservante

Caixa com 25 frascos-ampola de 10mL.

## USO INTRATECAL, EPIDURAL, INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

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

(equivalente a 0,05mg de fentanila base)

veículo estéril q.s.p. ....1mL

Veículo ampola: ácido cítrico, citrato de sódio, água para injetáveis.

Veículo frasco-ampola: ácido cítrico, metilparabeno, propilparabeno, citrato de sódio, água para injetáveis.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Fentanest<sup>®</sup> é indicado:

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Uma infusão epidural contínua de fentanila foi utilizada para controle da dor pós-operatória em 30 pacientes, os quais tinham recebido anestesia epidural para procedimento cirúrgico. A taxa original máxima de administração de 50 mg/h de fentanila foi reduzida posteriormente para 25 mg/h ou menos. A analgesia foi considerada satisfatória em 24 pacientes.<sup>2</sup>

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, 36 pacientes do sexo masculino que seriam submetidos a artroscopia do joelho, foram divididos em 3 grupos de 12 cada: fentanila epidural (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 100 mcg de fentanila, seguido de uma injeção IV de 2 mL de solução salina normal), fentanila IV (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 2 mL de solução salina seguida por injeção IV de 100 mcg de fentanila) e controle (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 2 mL de solução salina normal juntamente com uma injeção IV de 2 mL de solução salina normal). O tempo de início do bloqueio sensorial foi significativamente mais rápido no grupo da fentanila epidural ( $8,3 \pm 3,7$  minutos) do que no grupo da fentanila IV ( $13,1 \pm 4,2$  minutos,  $p < 0,05$ ) ou grupo controle ( $14,2 \pm 5,4$  minutos,  $p < 0,05$ ).<sup>3</sup>

**Referências bibliográficas:**

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

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Propriedades farmacodinâmicas**

Fentanest<sup>®</sup> é um analgésico opioide potente.

Fentanest<sup>®</sup> é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o receptor  $\mu$ -opioide. Fentanest<sup>®</sup> pode ser usado como um analgésico complementar na anestesia geral ou como anestésico isolado. Fentanest<sup>®</sup> preserva a estabilidade cardíaca e inibe alterações hormonais relacionadas ao estresse com altas doses.

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

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

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

Todas as ações de Fentanest<sup>®</sup> 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 Vc (volume de distribuição do compartimento central) de 13 L, e um Vdss total (volume de distribuição no estado de equilíbrio) de 339 L. A ligação de proteína plasmática ao Fentanest<sup>®</sup> é cerca de 84%.

**Metabolismo**

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

**Eliminação**

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

**Populações especiais****Pacientes pediátricos**

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

**Insuficiência renal**

Dados obtidos de um estudo administrando fentanila por via intravenosa em pacientes que foram submetidos a transplante de rim sugerem que a depuração de fentanila pode ser reduzida nesta população de pacientes. Se pacientes com insuficiência renal receberem Fentanest<sup>®</sup>, 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).

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

Fentanest<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com intolerância a qualquer um de seus componentes ou a outros opioides. A apresentação em frasco-ampola (com conservante) não deve ser utilizada no neuroeixo (vias intratecal e epidural).

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES****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, como ocorre com outros depressores do sistema nervoso central, os pacientes sob efeito de Fentanest<sup>®</sup> devem receber vigilância médica adequada, devendo-se contar com equipamento para ressuscitação e antagonista opioide à disposição. A hiperventilação durante a anestesia pode alterar a resposta do paciente ao dióxido de carbono, afetando, então, a respiração no período pós-operatório.

No período pós-operatório, quando houver necessidade de analgésicos com atividade opioide, deve-se ter em mente a dose total de Fentanest<sup>®</sup> já administrada. Como o efeito depressor respiratório de Fentanest<sup>®</sup> 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.

**Rigidez muscular**

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

Podem ocorrer movimentos mioclônicos não epiléticos.

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

Fentanest<sup>®</sup> pode também originar outros sinais e sintomas característicos dos analgésicos opioides, incluindo euforia, miose, bradicardia e broncoconstrição.

**Doença cardíaca**

Bradicardia e possivelmente assistolia podem ocorrer se o paciente recebeu uma quantidade insuficiente de anticolinérgico ou quando Fentanest<sup>®</sup> é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.

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

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

**Condições especiais de administração**

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

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

Pacientes em terapia crônica com opioides ou com história de abusos de opioides podem necessitar de doses maiores de Fentanest<sup>®</sup>.

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

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

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

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

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

### **Interação com neurolépticos**

Se Fentanest<sup>®</sup> 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 anti-parkinsonianos.

### **Síndrome serotoninérgica**

Recomenda-se cautela quando Fentanest<sup>®</sup> 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 gastrointestinais (por exemplo, náusea, vômito, diarreia).

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

### **Dependência e abuso da medicação**

Fentanest<sup>®</sup> é um medicamento que contém uma substância de uso controlado que pode provocar dependência do tipo morfínico e que apresenta potencial para abuso. Pelas características da substância, seu emprego está restrito às indicações anestésicas e sob cuidado e orientação de profissional habilitado.

### **Este medicamento pode causar doping.**

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

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

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

### **Gravidez (Categoria C)**

Não existem dados adequados para o uso de Fentanest<sup>®</sup> 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.

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

### **Lactação**

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

### **Fertilidade**

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

Em estudos em animais, alguns testes em ratos demonstraram redução da fertilidade em fêmeas nas doses tóxicas maternas.

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

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

A dose inicial de Fentanest<sup>®</sup> deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso.

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

Fentanest<sup>®</sup> deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Efeito dos outros medicamentos sobre Fentanest<sup>®</sup>**

O emprego concomitante de Fentanest<sup>®</sup> com outros depressores do sistema nervoso central (por exemplo: barbitúricos, benzodiazepínicos, neurolépticos, outros opióides ou agentes anestésicos gerais e bebidas alcoólicas) proporcionará efeitos aditivos ou potencializadores. Nesses casos, a dose de Fentanest<sup>®</sup> poderá ser reduzida.

A fentanila, um fármaco de alta depuração, é rápida e extensivamente metabolizada principalmente pelo CYP3A4. O itraconazol (um inibidor potente do CYP3A4) administrado por via oral durante 4 dias na dose de 200 mg/dia não teve efeito significativo sobre a farmacocinética da fentanila.

O ritonavir oral (um dos inibidores mais potentes do CYP3A4) reduziu a depuração da fentanila em dois terços; contudo, as concentrações do pico plasmático após uma dose única de citrato de fentanila não foram afetadas. A coadministração de fluconazol ou voriconazol e Fentanest<sup>®</sup> pode resultar em um aumento da exposição à fentanila.

Quando citrato de fentanila é utilizado em dose única, o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 requer cuidados especiais e observação do paciente. Com tratamento contínuo, a redução da dose de fentanila pode ser necessária para evitar seu acúmulo, o qual pode aumentar o risco de depressão respiratória tardia ou prolongada.

### **Inibidores da monoaminoxidase (MAO)**

Tem sido descrita uma potencialização imprevisível e intensa dos inibidores da MAO pelos analgésicos opióides. Dessa maneira, os pacientes em uso desses inibidores, devem ter sua administração suspensa por pelo menos 2 semanas antes de receberem Fentanest<sup>®</sup>.

### **Medicamentos serotoninérgicos**

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

### **Efeito do Fentanest<sup>®</sup> sobre outros medicamentos**

Após a administração do Fentanest<sup>®</sup>, a dose dos outros medicamentos depressores do SNC deve ser reduzida.

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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



O prazo de validade é de 24 meses para a solução injetável em ampola, e de 36 meses para a solução injetável em frasco-ampola, a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

Se desejado, Fentanest<sup>®</sup> pode ser misturado ao cloreto de sódio 0,9% (nas concentrações de 0,02mg/mL e 0,01mg/mL) ou glicose 5% (nas concentrações de 0,01mg/mL e 0,04mg/mL) para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 48 horas após a preparação com cloreto de sódio, e dentro de 6 horas após a preparação com glicose.

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Fentanest<sup>®</sup> é uma solução límpida, incolor, contendo citrato de fentanila equivalente a 0,05mg/mL de fentanila, para uso intratecal, epidural, intravenoso e intramuscular.

### **Compatibilidade**

Se desejado, Fentanest<sup>®</sup> pode ser misturado ao cloreto de sódio 0,9% (nas concentrações de 0,02mg/mL e 0,01mg/mL) ou glicose 5% (nas concentrações de 0,01mg/mL e 0,04mg/mL) para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 48 horas após a preparação com cloreto de sódio, e dentro de 6 horas após a preparação com glicose.

### **Posologia**

50 mcg = 0,05 mg = 1 mL

A dose deve ser individualizada.

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

#### **1. Pré-medicação**

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

#### **2. Componente de anestesia geral**

##### **Dose baixa**

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

##### **Manutenção**

Raramente são necessárias doses adicionais de Fentanest<sup>®</sup> nestes procedimentos com dor de baixa intensidade.

##### **Dose moderada**

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

##### **Manutenção**

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

##### **Dose elevada**

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

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

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

### **Manutenção**

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

### **3. Como anestésico geral**

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

### **4. Anestesia regional**

#### **Administração epidural**

50 a 100 mcg (1 a 2 mcg/kg) podem ser administrados por esta via, utilizando a apresentação sem conservantes; diluir em quantidade suficiente para 10mL em cloreto de sódio 0,9% ou anestésico local compatível. Quando se necessita de uma complementação da anestesia regional, doses de 50 a 100 mcg/kg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados por via IM ou intravenosa lenta.

#### **Administração intratecal**

5 a 20 mcg (0,1 a 0,4 mcg/kg) podem ser administrados por esta via, utilizando a apresentação sem conservantes. Quando se necessita de uma complementação da anestesia regional, doses de 50 a 100 mcg/kg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados por via IM ou intravenosa lenta.

### **5. No pós-operatório (sala de recuperação)**

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

### **Populações especiais**

#### **Pacientes pediátricos**

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

#### **Pacientes idosos e debilitados**

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

#### **Pacientes obesos**

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



### Insuficiência renal

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

### Modo de usar

Use luvas ao abrir a ampola.

Mantenha a ampola entre o polegar e o indicador, deixando livre a ponta da ampola.

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

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

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



## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### 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**

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	citrato de fentanila (n=376) %
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
Sedação	5,3
Tontura	3,7
Discinesia	3,2
<b>Distúrbios Oculares</b>	
Distúrbios visuais	1,9
<b>Distúrbios Cardíacos</b>	
Bradicardia	6,1
Taquicardia	4,0
Arritmia	2,9
<b>Distúrbios Vasculares</b>	
Hipotensão	8,8
Hipertensão	8,8
Dor na veia	2,9
<b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais</b>	
Apneia	3,5
Broncoespasmo	1,3
Laringoespasmo	1,3
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	
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**

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

**Dados pós-comercialização**

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

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

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

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

**Distúrbios Cardíacos:** parada cardíaca.

**Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais:** depressão respiratória.

**Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** prurido.

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

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

**10. SUPERDOSE**

**Sinais e Sintomas**

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

### **Tratamento**

Se ocorrer hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio e a respiração deve ser assistida ou controlada, de acordo com o caso. Um antagonista opioide específico deve ser adequadamente usado para controlar a depressão respiratória. Esta medida não exclui o uso de outras medidas imediatas de controle. A depressão respiratória provocada pelo Fentanest<sup>®</sup> 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**

Nº lote, data de fabricação e validade: vide rótulo/caixa.

MS nº 1.0298.0081

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

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

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/10/2014.



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
15/04/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2015	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 10. SUPERDOSE	VPS	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 25 amp x 5mL, 25 frs ap x 10mL, 50 amp x 2mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
24/10/2014	0958399/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2014	0958399/14-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/	24/10/2014	INDICAÇÕES CONTRAINDICAÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 25 amp x 5mL, 25 frs ap x 10mL, 50 amp x 2mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.
03/07/2014	0529202/14-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2014	0529202/14-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Fentanil (Janssen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 19/05/2014.	VP e VPS	Solução injetável de 0,05mg/mL em caixas contendo 25 amp x 5mL, 25 frs ap x 10mL, 50 amp x 2mL e 50 amp x 2mL em estojos esterilizados.

**FENTANEST<sup>®</sup> ADESIVO TRANSDÉRMICO**  
**fentanila**

**Adesivo Transdérmico**  
**25 µg e 75 µg**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**MODELO DE BULA PARA O**  
**PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### FENTANEST®

fentanila

Adesivo Transdérmico

### APRESENTAÇÕES

Adesivos transdérmicos com 2,5 mg (10 cm<sup>2</sup>) e 7,5 mg (30 cm<sup>2</sup>) de fentanila, em embalagem com 10 adesivos.

Aplicação transdérmica, monodose, sendo que a quantidade de fentanila liberada de cada adesivo é proporcional à área (25 µg/h em 10 cm<sup>2</sup> de adesivo).

### USO TRANSDÉRMICO

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

### COMPOSIÇÃO

A composição por unidade de área para ambos os adesivos é exatamente a mesma.

#### Composição do produto:

Adesivo: acrilato-vinilacetato, fentanila base e filme de poliéster laminado.

Filme removível: filme de poliéster revestido com fluoropolímero.

Apresentação	25 µg/h	75 µg/h
Área	10 cm <sup>2</sup>	30 cm <sup>2</sup>
Conteúdo de fentanila	2,5 mg	7,5 mg
Liberação de fentanila	25 µg/h	75 µg/h

#### Desenho do perfil do adesivo:



## II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÃO

O medicamento Fentanest® Adesivo Transdérmico é indicado no tratamento de pacientes portadores de dor crônica não tratável com analgésicos menos potentes. Em pacientes com dor crônica é possível titular a dose do sistema transdermal minimizando o risco de reações adversas enquanto ocorre a analgesia.

### 2. RESULTADO DA EFICÁCIA

Wong et al. realizaram um estudo randomizado aberto onde 40 pacientes foram inicialmente tratados com morfina de liberação imediata durante a fase de estabilização e depois foi feita a conversão tanto para o fentanil transdérmico quanto para a morfina de liberação controlada. Não foram encontradas diferenças significativas na eficácia analgésica ou desenvolvimento de efeitos adversos entre os dois grupos de estudo. Em ambos os grupos, houve melhora da insônia em um grau significativo durante o tratamento. Houve uma redução significativa em náuseas e vômitos observada no grupo tratado com fentanil transdérmico.

Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, et al. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. Acta Anaesthesiol Sin 1997; 35:25-32.

O fentanil transdérmico reduz o uso de morfina no pós-operatório, melhora a satisfação do paciente com o controle da dor pós-operatória, e exerce efeitos analgésicos 12 horas após o patch foi removido. O fentanil transdérmico pode levar 12 à 24 horas para o efeito analgésico máximo e tem um lento deslocamento da ação. A liberação consistente do fentanil faz deste um método vantajoso de administração de medicamentos analgésicos e evita a necessidade de um acesso intravenoso. A aplicação transdérmica de opióide não provocou aumentos significativos em eventos adversos.



Caplan RA, Ready LB, Oden RV, Matsen FA III, Nessly ML, Olsson GL. Transdermal fentanyl for postoperative pain management. A double-blind placebo study. *JAMA*. 1989; 261:1036-1039.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A fentanila é um analgésico opioide e interage predominantemente com o receptor  $\mu$ . Estes pontos receptores estão distribuídos pelo cérebro humano, espinhal dorsal e outros tecidos.

A fentanila exerce seus principais efeitos farmacológicos no sistema nervoso central. Suas ações primárias de valor terapêutico são a analgesia e a sedação. A fentanila aumenta a tolerância do paciente à dor e diminui a percepção do sofrimento, embora a presença da dor possa ser reconhecida.

A fentanila deprime os centros de respiração, o reflexo da tosse e tem ação constritora nas pupilas.

O Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico é formado por uma membrana matricial, composta por um material polimérico que libera a fentanila em quantidade constante por unidade de tempo. O gradiente de concentração existente entre a mistura saturada da droga no adesivo e a concentração mais baixa na pele leva à liberação da droga. O princípio ativo move-se em direção à concentração mais baixa, numa velocidade determinada pela camada de polímeros e a difusão através das camadas da pele. Cada dose representa a quantidade média liberada por hora de fentanila na circulação sistêmica.

Devido ao fato de haver variação na dose de acordo com o paciente, o fluxo nominal dos sistemas (25  $\mu\text{g/h}$  ou 75  $\mu\text{g/h}$  de fentanila) são suficientemente exatos para permitir a titulação da dose para cada paciente.

Após a aplicação do adesivo de Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico, a pele sob o sistema absorve a fentanila e forma-se um depósito concentrado da droga nas suas camadas superiores e na musculatura contígua ao local de aplicação. Dessa forma, a fentanila fica disponível na circulação sistêmica. As concentrações séricas de fentanila aumentam gradativamente até atingir os níveis estáveis em 12 a 24 horas permanecendo constantes por 48 a 72 horas, com algumas variações. As concentrações séricas são proporcionais à velocidade de liberação do Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico. Após várias aplicações do adesivo atinge-se o equilíbrio da concentração sérica determinado pela variação individual da permeabilidade da pele e *clearance* corporal da fentanila.

Após a remoção do adesivo a concentração sérica diminui gradativamente, atingindo cerca de 50% de redução após aproximadamente 17 horas (de 13 a 22 horas).

A capacidade de ligação da fentanila às proteínas plasmáticas aumenta com o aumento da ionização da droga. Alterações no pH podem afetar a distribuição entre o plasma e o sistema nervoso central. A fentanila acumula-se no músculo esquelético e é liberada lentamente para o sangue.

O volume médio de distribuição da fentanila é de 6 L/ kg (de 3 a 8). O *clearance* médio em pacientes que sofreram diferentes procedimentos cirúrgicos é de 46 L/h (de 27 a 75). A cinética da fentanila em pacientes geriátricos ainda não foi bem estudada, mas o *clearance* da fentanila administrada por via intravenosa pode ser reduzido e a meia-vida final muito prolongada.

A fentanila é metabolizada primariamente no fígado. No ser humano, a droga parece ser metabolizada primariamente por N-desalquilação para norfentanila e outros metabólitos inativos que não contribuem para a atividade observada da droga. A fentanila administrada por via intravenosa tem cerca de 75% do seu total excretada na urina como metabólitos, com menos de 10% da droga na forma inalterada. Cerca de 9% aparecem nas fezes, como metabólitos. Os valores médios para as frações de fentanila não ligadas ao plasma são de 13 a 21%. A pele não parece metabolizar a fentanila transportada transdermalmente.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à fentanila ou adesivos.

**Este medicamento é contraindicado para o uso em pacientes que apresentarem, hipersensibilidade aos componentes da fórmula do Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico.**

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doses maiores que 25  $\mu\text{g/h}$  são muito altas para o início da terapia em pacientes não tolerantes aos opioides. Somente pacientes tolerantes devem receber a concentração de 75  $\mu\text{g/h}$ .

A eficácia analgésica foi demonstrada em um modelo de dor aguda com procedimentos cirúrgicos que gerariam várias intensidades de dor, como em histerectomia e cirurgias ortopédicas. O uso clínico foi também avaliado em pacientes portadores de doenças malignas com dor crônica.

Baseados nos resultados destas experiências, a preparação de liberação transdérmica de fentanila mostrou-se eficaz nas duas populações, mas seguro apenas para pacientes tolerantes aos opioides.

Devido ao risco de hipoventilação em pacientes não tolerantes aos opioides, o Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico não deve ser usado para a analgesia pós-operatória, se o paciente não fazia uso anterior de opioide.

**Hipoventilação (Depressão Respiratória):** Pode ocorrer a qualquer momento durante o uso do Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico. Portanto, o paciente deve ser cuidadosamente observado em relação ao grau de sedação e sua respiração monitorada até a estabilização da respiração.

**Doenças Pulmonares Crônicas:** Devido ao fato de poder ocorrer hipoventilação, a medicação deve ser administrada com precaução a pacientes com condições preexistentes de predisposição à mesma. Nesses pacientes, as doses normais de opioides podem diminuir a respiração até a falha respiratória.

**Traumatismo e Pressão Intracraniana Aumentada:** O Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico não deve ser usado em pacientes que possam ser susceptíveis aos efeitos intracranianos da retenção de CO<sub>2</sub>, como aquelas com evidência de pressão intracraniana aumentada, deterioração do estado de consciência ou coma. Os opioides podem obscurecer o curso clínico de pacientes com traumatismo craniano. O produto deve ser administrado com cuidado a pacientes com tumor cerebral.

**Doenças Hepática ou Renal:** Não existem ainda informações suficientes para as recomendações ao paciente que sofra de insuficiência renal ou hepática. Os cuidados que devem ser tomados são aqueles referentes ao metabolismo hepático e excreção renal da fentanila.

**Pacientes com Febre:** Pacientes que usem o Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico e que tenham febre devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais dos opioides e a dose deve ser ajustada, se necessário.

**Depressores do Sistema Nervoso Central:** Pacientes que estejam sob tratamento com o produto devem reduzir à metade as doses adicionais de opioides ou depressores do SNC (incluindo-se os benzodiazepínicos). Com o uso concomitante dessas drogas em doses plenas, pode ocorrer hipotensão.

**Dependentes do Álcool ou de Drogas:** O uso concomitante do Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico com bebidas alcoólicas ou depressores do SNC pode resultar em risco para o paciente. O produto tem que ser usado com precaução em paciente com histórico de dependência do álcool ou drogas, especialmente quando o tratamento é feito fora do ambiente de controle médico.

**Pacientes Ambulatoriais:** Pacientes que estejam sob tratamento com o Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico não devem dirigir veículos ou operar máquinas até tornarem-se tolerantes aos efeitos sedativos da droga.

**Gravidez e Amamentação:** A fentanila mostrou diminuir a fertilidade e possuir efeito embriocida em ratos que receberam doses intravenosas 0,3 vezes menores que a concentração humana, por um período de 12 dias. Não houve evidência de teratogenicidade em ratos que receberam fentanila. Não existem ainda estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O produto não deve ser administrado a mulheres grávidas, a não ser que o risco-benefício justifique o potencial risco ao feto.

A fentanila é excretada no leite e, portanto, o produto não deve ser usado durante a amamentação.

**Parto:** O Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico não é recomendado para a analgesia durante o parto.

**Uso Pediátrico:** A farmacocinética da fentanila transdérmica em crianças a partir dos 2 anos é semelhante à do adulto, entretanto pode ocorrer um prazo mais longo para se atingir níveis terapêuticos estáveis, sendo mais frequente a necessidade de se fazer uso concomitante de analgésicos de curta ação. As reações adversas são semelhantes às descritas para adultos, não havendo risco específico à população pediátrica, além dos já referidos. Deve-se ter especial atenção à aderência do adesivo à pele, pois em algumas crianças faz-se necessária uma fixação adicional com fitas adesivas cirúrgicas. A dose de conversão e titulação propostas e utilizadas para os adultos são apropriadas para a faixa pediátrica, não havendo necessidade de adaptação. Assim como no adulto, a fentanila transdérmica não deve ser utilizada para controle de dor pós-operatória em crianças, exceto em situações específicas como acesso venoso difícil, paciente em UTI e crianças que já façam uso da fentanila transdérmica para tratamento de dor oncológica.

**Uso Geriátrico:** Devido ao fato de que pacientes idosos, caquéticos ou debilitados podem ter a farmacocinética alterada por possuírem depósitos pobres em gordura, perda de massa muscular ou *clearance* alterado, portanto mais sensíveis à droga do que pacientes mais jovens, não se deve iniciar o tratamento com doses superiores a 25 µg/h, a menos que os pacientes já estejam tomando pelo menos 135 mg de morfina oral por dia ou uma dose equivalente de outro opioide. Pacientes idosos devem ser cuidadosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fentanila e a dose deve ser reduzida se necessário.

#### **Restrições ou Cuidados:**

Pacientes que apresentaram reações adversas devem ser monitorados por no mínimo 12 horas após a remoção do adesivo, pois as concentrações séricas de fentanila diminuem gradativamente e só atingem cerca de 50% de redução após 17 horas da remoção do adesivo.

O Fentanest® Adesivo Transdérmico só deve ser prescrito por profissionais que possuam conhecimento de administração contínua de opioides potentes, no manuseio de pacientes para o tratamento da dor e na detecção e manuseio da hipoventilação, incluindo o uso de antagonistas de opioides.

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

Fentanest® Adesivo Transdérmico pode levar à dependência física ou psíquica.

Se um tratamento de longa duração com Fentanest® Adesivo Transdérmico for interrompido repentinamente, sintomas de abstinência tais como náusea, vômito, diarreia, ansiedade e tremor podem ocorrer. Reações adversas similares também podem ocorrer se for feita uma mudança de outro analgésico opioide para Fentanest® Adesivo Transdérmico.

Os adesivos devem ser utilizados apenas no paciente indicado pelo médico.

Uma quantidade maior de Fentanest® Adesivo Transdérmico pode ser liberada no corpo sob temperaturas altas.

Uma liberação maior de Fentanest® Adesivo Transdérmico também pode ocorrer se o paciente ficar exposto a fontes diretas de calor. Deve ser evitado, por exemplo, bolsas de calor, cobertores elétricos, camas de água aquecida, banho de sol demorado e intenso, frascos de água quente, saunas e banhos muito quentes.

Os pacientes podem desenvolver tolerância a Fentanest® Adesivo Transdérmico durante tratamento prolongado. Portanto, é possível que o médico prescreva uma dose maior de Fentanest® Adesivo Transdérmico após algum tempo de tratamento, para produzir um mesmo efeito.

A Fentanest® Adesivo Transdérmico possui potencial de causar dependência, em uso prolongado e em alta dosagem desenvolvem-se tolerância e dependência física e psíquica.

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

**Este medicamento pode causar doping.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de depressores do SNC, incluindo-se outros opioides, sedativos ou hipnóticos, anestésicos gerais, fenotiazinas, tranquilizantes, relaxantes da musculatura esquelética, anti-histamínicos sedativos e bebidas alcoólicas, pode produzir efeitos depressores aditivos, hipoventilação, hipotensão e profunda sedação ou coma. A dose de um ou ambos os agentes deve ser reduzida pela metade.

Por exemplo, o inibidor da protease ritonavir não deve ser usado ao mesmo tempo que o Fentanest® Adesivo Transdérmico, a menos que o paciente seja cuidadosamente monitorado pelo médico.

Evitar o uso de álcool enquanto estiver utilizando Fentanest® Adesivo Transdérmico, pois seus efeitos combinados também podem causar sonolência.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Fentanest® Adesivo Transdérmico deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz e umidade.

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

Não aplique o adesivo se este parecer danificado.

Certifique-se de que a embalagem esteja bem fechada e não tenha sinais de danos.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Assim como para outros opioides a dose deve ser individualizada.

O fator mais importante na determinação da dose adequada é a preexistência de tolerância aos opioides. As doses iniciais devem ser reduzidas em pacientes idosos ou debilitados.

O Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico deve ser aplicado exclusivamente em peles íntegras, não irritadas ou irradiadas, em superfície plana do dorso superior. Os pelos locais devem ser cortados, e não depilados, antes da aplicação do adesivo. Se houver necessidade de limpeza prévia no local da aplicação do adesivo, esta deve ser feita apenas com o uso de água. Sabonetes, óleos, loções, álcool ou outros agentes de limpeza são irritantes ou alteram as características da pele. A pele deve secar completamente antes da aplicação do adesivo.

O Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico deve ser aplicado imediatamente após sua remoção da embalagem. O adesivo deve ser pressionado firmemente no local com a palma da mão, durante 10 a 20 segundos, certificando-se que o contato é completo, principalmente nos cantos.

O Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico pode ser usado continuamente por 72 horas. Se houver necessidade de analgesia por mais que 72 horas, um novo adesivo deverá ser aplicado em uma área diferente do corpo, após a remoção do adesivo anterior.

O adesivo já usado deve ser dobrado com a superfície que libera a droga para dentro, e descartado em local seguro.

Para a seleção da dose inicial os seguintes fatores devem ser levados em consideração: a dose diária, potência e as características do opioide usado anteriormente pelo paciente (se agonista puro ou agonista-antagonista); a segurança da potência relativa estimada usada para o cálculo da necessidade de Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico; o grau de tolerância ao opioide, se houver, e a condição geral e estado clínico do paciente.

Como dose inicial, deve ser usada a concentração de 25 µg/h, a não ser que o paciente tenha tolerância prévia a opioide. Para a conversão da administração oral para a parenteral usa-se a seguinte metodologia: calcula-se a necessidade analgésica prévia para 24 horas, converte-se esta quantidade para a dose de equivalência de analgesia da morfina oral, com o uso da tabela; consultam-se os dados descritos para equivalência entre doses para 24 horas de morfina oral e intramuscular, que são aproximadamente equivalentes ao do Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico.

### CONVERSÃO DA DOSE DE EQUIVALÊNCIA ANALGÉSICA (mg)

Substância	Dose	
	IM	Oral
morfina	10	30
hidromorfona	1,5	7,5
metadona	10	20
oxicodona	15	30
levorfanol	2	4
oximorfona	1	10 (Retal)
heroína	5	60
meperidina	75	--
codeína	130	200

\* Todas as doses IM e Oral são consideradas equivalentes a 10 mg de morfina IM no efeito analgésico.





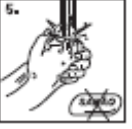
### PRESCRIÇÃO DE FENTANILA TRANSDÉRMICA BASEADA NA DOSE EQUIVALENTE DIÁRIA DE MORFINA

morfina IM 24 horas (mg/dia)	morfina Oral 24 horas (mg/dia)	Dose de Fentanest <sup>®</sup> Adesivo Transdérmico (µg/h)
45 – 134	8 – 22	25
135 – 224	23 – 37	50
225 – 314	38 – 52	75
315 – 404	53 – 67	100
405 – 494	68 – 82	125
495 – 584	83 – 97	150
585 – 674	98 – 112	175
675 – 764	113 – 127	200
765 – 854	128 – 142	225
855 – 944	143 – 157	250
945 – 1034	158 – 172	275

Obs: a atividade analgésica proporcional de 10 mg de morfina IM em relação a 100 µg de fentanila IV foi usada para o cálculo de equivalência de morfina em relação a Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico. A dose de 10 mg de morfina IV ou 30 mg de morfina oral a cada 4 horas por 24 horas (total de 60 mg/dia IM ou 180 mg/dia Oral) é considerada equivalente a 100 µg/h de Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico.

#### Modo de usar:

- ☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- ☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- ☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- ☐ **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

	<p>1. Abra a embalagem aluminizada do produto, rasgando o envelope.</p>		<p>2. Remova o adesivo do envelope.</p>
	<p>3. Desprenda o filme removível, a partir da borda livre, com cuidado, sem tocar na parte adesiva.</p>		<p>4. Escolha área de pele íntegra e sem pelos. Aplique o adesivo na pele, de forma a que não haja vincos e que toda a superfície do adesivo esteja em contato com a pele. Pressione com a palma da mão por 30 segundos. Certifique-se de que o adesivo esteja bem aderido, principalmente nos cantos (exceto a borda livre do adesivo).</p>
	<p>5. Lave as mãos com água corrente (sem sabão).</p>		

A analgesia da maioria dos pacientes é mantida adequadamente quando o adesivo é mantido por 72 horas. Um pequeno número de pacientes pode necessitar de aplicação de adesivo a cada 48 horas.

Devido ao aumento da concentração sérica de fentanila nas primeiras 24 horas, a avaliação inicial do máximo efeito analgésico não pode ser feita antes deste tempo. A dose inicial de Fentanest® Adesivo Transdérmico pode ser aumentada após 3 dias.

Durante a aplicação inicial do Fentanest® Adesivo Transdérmico os pacientes devem usar analgésicos de curta ação para as primeiras 24 horas, até que a eficácia máxima do produto seja atingida. Para que o paciente alcance o equilíbrio com uma nova dose podem ser necessários até 6 dias.

Aumentos adequados da dose devem ser baseados na dose diária suplementar de opioides, usando a proporção entre 90 mg/24 horas de morfina oral e 25 µg/h de Fentanest® Adesivo Transdérmico.

O paciente pode tomar banho de chuveiro ou de piscina, após aplicar o adesivo.

#### Como trocar o Fentanest® Adesivo Transdérmico:

Após três dias, remover o adesivo. Excepcionalmente o adesivo pode desprender-se sozinho. Imediatamente dobre duas vezes o adesivo usado com a face adesiva para dentro e descarte-o em segurança. Aplique o novo adesivo de maneira correta, mas nunca no mesmo lugar que o anterior. Escolher outro local.

#### Interrupção no Uso de Fentanila Transdérmica:

Alguns pacientes necessitam uma mudança para outros métodos de administração de opioides quando a dose de Fentanest® Adesivo Transdérmico excede 300 µg/h. Para mudar o tratamento para outro opioide, o adesivo de Fentanest® Adesivo Transdérmico deve ser retirado e o tratamento iniciado com a metade da dose equivalente em analgesia do novo opioide, 12 a 18 horas mais tarde.

A dose do novo analgésico deve ser titulada baseando-se nas informações de dor do paciente até que analgesia adequada seja obtida.

Pacientes que necessitam interromper o tratamento com opioides devem ter as doses reduzidas gradativamente, para que não surjam sintomas e sinais de remoção abrupta.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

A hipoventilação é a reação adversa mais grave, seguida da hipotensão e hipertensão. As principais reações adversas observadas são:

No organismo como um todo: dor abdominal<sup>1</sup> e cefaleia<sup>1</sup>.

Sistema Digestivo: náusea<sup>2</sup>, vômito<sup>2</sup>, constipação<sup>2</sup>, boca seca<sup>2</sup>, anorexia<sup>1</sup>, diarreia<sup>1</sup>, dispepsia<sup>1</sup>, flatulência.

Sistema Nervoso: sonolência<sup>2</sup>, confusão<sup>2</sup>, astenia<sup>2</sup>, nervosismo<sup>1</sup>, alucinações<sup>1</sup>, ansiedade<sup>1</sup>, depressão<sup>1</sup>, euforia<sup>1</sup>, tremor, coordenação anormal, desordem da fala, pensamento e sonho desordenados, agitação, parestesia, amnésia, síncope, reação paranoica.

Sistema respiratório: dispneia<sup>1</sup>, hipoventilação<sup>1</sup>, apneia<sup>1</sup>, hemoptise, faringite, soluço.

Pele: sudorese<sup>2</sup>, prurido<sup>1</sup>, rash cutâneo, reações locais do adesivo como eritema, pápulas, prurido, edema.

Sistema urogenital: retenção urinária<sup>1</sup>.



- (1) Reações que ocorrem em 3 a 10% dos pacientes  
(2) Reações que ocorrem em 10% ou mais pacientes

**Abuso e dependência:**

O Fentanest<sup>®</sup> Adesivo Transdérmico pode produzir dependência física e psíquica similar àquela da morfina.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

As manifestações de superdosagem são uma extensão de sua ação farmacológica sendo que o efeito mais grave é a hipoventilação.

Para o tratamento da hipoventilação deve-se remover imediatamente o adesivo e estimular a fala do paciente, física ou verbalmente. Essas ações podem ser seguidas pela administração de um narcótico antagonista específico, como a naloxona. A duração da hipoventilação, devido a uma superdosagem, pode ser mais longa que os efeitos do antagonista (a meia-vida da naloxona é de 30 a 81 minutos). O intervalo entre as doses IV de naloxona deve ser cuidadosamente escolhido devido à possibilidade de renarcotização após a remoção do adesivo; podem ser necessárias repetidas doses de naloxona. A suspensão do efeito narcótico pode resultar em dor aguda e liberação de catecolaminas.

Nos cuidados necessários estão incluídos os referentes à adequada ventilação, administração de oxigênio e assistência ou controle da respiração com o uso de ventilação orofaríngea ou de tubo endotraqueal. Deve ser mantida uma temperatura corpórea adequada e administração de fluido.

Se ocorrer hipotensão grave ou persistente, deve ser considerada a possibilidade de hipovolemia e a mesma deve ser tratada com terapia parenteral fluida apropriada.

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

**III - DIZERES LEGAIS****VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA****ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.**

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo/caixa

Registro M.S.: 1.0298.0081

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014**





## Anexo B

### Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
30/06/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Fentanest <sup>®</sup> Adesivo Transdérmico)	30/06/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Fentanest <sup>®</sup> Adesivo Transdérmico)	30/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP e VPS	Adesivo Transdérmico 25 µg e 75 µg Caixa com 10 adesivos.