

citrato de fentanila

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Solução Injetável 50mcg/ml.

Embalagens contendo 5 ampolas com 2ml e 5ml.

Embalagens contendo 5 e 50 ampolas com 10ml.

USO EPIDURAL, INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO OACIMAE ZANOS

COMPOSIÇÃO

Cada ml. da solução injetável contém:

citrate de fentanila (equivalente a 50mcg de fentanila).....78,5mcg

Veículo q.s.p.....1ml.

Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O citrato de fentanila é indicado:

-para analgesia de curta duração durante o período anestésico (pré-medicação, indução e manutenção) ou quando necessário no período pós-operatório imediato (saída de recuperação);

-para uso como componente analgésico da anestesia geral e suplemento da anestesia regional.

-para administração conjunta com neuroléptico na pré-medicação, na indução e como componente de manutenção em anestesia geral e regional;

-para uso como agente anestésico único com oxigênio em determinados pacientes de alto risco, como os submetidos a cirurgia cardíaca ou certos procedimentos neurológicos e ortopédicos difíceis.

-para administração epidural no controle da dor pós-operatória, operação cesárianas 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 (5mcg/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.

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 50mcg/h de fentanila foi reduzida posteriormente para 25mcg/h ou menos. A analgesia foi considerada satisfatória em 24 pacientes. 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 17ml. de lidocaína 2% + 100mcg de fentanila, seguido de uma injeção IV de 2ml. de solução salina normal), fentanila IV (administração epidural de 17ml. de lidocaína 2% + 2ml. de solução salina seguida por injeção IV de 100mcg de fentanila) e controle (administração epidural de 17ml. de lidocaína 2% + 2ml. de solução salina normal juntamente com uma injeção IV de 2ml. de solução salina normal). O tempo de início do bloqueio sensorial foi significativamente mais rápido no grupo da fentanila epidural (8,3 ± 3,7 minutos) do que no grupo da fentanila IV (13,1 ± 4,2 minutos, p < 0,05) ou grupo controle (14,2 ± 5,4 minutos, p < 0,05).

Referências bibliográficas

1. Lejus C., et al. Postoperative Epidural Analgesia With Bupivacaine and Fentanyl: Hourly Pain Assessment in 348 Pediatric Cases. *Pediatric Anesthesia*, 2001; 11: 327- 332.

2. Bailey P. W., et al. Continuous Epidural Infusion of Fentanyl for Postoperative Analgesia. *Anaesthesia*, 1980; 35: 1002- 1006.

3. Cheng 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

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

A dose de 100mcg (2,0ml) é aproximadamente equivalente em atividade analgésica a 10mg de morfina. O início de ação é rápido. Entretanto, o efeito depressor respiratório e analgésico máximo 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 10mcg.

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 opíoides, dependendo da dose e da velocidade de administração, citrato de fentanila pode causar rigidez muscular, bem como euforia, miose e bradicardia.

Testes de histamina e de pupílas na pele indicam que a liberação de histamina clinicamente significativa é rara com o uso de citrato de fentanila. Todas as ações de citrato de fentanila são revertidas por um antagonista opioide específico.

Propriedades farmacocinéticas

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. O citrato de fentanila possui um V_d (volume de distribuição do compartimento central) de 13L e um V_d (volume de distribuição no estado de equilíbrio) de 339L. A ligação de proteína plasmática ao citrato de



fentanila é cerca de 84%.

Metabolismo

O citrato de fentanila é rapidamente metabolizado, principalmente no fígado pelo CYP3A4. O principal metabólito é a norfentanila. A depuração de citrato de fentanila é de 574ml/min.

Eliminação

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

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A taxa de ligação a proteínas plasmáticas da fentanila em recém-nascidos é de aproximadamente 62%, que é mais baixa do que em adultos. A depuração e o volume de distribuição são mais altos em bebês e crianças. Isso pode resultar em aumento da dose necessária de citrato 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 este medicamento, eles devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de toxicidade por fentanila e a dose deve ser reduzida, se necessário (vide "Posologia e Modo de usar").

Pacientes adultos com queimaduras

Um estudo de 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 10kg de massa livre de gordura (massa magra).

Informações pré-clínicas

O citrato de fentanila apresenta uma ampla margem de segurança. Em ratos, a população LD₅₀ ED₀₁ para o nível mais baixo de analgesia é 281,8 em comparação com 69,5 e 4,8 para morfina e pectidina, respectivamente.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

A fentanila in vivo mostrou, tal como outros analgésicos opíoides, efeitos mutagênicos em um estudo de cultura de células de mamíferos, apenas para concentrações citotóxicas e juntamente com a ativação metabólica. A fentanila não mostrou evidência de mutagenicidade in vivo quando testada em estudos com roedores e estudos bacterianos. Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos realizado com ratos, a fentanila não se associou a maior incidência de tumores com doses subcutâneas de até 33mcg/kg/dia em machos ou 100mcg/kg/dia em fêmeas, que foram as doses máximas administradas para machos e fêmeas.

Toxicologia reprodutiva

Fertilidade

Alguns testes em ratos mostraram redução de fertilidade assim como mortalidade de embriões. Estes achados foram relacionados à toxicidade materna e não a um efeito direto do medicamento no embrião em desenvolvimento. Não houve evidência de efeitos teratogênicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Depressão respiratória Este medicamento pode causar rigidez muscular, comprometendo particularmente os músculos torácicos e, durante a indução da anestesia, pode também atingir os movimentos musculares esqueléticos de vários grupos nas extremidades, pescoço e globo ocular. Estes efeitos estão relacionados com a dose e a velocidade de injeção e a incidência pode ser evitada através das seguintes medidas: injeção IV lenta (geralmente suficiente para doses menores), uso de benzodiazepínicos na pré-medicação ou uso de relaxantes neuromusculares. Podem ocorrer movimentos mioclônicos não epilépticos. Uma vez instalada a rigidez muscular, a respiração, contudo, deverá ser assistida ou controlada. Deve-se ter em mente que o emprego dos agentes bloqueadores neuromusculares deve ser compatível com o estado cardiovascular do paciente.

O citrato de fentanila pode também originar outros sinais e sintomas característicos dos analgésicos opíoides, incluindo euforia, miose, bradicardia e bruxismoconvulsivo.

Risco de uso concomitante de depressores do sistema nervoso central (SNC), especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados O uso concomitante de citrato de fentanila e depressores do SNC, especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados em pacientes com respiração espontânea, pode aumentar o risco de sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Se for tomada a decisão de administrar citrato de fentanila concomitantemente com um depressor do SNC, especialmente um benzodiazepínico ou medicamento relacionado, deve ser administrada a menor dose eficaz de ambos os medicamentos, durante o período mais curto de utilização concomitante. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação profunda. Portanto, é altamente recomendável informar os pacientes e seus cuidadores para que estejam cientes desses sintomas (vide "Interações Medicamentosas").

Dependência de drogas e potencial para abuso

Tolerância, dependência física e dependência psicológica podem se desenvolver com a administração repetida de opíoides. Os riscos aumentam em pacientes com histórico pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doença mental (por exemplo, depressão grave). Portanto, é possível que uma dose maior de citrato de fentanila seja necessária para produzir o mesmo resultado.

Dependência física pode resultar em sintomas agudos de abstinência após descontinuação abrupta ou redução significativa na dosagem de opíoides. O uso abusivo de fentanila pode ocorrer de forma semelhante a outros agonistas opíoides. O abuso ou uso indevido intencional de citrato de fentanila pode resultar em superdosagem e/ou morte. Mesmo pessoas sob risco aumentado de abuso de opíoides podem ser adequadamente tratadas com citrato de fentanila.

com citrato de fentanila.

Síndrome de abstinência neonatal

Casos malheus utilizam opíoides cronicamente durante a gravidez, há risco de seus bebês recém-nascidos apresentarem a síndrome de abstinência neonatal (vide "Gravidez (Categoria C)").

Rigidez muscular

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

Podem ocorrer movimentos mioclônicos não epilépticos.

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

O citrato de fentanila pode também originar outros sinais e sintomas característicos dos analgésicos opíoides, incluindo euforia, miose, bradicardia e bruxismoconvulsivo.

Doença cardíaca

Bradicardia e possivelmente parada cardíaca podem ocorrer se o paciente recebeu uma quantidade insuficiente de antiarrítmico ou quando citrato de fentanila é combinado com relaxantes musculares não vagotônicos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.

Este medicamento pode provocar bradicardia, que embora seja revertida pela atropina, implica o seu uso com cautela em pacientes portadores de bradiaritmia.

Opíoides 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 opíoides 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.

Este medicamento 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 opíoides ou com história de abusos de opíoides podem necessitar de doses maiores.

A dose de citrato de fentanila deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. O citrato de fentanila é recomendado para o uso em anestesiologia, não devendo ser empregado a não ser em certos cirurgios equipados com aparelhagem adequada e com antidotos indicados.

Opíoides devem ser titulados com cuidado em pacientes que apresentarem

qualquer uma das seguintes condições: doença pulmonar, capacidade respiratória reduzida, insuficiência hepática ou renal, hipotiroxismo não controlado e alcoolismo. Tais pacientes também necessitam de monitoramento pós-operatório prolongado.

O citrato de fentanila deve ser usado com cautela nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras patologias que 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 citrato de fentanila pode ser mais prolongada do que a duração do efeito do antagonista opioide empregado, devendo-se, portanto, manter cuidado médico adequado.

Quando aplicado na técnica de neuroleptoanalgesia, associado ao droperidol, e eventualmente complementado pelo 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 anestesiistas com experiência nessa técnica. Não se deve ultrapassar a dose recomendada a fim de evitar possível depressão respiratória e hipertensão muscular. Tem sido relatada a possibilidade de que o protóxido de nitrogênio provoque depressão cardiovascular, quando administrado com altas doses de citrato de fentanila.

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

Interação com neurolépticos

Se citrato de fentanila for administrado com um neuroléptico, o médico deve estar familiarizado com as propriedades específicas de cada fármaco, particularmente a diferença na duração da ação. Quando tal combinação for utilizada, existe uma maior incidência de hipotensão. Os neurolépticos podem induzir o aparecimento de sintomas extrapiramidais que podem ser controlados por agentes antiparkinsonianos.

Síndrome serotoninérgica

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 (ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSNs), e com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina (incluindo inibidores da monoaminoxidase (MAO)s). Isso pode ocorrer com

a dose recomendada. A síndrome serotoninérgica pode incluir manifestos 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), ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náusea, vômito, diarreia).

Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, deve-se considerar uma rápida interrupção deste medicamento.

Hiperalgesia induzida por opioide

Hiperalgesia induzida por opioide (HIO) é uma resposta paradoxal a um opioide, particularmente com altas doses de uso crônico, na qual há aumento na percepção da dor apesar de exposição estável ou crescente ao opioide.

Difere da tolerância, na qual são necessárias doses mais altas de opioide para obter o mesmo efeito analgésico ou tratar a dor recorrente. A HIO pode se manifestar como níveis aumentados de dor, dor mais generalizada (isto é, menos localizada) ou dor a estímulos comuns (isto é, não dolorosos) (alodinia) sem evidência de progressão da doença. Quando houver suspeita de HIO, a dose de opioide deve ser diminuída ou reduzida gradualmente, se possível.

Este medicamento pode causar doping.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes só poderão dirigir e operar máquinas se um tempo suficiente tiver transcorrido após a administração de citrato de fentanila (pelo menos 24 horas).

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 citrato de fentanila em mulheres grávidas. O citrato de fentanila pode cruzar a placenta no início da gravidez. Os estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva (vide "Informações pré-clínicas"). O risco potencial em humanos é desconhecido.

O uso crônico de um opioide durante a gravidez pode causar dependência da droga no neonato, levando à síndrome de abstinência neonatal. A administração IV ou IM durante o parto (incluindo cesárea) não é recomendada, pois este medicamento atravessa a placenta e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. O risco/benefício da fentanila por 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 Este medicamento é excretado no leite materno; portanto, a amamentação ou o uso do leite materno não é recomendado pelo um período de 24 horas após a administração de citrato de fentanila. O risco/benefício da amamentação após a administração de citrato de fentanila deve ser considerado.

Fertilidade

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

Em estudos em animais, alguns testes em ratos demonstraram redução da fertilidade em fêmeas nas doses tóxicas maternas (vide "Informações pré-clínicas").

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Assim como para os demais opíoides, a dose inicial de citrato de fentanila

