

**RAPIFEN<sup>®</sup>**  
(cloridrato de alfentanila)



solução injetável

0,544 mg/mL

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Rapifen<sup>®</sup>**

solução injetável

cloridrato de alfentanila

## APRESENTAÇÃO

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

### 1. INDICAÇÕES

**Rapifen<sup>®</sup>** (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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** ou pela adaptação do fluxo de infusão.

**Rapifen<sup>®</sup>** também pode ser empregado como agente primário na indução da anestesia em que sejam necessárias a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica.

#### Uso em terapia intensiva

**Rapifen<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** (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<sup>®</sup>** 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.

## **2. 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 aberto<sup>1</sup> 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, seguida 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 suxametonio. 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 complicação ocorreu durante o procedimento e não houve ocorrência de eventos adversos graves.

### **Uso como analgésico opioide para procedimentos cirúrgicos curtos**

Um estudo comparativo duplo-cego<sup>2</sup> 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 avaliados<sup>3</sup> 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 aberto<sup>4</sup> 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 mcg.kg<sup>-1</sup>) e 66% de N<sub>2</sub>O em O<sub>2</sub>. A infusão de alfentanila foi iniciada imediatamente após a dose de indução de alfentanila e foi variada entre 25-150 mcg.kg<sup>-1</sup>.hr<sup>-1</sup>, conforme indicado pelas respostas do paciente a estimulação durante a cirurgia nos últimos 208 ± 22 minutos. Pequenas doses em bolus de alfentanila (7 mcg.kg<sup>-1</sup>) 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 ± 1,2 minutos antes da descontinuação de N<sub>2</sub>O. A recuperação da consciência, juntamente à ventilação respiratória espontânea, ocorreu imediatamente após a conclusão da cirurgia (4,0 ± 0,5 minutos após N<sub>2</sub>O; 20,3 ± 1,4 minutos após cessar a infusão de alfentanila). O estudo demonstrou a viabilidade em manter a anestesia geral com N<sub>2</sub>O e uma infusão contínua de alfentanila em taxas variadas de acordo com 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 pacientes<sup>5</sup>. A duração média de permanência foi de 8 dias. As taxas de infusão foram bastante variáveis de um máximo de 2,5 mcg/kg/min para um mínimo de 0,08 mcg/kg/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 mcg/kg/min (IR). A IR variou de 0,11 para 2,18 mcg/kg/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) mcg/kg/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 cardiovasculares associados ao uso do medicamento, mesmo quando bolus era administrado. A maioria dos pacientes neste estudo foi ventilada no modo SIMV (Ventilação Mandatória Intermitente Sincronizada) o que contribuiu significativamente para o seu volume minuto, apesar de estarem sob infusão de alfentanila. Contudo, a apneia inicial associada ao medicamento foi frequentemente útil para acomodar

o paciente em 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 complicação 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. *Anaesthesist* 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. *Anaesthesist* 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.

### 3. 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  $\mu$ -agonista usado apenas por via intravenosa.

#### Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do **Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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. Meias-vidas finais de eliminação de 88-223 minutos foram relatadas.

A ligação de **Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> e N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, com uma variação estreita de concentração plasmática de **Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> em infusão, num fluxo de 0,5 a 3,0 mcg/kg/min. com N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> pode-se observar bradicardia. A incidência e o grau de bradicardia podem ser mais pronunciados quando **Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

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.

### **Crianças**

A ligação proteica em recém-nascidos é de 75% e aumenta para 85% em crianças. 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  $1230 \pm 520$  mL/kg em recém-nascidos e de  $163,5 \pm 110$  mL/kg em crianças. A meia-vida é  $146 \pm 57$  minutos em recém-nascidos e  $40,2 \pm 8,9$  minutos em crianças.

### **Insuficiência hepática**

Após 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 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 insuficiência renal é aumentada de 12,4 a 19% comparada com 10,3 a 11% nos controles. Isto pode resultar em um aumento nos efeitos clínicos de alfentanila.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Rapifen**<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de alfentanila ou outros opioides em geral.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

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

Seguindo-se à administração de **Rapifen**<sup>®</sup> 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 monoamina oxidase 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 opioide. 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 CO<sub>2</sub>, afetando desta forma a respiração no período pós-operatório.

### **Risco do uso concomitante de depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados**

O uso concomitante de **Rapifen**<sup>®</sup> 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 **Rapifen**<sup>®</sup> concomitantemente com um depressor do SNC, especialmente um benzodiazepínico ou um 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 abuso**

Tolerância, dependência física e dependência psicológica podem se desenvolver mediante a administração repetida de opioides. Os riscos aumentam em pacientes com histórico pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doença mental (por exemplo, depressão maior). Portanto, é possível que seja necessária uma dose mais alta de **Rapifen**<sup>®</sup> para produzir o mesmo resultado.

A dependência física pode resultar em sintomas agudos de abstinência após descontinuação abrupta ou uma redução significativa da dose de opioides.

O uso abusivo de alfentanil pode ocorrer de maneira semelhante a outros agonistas opioides. O abuso ou uso indevido intencional de **Rapifen**<sup>®</sup> pode resultar em superdosagem e/ou morte. As pessoas com risco aumentado de abuso de opioide podem ser adequadamente tratadas com **Rapifen**<sup>®</sup>.

### **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**

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

### **Condições especiais de dosagem**

Assim como ocorre com outros opioides, **Rapifen**<sup>®</sup> 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 opioides 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**<sup>®</sup> deve ser titulado com cautela em pacientes com qualquer uma das seguintes condições: hipotireoidismo não controlado, doença pulmonar, diminuição da reserva respiratória, alcoolismo, insuficiência hepática ou renal. Tais pacientes também necessitam 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**<sup>®</sup> deve ser adequadamente reduzida em idosos e pacientes debilitados. Em obesos (mais que 20% do peso ideal) a dose deve ser determinada em função da massa corporal magra.

Em pacientes com função hepática comprometida e em pacientes geriátricos a depuração plasmática de **Rapifen**<sup>®</sup> pode estar reduzida e a recuperação pós-operatória retardada.

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

A administração de **Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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 CO<sub>2</sub>, 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 intraoperatória pode posteriormente alterar a resposta pós-operatória ao CO<sub>2</sub>.

Monitorização pós-operatória adequada deve ser empregada, particularmente após **Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

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**<sup>®</sup> pode mascarar a evolução clínica de traumas de crânio.

**Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

### **Hiperalgisia induzida por opioides**

A hiperalgisia induzida por opioides (HIO) é uma resposta paradoxal a um opioide, particularmente em altas doses ou com uso crônico, em que há um aumento na percepção da dor, apesar da exposição estável ou aumentada ao opioide. Difere da tolerância, na qual são necessárias doses mais altas de opioides 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 focal) ou dor a estímulos comuns (isto é, não dolorosos) (alodinia) sem evidência de progressão da doença. Quando houver suspeita de HIO, a dose de opioides deve ser diminuída ou reduzida gradativamente, se possível.

### **Carcinogênese, mutagênese e fertilidade**

Não foram feitos estudos suficientemente longos para se avaliar o potencial carcinogênico de **Rapifen**<sup>®</sup>. Os estudos realizados mostram que doses intravenosas únicas de **Rapifen**<sup>®</sup>, 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.

O uso crônico de um opioide durante a gravidez pode causar dependência de drogas no neonato, levando à síndrome de abstinência neonatal. Se o uso de opioides for necessário por um período prolongado em uma mulher grávida, informe o paciente sobre o risco de síndrome de abstinência de opioides neonatal.

Não é recomendado administrar-se **Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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.**

#### **Síndrome de abstinência neonatal**

Se as mulheres tomarem opioides cronicamente durante a gravidez, existe o risco de que seus recém-nascidos sofram de síndrome de abstinência neonatal. Os neonatos expostos a opioides cronicamente também podem experimentar a síndrome de abstinência neonatal (vide “Gravidez”).

#### **Lactação**

**Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

#### **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**<sup>®</sup>.

**Este medicamento pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Medicamentos que alteram o efeito da alfentanila**

#### **Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)**

Fármacos como barbitúricos, benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, neurolépticos, anestésicos gerais e outros depressores não seletivos do SNC (por exemplo, o álcool) podem potencializar a depressão respiratória de opioides. Em pacientes que receberam tais fármacos depressores do SNC, a dose necessária de **Rapifen**<sup>®</sup> será menor do que a usual. O uso concomitante de **Rapifen**<sup>®</sup> em pacientes que respiram espontaneamente pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte (vide “Advertências e Precauções”).

#### **Efeitos de Rapifen<sup>®</sup> em outros medicamentos**

Com a administração de **Rapifen**<sup>®</sup>, a dose de outros fármacos depressores do SNC deve ser reduzida. Isto é particularmente importante após uma cirurgia, pois a analgesia profunda é acompanhada por uma depressão respiratória acentuada, que pode persistir ou reaparecer no período pós-operatório. A administração de depressores

do SNC, tal como benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, durante este período pode aumentar desproporcionalmente o risco de depressão respiratória (vide “Advertências e Precauções”).

#### **Inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)**

A alfentanila é metabolizada principalmente via isoenzima 3A4 do citocromo humano P450. Dados in vitro sugerem que inibidores potentes 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 outardia. O uso concomitante de tais drogas requer cuidado especial e observação do paciente; em particular, pode ser necessário reduzir a dose de **Rapifen**<sup>®</sup>.

#### **Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs)**

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

#### **Medicamentos serotoninérgicos**

A coadministração de alfentanila com um agente serotoninérgico, como os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRSs), os inibidores de recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSNs) ou os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal.

#### **Efeito da alfentanila no metabolismo de outros fármacos**

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

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

Conservar **Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

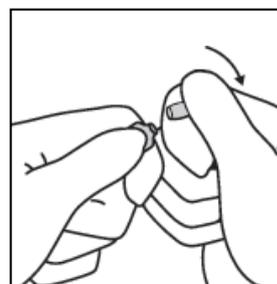
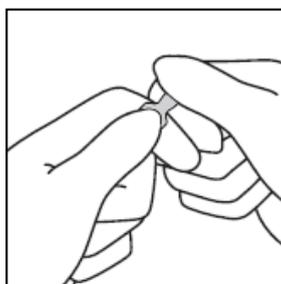
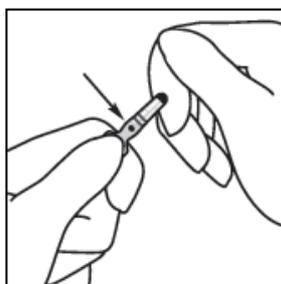
### Administração

**Rapifen**<sup>®</sup> é administrado por injeção em bolus, ou bolus suplementado por incrementos, ou por infusão.

### Instruções de uso e manuseio

Usar luvas ao abrir a ampola.

1. Manter a ampola entre o polegar e o indicador, deixando a ponta da ampola livre.
2. Com a outra mão, segure a ponta da ampola colocando o indicador contra o pescoço da ampola e o polegar no ponto colorido em paralelo com a identificação dos anéis coloridos.
3. Mantendo o polegar sobre o ponto, quebre a ponta da ampola, mantendo firmemente a outra parte da ampola na mão.



A exposição dérmica acidental deve ser tratada enxaguando a área afetada com água. Evite o uso de sabão, álcool e outros materiais de limpeza que possam causar escoriações químicas ou físicas na pele.

### Posologia

A dose de **Rapifen**<sup>®</sup> deve ser individualizada de acordo com: peso corpóreo, condições físicas, patologias subjacentes, concomitância de outros medicamentos, tipo de anestesia e duração do procedimento cirúrgico. Para evitar bradicardia, é recomendado administrar pequenas doses (IV) de um agente anticolinérgico imediatamente antes da indução.

### Posologia em adultos

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 exceder 10 minutos, e quando houver necessidade, podem ser administradas doses suplementares de 7 a 15 mcg/kg (1 a 2 mL/70 kg) a cada 10 ou 15 minutos, conforme necessário. Para se evitar bradicardia, recomenda-se preferentemente a utilização IV de pequena dose de um agente anticolinérgico imediatamente antes da indução, em lugar de uma dose IM como pré-medicação. A fim de não prolongar o período de recuperação, é preferível não se administrar droperidol ou benzodiazepínicos aos pacientes ambulatoriais. Neste tipo de paciente a melhor conduta consiste em um agente anticolinérgico, indução por hipnótico de ação curta, **Rapifen®** e N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>.

**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.)	<b>Rapifen®</b> (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 N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> 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 4 mL por hora de **Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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 na massa corporal magra.

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.

### **Pacientes pediátricos**

Não recomendado para uso pediátrico em terapia intensiva.

### **Populações especiais**

#### **Pacientes pediátricos**

A monitoração cardiopulmonar e da dor devem ser realizadas e a dose de alfentanila titulada de acordo com a resposta do recém-nascido.

Equipamento de ventilação assistida deve estar disponível para uso em crianças de todas as idades, mesmo para procedimentos de curta duração em crianças com respiração espontânea.

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

A dose inicial deve ser reduzida nos idosos (> 65 anos de idade) e nos pacientes debilitados. O efeito da dose inicial deve ser considerado na determinação das doses suplementares.

### **Incompatibilidades**

A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos.

Se desejado, **Rapifen**<sup>®</sup> pode ser misturado com cloreto de sódio ou infusões intravenosas de glicose. Tais diluições são compatíveis com conjuntos de infusão de plástico. Estes devem ser utilizados dentro de 24 horas da preparação.

**Não exceder a dose recomendada.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Nesta sessão, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados com o uso de **Rapifen**<sup>®</sup>, com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre o evento adverso. A relação causal com **Rapifen**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> foi avaliada em 1157 indivíduos que participaram em 18 estudos clínicos. **Rapifen**<sup>®</sup> foi administrado como agente indutor anestésico ou como um adjuvante analgésico/anestésico em anestésias locais e gerais em procedimentos cirúrgicos curtos, médios e longos. Esses indivíduos tomaram, pelo menos, uma dose de **Rapifen**<sup>®</sup> e forneceram dados de segurança. Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) que foram relatadas por > 1% de indivíduos tratados com **Rapifen**<sup>®</sup>, nesses estudos clínicos, são mostradas na Tabela 1.

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

<b>Classe de Sistema / Órgão</b>	<b>Rapifen® (cloridrato de alfentanila)</b>
Reação adversa	(n = 1157) %
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>	
humor eufórico	1,8
<b>Distúrbios no Sistema Nervoso Central</b>	
distúrbio no movimento	7,9
vertigem	2,4
sedação	1,5
discinesia	1,4
<b>Distúrbios Oftalmológicos</b>	
distúrbio visual	1,1
<b>Distúrbios Cardíacos</b>	
bradicardia	5,4
taquicardia	1,0
<b>Distúrbios Vasculares</b>	
hipotensão	4,1
hipertensão	2,2
diminuição da pressão sanguínea	1,3
aumento da pressão sanguínea	1,0
<b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais</b>	
apneia	8,6
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	
náusea	17,0
vômito	14,0
<b>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo</b>	
rigidez muscular	3,1
<b>Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração</b>	
fadiga	2,0
calafrio	1,8
dor no local de aplicação	1,6
<b>Ferimento, Envenenamento, Complicações no Procedimento</b>	
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®.**

<b>Classe de Sistema/ Órgão</b>
Reação adversa
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b> agitação choro
<b>Distúrbio do Sistema Nervoso</b> dor de cabeça sonolência não responsivo ao estímulo
<b>Distúrbios Cardíacos</b> arritmia diminuição do batimento do coração
<b>Distúrbio Vascular</b> dor venosa
<b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b> broncoespasmo soluços hipercapnia laringoespasmo epistaxe depressão respiratória
<b>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</b> dermatite alérgica hiperidrose prurido
<b>Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração</b> dor
<b>Ferimento, Envenenamento, Complicações no Procedimento</b> confusão pós-operatória agitação pós-operatória complicação na ventilação por anestesia complicação neurológica anestésica complicação no procedimento complicação na intubação endotraqueal

**Dados pós-comercialização**

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

**Reação muito rara ( $\leq 1/10000$ ), incluindo relatos isolados:**

Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, reação anafilatoide e urticária)

Distúrbios Psiquiátricos: desorientação;

Distúrbios do Sistema Nervoso: perda da consciência<sup>a</sup>, convulsão, mioclonia;

Distúrbios Oftalmológicos: miose;

Distúrbios Cardíacos: parada cardíaca;

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino: parada respiratória, depressão respiratória<sup>b</sup>, tosse;

Distúrbios de Pele e do Tecido subcutâneo: eritema, erupção cutânea;

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: pirexia.

**Nota:**

<sup>a</sup> Período pós-operatório

<sup>b</sup> 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 transitória, especialmente com altas doses de **Rapifen**<sup>®</sup> ou com uma rápida taxa de injeção intravenosa.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - Vigimed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

**Sinais e sintomas**

As manifestações da superdose de **Rapifen**<sup>®</sup> 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**

MS - 1.5562.0057

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior

CRF-SP nº 63.058

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Parma - Itália

Importado por:

Antibióticos do Brasil Ltda.

Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, km 135 - Cosmópolis - SP

CNPJ - 05.439.635/0001-03

® Marca Registrada



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**



Licensed by Piramal  Piramal  
Critical Care

IB120121

**Anexo B**  
**Histórico de alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	NA	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	544 MCG/ML SOL INJ IV 10 CX 5 AMP VD INC X 5 ML 544 MCG/ML SOL INJ IV CX 5 AMP VD INC X 5 ML