Rapifen®
(cloridrato de alfentanila)

Solução injetável
544 mcg/mL

Rapifen®
cloridrato de alfentanila

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Rapifen®
Nome genérico: cloridrato de alfentanila

APRESENTAÇÃO

Rapifen® 544 mcg/mL: solução injetável.
Embalagem com 5 ampolas de 5 mL cada.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Rapifen® 544 mcg/mL: cada mL da solução injetável contém 544 mcg de cloridrato de alfentanila equivalente a 500 mcg de alfentanila.
Excipientes: água para injetáveis e cloreto de sódio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Rapifen® (cloridrato de alfentanila) é indicado como analgésico opioide para uso em anestesia geral, em procedimentos cirúrgicos de curta duração e de longa duração (injeções na forma de *bolus*, suplementadas por injeções adicionais ou por infusão contínua).
Devido ao seu rápido início de ação e curta duração de efeito, **Rapifen®** é particularmente útil como analgésico opioide para procedimentos cirúrgicos de curta duração e cirurgias ambulatoriais. Também é adequado como suplemento analgésico em procedimentos cirúrgicos de média e longa duração, uma vez que estímulos altamente dolorosos podem ser facilmente controlados através de pequenas doses suplementares de **Rapifen®** ou pela adaptação do fluxo de infusão.
Rapifen® também pode ser empregado como agente primário na indução da anestesia em que sejam necessárias a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica.

Uso em terapia intensiva
Rapifen® é indicado para analgesia e supressão da atividade respiratória e para promover proteção analgésica durante as manobras dolorosas nos pacientes ventilados mecanicamente na Unidade de Terapia Intensiva. Auxilia na aceitação da ventilação mecânica e tolerância ao tubo traqueal. Doses únicas intravenosas de **Rapifen®** (0,5 mg/mL) podem ser utilizadas para promover alívio adicional da dor durante procedimentos dolorosos na terapia intensiva tais como fisioterapia e sucção endotraqueal.
Os pacientes podem permanecer acordados na presença de adequada analgesia. Nas doses propostas, **Rapifen®** não tem atividade sedativa. Portanto, a suplementação com um agente hipnótico ou sedativo é recomendável. Como o cloridrato de alfentanila e o agente hipnótico devem ser titulados separadamente, a mistura dos dois fármacos não é recomendável.

O uso do cloridrato de alfentanila em infusão deve ser realizado em áreas nas quais estão disponíveis condições para tratar a depressão respiratória e onde há possibilidade de monitorização contínua. O cloridrato de alfentanila deve ser prescrito apenas por médicos familiarizados com o uso de opioides potentes administrados por infusão intravenosa contínua.
Embora a rigidez muscular se apresente com certa frequência com a utilização de altas doses de cloridrato de alfentanila, é rara durante o programa de infusão contínua nas Unidades de Terapia Intensiva. Entretanto, a rigidez pode ocorrer após doses suplementares administradas em *bolus* e a imediata administração de um bloqueador neuromuscular pode ser necessária.
Apesar dos efeitos do cloridrato de alfentanila serem prontamente revertidos com naloxona, acelerar o processo de recuperação por este método deve ser evitado sempre que possível para que não ocorra, por exemplo, resposta exagerada a estímulos dolorosos.

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[1] 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 suxametônio. A anestesia foi mantida com uma mistura de óxido nitroso/oxigênio (2:1) em combinação com enflurano (até 1%) e 40 mg de galamina para relaxar a musculatura. Todos os pacientes receberam ventilação com pressão positiva intermitente. Ao final da cirurgia, o bloqueio neuromuscular foi revertido com 0,5 mg de atropina e 1 mg neostigmina. Praticamente nenhuma depressão respiratória foi observada: em todos os pacientes a respiração espontânea normal retornou em 7 minutos após a operação e a naloxona não foi administrada. A pressão sanguínea e a frequência cardíaca permaneceram estáveis. Nenhuma 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[2] 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[3] 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[4] 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 $mcg.kg^{-1}$) e 66% de N_2O em O_2. A infusão de alfentanila foi iniciada imediatamente após a dose de indução de alfentanila e foi variada entre 25-150 $mcg.kg^{-1}.hr^{-1}$, conforme indicado pelas respostas do paciente a estimulação durante a cirurgia nos últimos 208 ± 22 minutos. Pequenas doses em *bolus* de alfentanila (7 $mcg.kg^{-1}$) foram administradas para suprimir com precisão e de maneira rápida, as respostas somáticas hemodinâmicas e outras respostas simpáticas à estimulação. Sem nenhuma exceção, todas as respostas em todos os pacientes foram controladas rapidamente pelos incrementos de alfentanila. A infusão de alfentanila foi cessada 16,2 ± 1,2 minutos antes da descontinuação de N_2O. A recuperação da consciência, juntamente à ventilação respiratória espontânea, ocorreu imediatamente após a conclusão da cirurgia (4,0 ± 0,5 minutos após N_2O; 20,3 ± 1,4 minutos após cessar a infusão de alfentanila). O estudo demonstrou a viabilidade em manter a anestesia geral com N_2O 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[5]. 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 o *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

Mecanismo de ação

A alfentanila é um potente analgésico opioide de ação rápida e curta, quimicamente relacionado à fentanila.

Propriedades farmacodinâmicas

Após administração intravenosa da alfentanila, a ação se estabelece quase que instantaneamente. O início de ação se dá com apenas um quarto da dose equianalgésica da fentanila. O efeito analgésico máximo e depressor respiratório ocorre dentro de 1-2 minutos (30 minutos com morfina).

A duração de ação da alfentanila é aproximadamente um terço da dose equianalgésica da fentanila, sendo claramente relacionada à dose. Para analgesia com duração superior a 60 minutos, é preferível uma infusão. Os efeitos depressores da alfentanila na frequência respiratória e na ventilação alveolar são de duração mais curta que os da fentanila; na maioria dos casos, a duração da analgesia excede a da depressão respiratória. A duração e o grau de depressão respiratória tendem a ser relacionados à dose.

Em comum com outros analgésicos opiáceos, a alfentanila pode, dependendo da dose e velocidade de administração, causar rigidez muscular, bem como euforia, miose e bradicardia.
Em doses de até 200 mcg/kg, a alfentanila não produziu aumento significativo nos níveis de histamina ou evidência clínica de liberação de histamina.
A recuperação após a administração de alfentanila é tipicamente rápida e suave, com baixa incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório.
Todas as ações da alfentanila são revertidas por um antagonista opioide específico**.**
A biodisponibilidade do **Rapifen®** apresentou grande variabilidade entre diferentes pacientes e em um mesmo paciente.

Propriedades farmacocinéticas
A alfentanila é um opioide sintético com efeitos farmacológicos μ-agonista usado apenas por via intravenosa.

Distribuição
As meias-vidas de distribuição sequencial são 0,4 - 2,2 minutos e 8-32 minutos**.** O baixo grau de ionização (11% em pH =7,4) contribui para uma distribuição tecidual rápida, porém limitada. Os volumes relatados de distribuição são de 1,27 - 4,81 L (volume de distribuição do compartimento central) e de 12,1 - 98,2 L (volume de distribuição no estado de equilíbrio). A ligação às proteínas plasmáticas da alfentanila é de cerca de 92%.

Metabolismo
A alfentanila é metabolizada principalmente no fígado. Apenas 1% da alfentanila inalterada é encontrado na urina.
Metabólitos são inativos e 70-80% deles são eliminados pela urina.

Eliminação
A alfentanila é rapidamente eliminada após administração intravenosa. Meias-vidas de eliminação terminal de 83-223 min foram relatadas. A depuração plasmática em indivíduos com idade abaixo de 40 anos é de 356 mL/min e diminui aproximadamente 8% por década, acima dos 40 anos de idade. Apenas 1% da alfentanila inalterada é encontrada na urina. Uma vez atingido o estado de equilíbrio após a infusão, a meia-vida de eliminação permanece inalterada. Quando a administração é descontinuada, o paciente desperta rapidamente sem efeitos pós-opioides.

Os níveis plasmáticos obedecem a uma cinética linear com concentrações plasmáticas de até 1000 ng/mL. A administração em *bolus* de doses maiores, como as utilizadas para indução de anestesia, produz concentrações plasmáticas mais elevadas e um acúmulo do fármaco, particularmente nos pacientes com depuração plasmática diminuída. **Rapifen®** tem um volume de distribuição aparente de 0,6 a 1 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.

Populações Especiais
Crianças
Os dados em crianças são limitados. Os valores para os parâmetros farmacocinéticos são mostrados na tabela abaixo:

	$T_{1/2\beta}$ (hr)	CL (mL/kg/min)	V_{dss} (L/kg)
Recém-nascidos prematuros (0 a 27 dias) Idade gestacional 25-40 semanas; n = 68	0,7-8,8	0,9-8,4	0,3-1,2
Recém-nascidos a termo (0 a 27 dias) Idade gestacional: 35-41 semanas; n = 18	4,1-5,5	1,7-3,2	0,5-0,8
Bebês 28 dias - 23 meses; n = 34	0,9-1,2	7,7-13,1	0,4-1,1
Crianças 2-11 anos; n = 32	0,7-1,3	4,7-10,2	0,2-1,0
Adolescentes 12 a 14 anos; n = 3	1,1-1,9	5,5-7,4	0,3-0,6

• Nota: os dados para recém-nascidos, bebês e crianças são apresentados como intervalo de valores médios
• CL = *clearance*, V_{dss} = volume de distribuição no estado de equilíbrio, $t_{1/2\beta}$ = meia-vida na fase de eliminação.

A ligação proteica em recém-nascidos é de 75% e aumenta para 85% em crianças. A informação farmacocinética sobre o uso de alfentanila em crianças é limitada. A alfentanila é metabolizada pelo CYP3A4. A atividade do CYP3A4 é baixa em recém-nascidos e aumenta após o nascimento, atingindo 30 a 40% dos níveis de adultos com 1 mês de idade. A atividade do CYP3A4 aumenta ainda mais, para 45% aos 6 meses e para 80% aos 12 meses.

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.

INFORMAÇÃO NÃO CLÍNICA
Os efeitos pré-clínicos observados foram apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Rapifen® é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à alfentanila, a qualquer dos seus componentes ou a outros opioides.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Rapifen® deve ser administrado apenas por pessoas treinadas no uso dos agentes anestésicos intravenosos e no manuseio dos efeitos respiratórios de opioides potentes.
Antagonistas opioides, tal como a naloxona, equipamentos de ressuscitação e intubação devem estar prontamente disponíveis.
Rapifen® deve ser administrado com cautela em pacientes idosos debilitados e pacientes com as seguintes condições: hipotiroidismo não controlado; doença pulmonar ou diminuição da reserva respiratória; alcoolismo; insuficiência hepática ou renal; tolerância, dependência física e abstinência; dependência psicológica (vício), perfil de abuso e histórico de abuso de substâncias e/ou álcool; traumatismo craniano, lesões intracranianas ou aumento da pressão intracraniana, nível reduzido de consciência de causa desconhecida; hipotensão; que estejam em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou medicamentos serotoninérgicos; que estejam em tratamento com outros opioides ou medicamentos depressores do SNC; que estejam em tratamento ou descontinuem o uso de inibidores ou indutores do citocromo CYP450 3A4. Devido a possibilidade de depressão respiratória tardia, o paciente deve ser monitorizado mesmo após a cirurgia. Se outro opioide ou depressor do sistema nervoso central for utilizado concomitantemente com a alfentanila, o efeito dos fármacos será aditivo.

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. A analgesia profunda é acompanhada por marcada depressão respiratória, perda da consciência e uma menor sensibilidade à estimulação pelo CO_2, que podem persistir, 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. 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_2, afetando desta forma a respiração no período pós-operatório. Significante depressão respiratória poderá ocorrer após administração de alfentanila em doses maiores que 1 mg.

Risco do uso concomitante de depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados
O uso concomitante de **Rapifen®** 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®** 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 item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**").

Dependência, tolerância e potencial abuso
Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.
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®** 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 opioide.
O uso abusivo de alfentanila pode ocorrer de maneira semelhante a outros agonistas opioides. O abuso ou uso indevido intencional de **Rapifen®** pode resultar em superdosagem e/ou morte. As pessoas com risco aumentado de abuso de opioide podem ser adequadamente tratadas com **Rapifen®**.

Rigidez muscular
Indução de rigidez muscular de todos os músculos esqueléticos, incluindo os do pescoço, extremidades e músculos torácicos, pode ocorrer. Sua incidência pode ser reduzida 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.

Hipotensão
Seguindo-se à administração de **Rapifen®** pode ocorrer uma queda transitória da pressão arterial. A magnitude deste efeito pode estar exagerada no paciente hipovolêmico ou na presença de medicação sedativa concomitante. 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.

Doença cardíaca

Bradicardia e possivelmente parada cardíaca podem ocorrer se os pacientes tiverem recebido quantidade insuficiente de agentes anticolinérgicos, ou quando **Rapifen®** é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. Bradicardia pode ser tratada com atropina. Assistolia após bradicardia tem sido registrada em ocasiões muito raras em pacientes não atropinizados sendo submetidos a cirurgias.

Risco do uso concomitante de inibidores da enzima Monoamina Oxidase (IMAO)

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

Risco do uso concomitante ou descontinuação de inibidores ou indutores do Citocromo CYP450 3A4

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 ou tardia. O uso concomitante de tais drogas requer cuidado especial e observação do paciente; em particular, pode ser necessário reduzir a dose de **Rapifen®**.

Risco de síndrome serotoninérgica com o uso concomitante de drogas serotoninérgicas

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

Síndrome de abstinência

Síndrome de abstinência pode ocorrer após a interrupção abrupta da terapia ou redução da dose. Quando um paciente não necessita mais do tratamento com alfentanila, é aconselhável reduzir gradualmente a dose para minimizar os sintomas de abstinência. A redução gradual de uma dose alta pode levar semanas a meses. A síndrome de abstinência a opioides é caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejo, perspiração, calafrios, mialgia, midríase e palpitações. Outros sintomas também podem se desenvolver, incluindo: irritabilidade, agitação, ansiedade, hipercinesia, tremor, fraqueza, insônia, anorexia, cólicas abdominais, náusea, vômito, diarreia, pressão arterial aumentada, frequência respiratória ou cardíaca aumentada.

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**").

Hiperalgesia

A hiperalgesia 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.

Condições especiais de dosagem

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

Medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável devem ser tomadas. O uso de injeção rápida em *bolus* de 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®** deve ser titulado com cautela em pacientes com qualquer uma das seguintes condições: hipotiroidismo não controlado, doença pulmonar, diminuição da reserva respiratória, alcoolismo, insuficiência hepática ou renal. Tais pacientes 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.

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®** pode estar reduzida e a recuperação pós-operatória retardada.

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

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

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

Rapifen® pode mascarar a evolução clínica de traumas de crânio.

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

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade

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

de **Rapifen®**, tão altas quanto 20 mg/kg (aproximadamente 40 vezes a dose humana mais alta), não produziram alterações cromossômicas ou mutações letais.
O uso crônico de opioides pode reduzir a fertilidade em homens e mulheres com potencial reprodutivo. Não se sabe se estes efeitos são reversíveis.

Gravidez
Embora não tenham sido observados efeitos embriotóxicos agudos ou teratogênicos nos experimentos com animais, dados insuficientes estão disponíveis para avaliar quaisquer efeitos prejudiciais no homem.
Como outros fármacos, os possíveis riscos devem ser considerados contra os potenciais benefícios para a paciente.
O uso regular de **Rapifen®** durante a gravidez pode causar dependência no feto, levando à síndrome de abstinência neonatal. Se o uso de um opioide como a alfentanila for necessário por um período de tempo prolongado por uma gestante, a paciente deve ser alertada sobre o risco de síndrome de abstinência neonatal.
Não é recomendado administrar-se **Rapifen®** durante o parto (incluindo-se cesariana), uma vez que alfentanila atravessa a barreira placentária e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. No entanto, se **Rapifen®** for administrado nesta condição, deve-se ter imediatamente disponível um equipamento de ventilação assistida para uso, caso seja necessário, para a mãe e o bebê. Um antagonista opioide para a criança deve estar sempre disponível. A meia-vida do antagonista opioide pode ser menor do que a meia-vida de alfentanila e, portanto, a administração repetida do antagonista opioide pode ser necessária.

Uso na Gravidez: categoria de Risco C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas por pelo menos 24 horas após a administração de Rapifen®, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que alteram o efeito da alfentanila
- Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)
A aplicação de diazepam antes ou concomitantemente com altas doses de **Rapifen®** pode produzir vasodilatação, hipotensão e resultar em uma recuperação mais demorada. 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®** será menor do que a usual. O uso concomitante de **Rapifen®** em pacientes que respiram espontaneamente pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte (vide item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Efeitos de Rapifen® em outros medicamentos
Com a administração de **Rapifen®**, 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 item "**5. 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 ou tardia. O uso concomitante de tais drogas requer cuidado especial e observação do paciente; em particular, pode ser necessário reduzir a dose de **Rapifen®**.

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 recaptação da serotonina (ISRSs), os inibidores de recaptação 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®,** a concentração sanguínea de propofol é 17% maior do que na ausência de **Rapifen®**. O uso concomitante da alfentanila e propofol pode requerer doses menores de **Rapifen®.**

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Rapifen® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC).
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.

Se desejado, Rapifen® 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.**

Características físicas e organolépticas
Rapifen® é uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

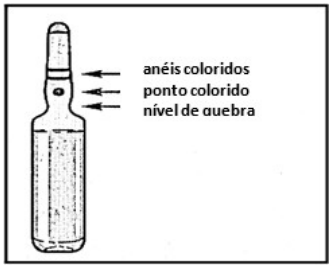
A dose de **Rapifen®** deve ser individualizada de acordo com: idade, peso corpóreo, condições físicas, patologias subjacentes, concomitância de outros medicamentos, tipo de anestesia e duração do procedimento cirúrgico.

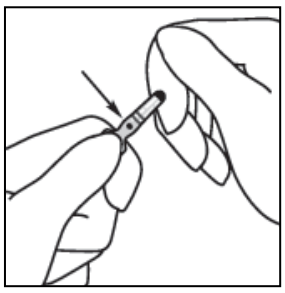
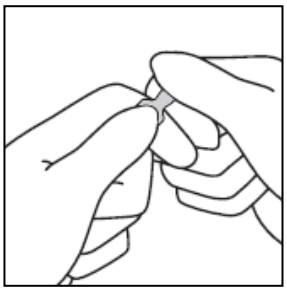
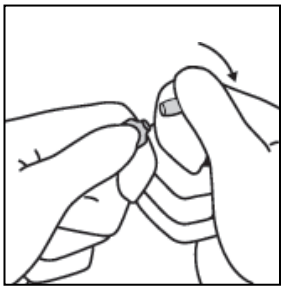
O tamanho da agulha para administração deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

Administração
Rapifen® 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

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_2O/O_2.

Quando ocorre náusea pós-operatória, ela é de duração relativamente curta e de fácil controle através das medidas habituais.

2) Para procedimentos de média duração

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

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

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

- Doses suplementares de 15 mcg/kg (2 mL/70 kg) de **Rapifen®**, quando necessário (para se evitar depressão respiratória pós-cirúrgica, a última dose de **Rapifen®** não deverá ser administrada dentro dos últimos 10 minutos de cirurgia).
- Infusão de **Rapifen®** na base de 1 mcg/kg/min. (0,14 mL/70 kg/min.) até 5 a 10 minutos antes do final da cirurgia.

As fases operatórias de estímulos dolorosos muito intensos podem ser facilmente controladas por pequenas doses adicionais de **Rapifen®** ou pelo aumento temporário da velocidade de infusão.

Quando **Rapifen®** é utilizado sem N_2O/O_2 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®** não diluído). O produto deve ser diluído utilizando-se as soluções de infusão padrões (solução glicosada 5%, soro fisiológico 0,9%, solução de Ringer). Para um paciente de 70 kg, isto corresponde a aproximadamente 30 mcg/kg/h. Um controle mais rápido pode inicialmente ser obtido utilizando-se uma dose "carga" antes da infusão. Por exemplo, uma dose de 5 mg pode ser administrada em doses divididas durante um período de 10 minutos, fase na qual deve ser realizada cuidadosa monitorização da pressão arterial e da frequência cardíaca. Se ocorrer hipotensão ou bradicardia, a velocidade de administração deve ser reduzida e outras medidas apropriadas devem ser instituídas.

A duração máxima recomendada de tratamento com infusões de **Rapifen®** é de 4 dias.

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

Em pacientes adultos, doses únicas adicionais de 0,5 a 1 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®** 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®**, com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre o evento adverso. A relação causal com **Rapifen®** não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Adicionalmente, como os estudos clínicos são conduzidos em condições muito variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos do medicamento não podem ser diretamente comparáveis às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota:

[a] Período pós-operatório
[b] Incluindo desfecho fatal

População pediátrica

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

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

Tratamento

A bradicardia pode ser tratada com anticolinérgicos tais como a atropina.

Nas situações de hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio podendo ser necessária ventilação assistida ou controlada. Se houver depressão respiratória associada com rigidezmuscular, 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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0057

Produzido por:
Demo S.A. Pharmaceutical Industry
Krioneri – Grécia

Importado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rua Vereador Germano Luiz Vieira, 500
Itajaí – SC

Registrado 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
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/07/2026.

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800-7015456
E-MAIL: SAC@ABLBRASIL.COM.BR

Licensed by Piramal

Piramal Critical Care

IB020626

Anexo B

Histórico de alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III. DIZERES LEGAIS	VPS	Solução injetável
24/02/2025	0258987/25-1	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2025	0227333/25-1	NOVO – Exclusão de local de fabricação de medicamento	18/02/2025	Dizeres Legais	VPS	Solução injetável
12/04/2023	0367426/23-4	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2019	1906728/19-3	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	17/02/2023	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Solução injetável
10/08/2021	3127117/21-3	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Apresentação/Composição	VPS	Solução injetável
23/04/2021	1559836/21-5	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/12/2020	4622608/20-7	NOVO – Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	05/02/2021	Dizeres Legais	VPS	Solução injetável

18/01/2021	0227502/21-3	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	Solução injetável.