SUFENTA®

(citrato de sufentanila)

solução injetável

5 mcg/mL

50 mcg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Sufenta®
citrato de sufentanila Solução Injetável

APRESENTAÇÕES
Solução injetável de 50 mcg/mL de sufentanila em embalagens contendo 5 ampolas de 1 mL (indicado para uso intravenoso e epidural) ou 5 ampolas de 5 mL (indicado para uso intravenoso).
Solução injetável de 5 mcg/mL de sufentanila em embalagens contendo 5 ampolas de 2 mL (indicado para uso epidural).

USO EPIDURAL E INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL de solução injetável de 50 mcg/mL contém 75 mcg de citrato de sufentanila (equivalente a 50 mcg de sufentanila).
Cada mL de solução injetável de 5 mcg/mL contém 7,5 mcg de citrato de sufentanila (equivalente a 5 mcg de sufentanila).
Excipientes: água para injetáveis e cloreto de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Uso adulto
Sufenta® administrado por via intravenosa é usado tanto como agente analgésico em associação com óxido nitroso/oxigênio quanto como anestésico único em pacientes ventilados. Ele é particularmente útil para procedimentos mais longos e para intervenções mais dolorosas onde um analgésico potente é necessário para ajudar a manter a boa estabilidade cardiovascular.

Sufenta® também é indicado para administração epidural em anestesia espinhal.

Sufenta® quando utilizado pela via INTRAVENOSA é indicado:
- como um componente analgésico durante indução e manutenção de anestesia geral balanceada;
- como um agente anestésico para indução e manutenção da anestesia em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte.

Sufenta® quando utilizado pela via EPIDURAL é indicado:
- para o manejo da dor pós-operatória após cirurgia geral, torácica, ou procedimentos ortopédicos e cesariana;
- como analgésico associado à bupivacaína epidural para analgesia em parto vaginal.

Uso em crianças
O uso intravenoso de **Sufenta®** é indicado como agente analgésico durante indução e/ou manutenção de anestesia geral balanceada em crianças com idade acima de 1 mês.

O uso epidural de **Sufenta®** é indicado em crianças com idade igual ou superior a 1 ano para manejo da dor pós- operatória após cirurgia geral, torácica ou procedimentos ortopédicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes Adultos

Administração intravenosa
Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, em 45 pacientes internados submetidos a cirurgia de grande porte, a fim de comparar a duração do efeito analgésico de doses equipotentes de sufentanila intravenosa (IV) (0,4 mcg/kg), fentanila (4 mcg/kg) e morfina (0,4 mg/kg), como suplementos de opioides para anestesia. A anestesia foi induzida com anestésico relaxante óxido

nitroso/oxigênio e, imediatamente após a intubação, os pacientes receberam uma dose IV em bolus do narcótico designado. Foram administradas doses suplementares de 0,1 mcg/kg de sufentanila, 1 mcg/kg de fentanila ou 1 mg/kg de morfina, conforme necessário. O estudo confirmou que a sufentanila apresenta curta duração, com duração do efeito consistente e significativamente mais curta do que a da morfina em doses equipotentes.

Foi realizado um estudo randomizado, ativo-controlado, para medir e comparar as respostas cardiovasculares durante a indução anestésica com sufentanila-O2 e com fentanila-O2, durante a intubação endotraqueal e em outros momentos específicos durante a cirurgia, em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (RM). Quarenta pacientes foram randomizados para receber sufentanila IV (300 mcg/min, 20 pacientes) ou fentanila IV (400 mcg/min, 20 pacientes). O tempo médio de indução foi significativamente menor no grupo da sufentanila em comparação ao grupo da fentanila ($p < 0,01$). Os pacientes apresentaram alguma rigidez da parede torácica ao final da indução em ambos os grupos de tratamento. Houve uma diminuição pequena, transitória, mas significativa da pressão arterial sistólica após a indução com ambos os medicamentos, mas não houve mudanças significativas na pressão arterial sistólica ou pressão arterial média após incisão da parede torácica nos pacientes tratados com sufentanila. Os autores concluíram que a sufentanila foi mais eficaz do que a fentanila em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica.

Administração epidural

Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, ativo-controlado e com variação de dose, para avaliar a eficácia, resposta à dose e reações adversas da sufentanila quando administrada como analgésico peridural pós-operatório para parto cesárea, e comparar os resultados com a administração peridural de sulfato de morfina. Quarenta mulheres sadias foram randomizadas em 4 grupos (10 pacientes em cada grupo) e receberam sufentanila (30 mcg, 45 mcg ou 60 mcg) ou sulfato de morfina (5 mg) através de cateter peridural. As pacientes do grupo da morfina apresentaram um tempo médio significativamente maior até início do alívio de 90% da dor (90 minutos) em comparação a todos os grupos da sufentanila (30 minutos para todas as três doses de sufentanila, $p < 0,05$).

Um estudo duplo-cego, randomizado, ativo-controlado, investigou os efeitos da sufentanila peridural adicionada à bupivacaína 0,125% na qualidade da analgesia durante o trabalho de parto. As pacientes receberam bupivacaína peridural 12,5 mg com epinefrina 12,5 mcg, com 10 mcg de sufentanila (grupo sufentanila) ou sem sufentanila (grupo controle). Um total de 695 mulheres foi randomizado em dois grupos: sufentanila (n=348) ou controle (n=347). A qualidade da analgesia foi significativamente melhor no grupo da sufentanila, com menos pacientes (1,1%) relatando analgesia insuficiente, comparado com 8,4% no grupo controle ($p < 0,001$). A analgesia também durou mais tempo nas pacientes do grupo da sufentanila em comparação ao grupo controle ($p < 0,01$). Os autores concluíram que a injeção peridural de sufentanila adicionada à bupivacaína 0,125% com epinefrina, melhorou a qualidade da analgesia durante o trabalho de parto e diminuiu a incidência de partos fórceps.

Pacientes pediátricos

Administração intravenosa

Dois estudos randomizados e controlados avaliaram a eficácia da sufentanila durante a indução da anestesia em crianças. Num estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, 165 crianças saudáveis de 3 a 9 anos foram alocadas para receber 1 de 3 doses de sufentanila (0,1, 0,2 ou 0,3 mcg/kg) ou solução salina normal (controle) durante anestesia com propofol e vecurônio. Foram incluídas na análise 160 crianças (40 em cada grupo). Com exceção do grupo de sufentanila 0,3 mcg/kg, a intubação traqueal causou aumentos significativos na pressão arterial e frequência cardíaca em comparação com os valores basais. A pressão arterial e a frequência cardíaca após indução da anestesia foram significativamente menores em todos os 3 grupos de sufentanila em comparação com o grupo controle. Quando utilizada como parte da indução de anestesia com propofol e vecurônio em crianças, a administração em bolus de sufentanila resultou em atenuação da resposta cardiovascular à intubação relacionada à dose. Um segundo estudo avaliou a segurança e eficácia de sufentanila e fentanil em 60 indivíduos pediátricos (idade média de 5.22 anos, intervalo, 4 meses-1 ano) submetidos a correção de defeito cardíaco congênito. A anestesia foi induzida com sufentanila 1 mcg/kg ou fentanil 2 mcg/kg e tiopental 2 mg/kg seguido de atracúrio 0,6 mg/kg. Posteriormente, foi administrado 0,5 mcg/kg de sufentanila ou 1 mcg/kg de fentanil por via intravenosa antes da incisão da pele, esternotomia mediana e circulação extracorpórea e após saída de circulação extracorpórea. Após a intubação traqueal, todos os parâmetros hemodinâmicos no grupo de sufentanila permaneceram abaixo dos valores basais. Após a incisão cutânea e a esternotomia, ambos os grupos tiveram um aumento nas variáveis hemodinâmicas acima dos valores basais (exceto a pressão arterial sistólica média e a frequência cardíaca no grupo sufentanila). Não houve diferença significativa no tempo médio de despertar da anestesia entre os dois grupos. A sufentanila em baixa dose proporcionou anestesia satisfatória e um tempo razoável até a extubação em indivíduos pediátricos submetidos a correção cirúrgica de defeitos cardíacos congênitos.

Administração epidural

Dois estudos avaliaram a eficácia de sufentanila epidural para a analgesia pós-operatória em crianças. Em um estudo, 15 crianças (faixa etária 4-12 anos) receberam uma injeção de 0,75 mcg/kg de sufentanila em 2 mL de solução salina isotônica através de um cateter peridural ao final da cirurgia urológica, quando ocorreu dor de grau 2 (dor expressa verbalmente espontaneamente, com choro ou agitação). O início da analgesia (definida como ausência de dor) ocorreu 3,0 ± 0,3 min (intervalo, 1-5 min) após injeção epidural de sufentanila; A duração foi de 198±19 min (intervalo, 90-240 min). A sufentanila epidural proporcionou analgesia rápida e efetiva em crianças. Durante a primeira hora após administração de sufentanila peridural, ocorreu depressão do controle ventilatório, o que demandou monitoramento de perto das crianças que receberam sufentanila epidural por mais de 1 hora. O segundo estudo comparou sufentanila epidural caudal (com bupivacaína mais adrenalina), bupivacaína mais adrenalina e morfina (com bupivacaína mais adrenalina). Um total de 102 crianças, d e 2 a 11 anos, foram randomizadas para receber 1 de 3 soluções: bupivacaína 0,125% 1 mg/kg e sufentanila 0,75 mcg/kg (n=35); bupivacaína 0,125% 1 mg/kg (n=41); ou bupivacaína 1 mg/kg e morfina 50 mcg/kg (n=26). Não houve necessidade de analgesia adicional em nenhum indivíduo por até 5 horas de pós-operatório, sendo todos os indivíduos classificados como grau I (analgesia adequada). Observou-se diferença significativa às 6 horas de pós-operatório, com mais queixas de dor no grupo da bupivacaína apenas do que nos outros 2 grupos ($p < 0,03$). Nenhum grupo apresentou depressão respiratória. No entanto, a frequência de náuseas, vômitos, prurido e retenção urinária grave foi significativamente maior no grupo da morfina do que nos outros 2 grupos ($p < 0,05$). A sufentanila epidural com bupivacaína proporcionou melhor analgesia do que a bupivacaína isolada.

Referências bibliográficas

1. Kay B, Rolly G. Duration of action of analgesic supplements to anesthesia. A double-blind comparison between morphine, fentanyl and sulfentanil. Acta Anaesth Belg. 1977; 28:25-32.
2. De Lange S, Boscoe MJ, Stanley TH, Pace N. Comparison of sulfentanyl-O2 and fentanyl-O2 for coronary artery surgery. Anesthesiology. 1982;56(2):112-118.
3. Rosen MA, Dailey PA, Hughes SC, et al. Epidural sufentanil for postoperative analgesia after cesarean section. Anesthesiol. 1988; 68:448-454.
4. Vertommen JD, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries. Anesthesiology. 1991;74(5):809-814.
5. Baptista JS, Dias MC. Post-operative analgesia with caudal epidural sufentanil. Pediatr Anesth. 1993;3(6):371- 374. EDMS-ERI-71333140
6. Benlabed M, Ecoffey C, Levron JC, Flaisler B, Gross JB. Analgesia and ventilatory response to CO_2 following epidural sufentanil in children. Anesthesiology. 1987;67(6):948-951. EDMS-ERI-71335516
7. Prakanrattana U, Suksompong S. Comparison of sufentanil and fentanyl for surgical repair of congenital cardiac defects. J Med Assoc Thai. 2002;85(Suppl 3):807-813. EDMS-ERI-71334269
8. Xue FS, Xu YC, Liu Y, et al. Different small-dose sufentanil blunting cardiovascular responses to laryngoscopy and intubation in children: a randomized, double-blind comparison. Br J Anaesth. 2008;100(5):717-723. EDMS-ERI-71335511

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A sufentanila é um analgésico opioide altamente potente (7 a 10 vezes mais potente do que a fentanila no homem) e com elevada taxa de segurança (DL_{50}/DE_{50} = 25211 com o nível mais baixo de analgesia) em ratos, em comparação com a fentanila (277) e com a morfina (69,5).

A sufentanila administrada por via intravenosa apresenta um rápido início de ação. O acúmulo limitado e a rápida eliminação dos tecidos permitem uma rápida recuperação. A profundidade da analgesia é dose-dependente e pode ser ajustada de acordo com o nível de dor do procedimento cirúrgico.

Como ocorre com outros analgésicos opioides, a sufentanila, dependendo da dose e da velocidade de administração, pode causar rigidez muscular, assim como euforia, miose e bradicardia.

Os pacientes que receberam **Sufenta®** não apresentaram potencial de liberação de histamina.

Todas as ações da sufentanila são imediata e completamente reversíveis quando administrado um antagonista opioide específico.

Administração epidural:
Quando utilizado por via epidural, **Sufenta®** produz uma analgesia espinhal de início rápido (5 a 10 minutos) e de duração moderada (geralmente 4 a 6 horas).

População pediátrica:
O tempo médio para o início de ação e de duração da analgesia foi de, respectivamente, 3,0 (± 0,3) e 198 (± 19) minutos após administração epidural de 0,75 mcg/mL de sufentanila em 15 crianças com idades de 4 a 12 anos.

A sufentanila por via epidural foi administrada apenas em um número limitado de crianças com idades de 3 meses a 1 ano, em dose única em bolus de 0,25 – 0,75 mcg/kg para controle da dor pós-operatória.

Em crianças com idade acima de 3 meses, uma dose epidural em bolus de 0,1 mcg/kg de sufentanila seguida de uma infusão epidural de 0,03 – 0,3 mcg/kg/h combinada com um anestésico local tipo amida, forneceu uma analgesia pós-operatória efetiva por até 72 horas em pacientes após cirurgia sub-umbilical.

Propriedades Farmacocinéticas
A sufentanila é um opioide sintético com efeitos farmacológicos μ agonista.

Distribuição:
Em estudos com doses intravenosas de sufentanila variando de 250 a 1500 mcg, o que permite amostragem sanguínea e dosagens do medicamento prolongadas, os seguintes resultados foram encontrados: meias-vidas sequenciais de distribuição de 2,3 - 4,5 minutos e 35 - 73 minutos; volume de distribuição do compartimento central (V_c) de 14,2 litros; e volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{dss}) de 344 litros. As meias-vidas de distribuição sequencial, e não a meia-vida de eliminação (variando de 4,1 hora após 250 mcg até 10-16 horas após 500-1500 mcg), determinam o declínio das concentrações de sufentanila plasmática dos níveis terapêuticos para os de recuperação. A farmacocinética da sufentanila é linear dentro da variação de dose estudada.
Com o uso epidural, os picos de concentração plasmática são alcançados em 10 minutos e são 4 a 6 vezes menores do que aqueles observados após a administração intravenosa. Quando associada à epinefrina (50 a 75 mcg) observa-se uma redução da absorção rápida inicial de 25 a 50%. Após uma dose epidural única de 75 μg de sufentanila em pacientes em pós-operatório, o volume de distribuição médio no estado de equilíbrio V_{dss} foi 9,5 ± 1,8 L/kg. A meia vida ($t_{1/2}$) de eliminação terminal média após uma dose epidural única de 75 μg variou de 4,6 horas a 5,9 horas.
A ligação de sufentanila às proteínas plasmáticas é de cerca de 92,5%. A ligação às proteínas plasmáticas em crianças é menor quando comparada aos adultos e aumenta com a idade. Em recém-nascidos, a sufentanila é cerca de 80,5% ligada às proteínas quando comparado a 88,5% em bebês e a 91,9% em crianças.

Metabolismo:
Os principais locais de biotransformação são o fígado e o intestino delgado. A sufentanila é metabolizada principalmente através da isoenzima 3A4 do citocromo P450 humano.

Eliminação:
A meia-vida de eliminação terminal média de sufentanila é de 784 (656 - 938) minutos. Devido às limitações dos métodos de detecção, a meia-vida de eliminação da sufentanila foi significativamente mais curta (240 minutos) após uma dose de 250 mcg do que após uma dose de 1500 mcg. A depuração plasmática é de 917 mL/minuto. Aproximadamente 80% da dose administrada é excretada em 24 h, e apenas 2% da dose é eliminada de forma inalterada.

Populações especiais

Insuficiência hepática:
O volume de distribuição é levemente aumentado e a depuração total é levemente reduzida em pacientes cirróticos quando comparado aos controles. Isso resulta em um prolongamento significativo da meia-vida em cerca de 30%, o que requer um período maior de vigilância pós-operatória (vide “Advertências e Precauções”).

Insuficiência renal:

O volume de distribuição no estado de equilíbrio, a depuração total e a meia-vida terminal de eliminação em pacientes em diálise e que se submeteram a transplante renal não são diferentes daqueles em controles saudáveis. A fração livre de sufentanila na população não é diferente daquela em pacientes saudáveis.

População pediátrica:
As informações sobre a farmacocinética em crianças são limitadas.

Administração intravenosa
A ligação de sufentanila às proteínas plasmáticas em crianças é menor quando comparado com adultos e aumenta com a idade. Em recém-nascidos, a sufentanila é cerca de 80,5% ligada às proteínas plasmáticas comparado a 88,5% em bebês, 91,9% em crianças e 92,5% em adultos.
Após a administração intravenosa em bolus de sufentanila de 10 – 15 mcg/kg em pacientes pediátricos que se submeteram a cirurgia cardíaca, a farmacocinética de sufentanila pode ser descrita por uma curva tri-exponencial assim como em adultos (**Tabela 1**). A depuração normalizada ao peso corpóreo demonstrou ser maior em bebês e em crianças comparado com adolescentes, nos quais as taxas de depuração foram comparáveis àquelas em adultos. Em recém-nascidos, a depuração foi significativamente reduzida e exibiu grande variabilidade (intervalo de 1,2 a 8,8 mL/min/kg e um valor anormal de 21,4 mL/min/kg). Os recém-nascidos apresentaram um volume de distribuição maior no estado de equilíbrio e uma meia-vida de eliminação prolongada. As diferenças farmacodinâmicas devido a diferenças nos parâmetros farmacocinéticos podem ser maiores se levada em consideração a fração não ligada.

Tabela 1: Média dos parâmetros farmacocinéticos de sufentanila em crianças após a administração de 10 – 15 mcg/kg de sufentanila em dose única intravenosa em bolus (N = 28).

Faixa etária	N	Vdss (L/kg) Média (± SD)	T1/2β (min) Média (± SD)	Depuração (mL/kg/min) Média (± SD)
Recém-nascidos (1 a 30 dias)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Bebês (2 a 23 meses)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Crianças (3 a 11 anos)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescentes (13 a 18 anos)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = depuração, normalizada para o peso corpóreo; N = número de pacientes incluídos na análise; SD = desvio padrão; $T_{1/2\beta}$ = meia-vida de eliminação; V_{dss} = volume de distribuição no estado de equilíbrio. Os intervalos de idade estabelecidos são aqueles das crianças estudadas.

Administração epidural
Após a administração epidural de 0,75 mcg/kg de sufentanila em 15 crianças com idades de 4 a 12 anos, os níveis plasmáticos avaliados 30, 60, 120 e 240 minutos após a injeção variaram de 0,08 (± 0,01) a 0,10 (± 0,01) ng/mL. Em 6 crianças com idades entre 5 e 12 anos recebendo sufentanila em bolus a 0,6 mcg/kg seguida de infusão epidural contínua contendo 0,08 mcg/kg/h de sufentanila e bupivacaína 0,2 mg/kg/h por 48 horas, as concentrações máximas foram alcançadas em aproximadamente 20 min após a injeção por bolus abaixo do limite de quantificação (< 0,02 ng/mL) a 0,074 ng/mL.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Sufenta® é contraindicado em pacientes com intolerância conhecida aos componentes do medicamento ou a qualquer outro opioide.
O uso intravenoso no parto, ou antes do clampeamento do cordão umbilical durante cesariana, é contraindicado devido à possibilidade de depressão respiratória no recém-nascido. Entretanto, para uso epidural, doses de até 30 mcg de sufentanila não influenciam na condição da mãe ou do recém-nascido.
Como ocorre com outros opioides administrados por via epidural, **Sufenta®** não deve ser dado em presença de: hemorragia ou choque graves; septicemia; infecção no local da injeção; distúrbios da hemostase tais como trombocitopenia e coagulopatias; ou na presença de tratamento anticoagulante ou de qualquer outro tratamento medicamentoso ou outra condição médica concomitante

onde seja contraindicada a utilização da técnica por via epidural.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Depressão respiratória
Como para com todos os opioides potentes, pode ocorrer depressão respiratória dose-dependente, mas que pode ser revertida pelo uso de um antagonista opioide específico; entretanto, doses repetidas do antagonista podem ser necessárias porque a depressão respiratória pode durar mais tempo do que o tempo de ação do antagonista opioide. Depressão respiratória importante acompanha a analgesia profunda. Ela pode persistir no período pós-operatório, e, se **Sufenta®** foi dado por via intravenosa, ela pode até mesmo recorrer. Assim, os pacientes devem permanecer sob observação apropriada. Os tratamentos de reanimação e antagonistas opioides devem estar prontamente disponíveis. A hiperventilação durante a anestesia pode alterar a resposta do paciente ao CO_2 e assim afetar 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 **Sufenta®** e depressores do sistema nervoso central (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 **Sufenta®** concomitantemente com um depressor do SNC, especialmente um benzodiazepínico ou medicamento relacionado, deve ser administrada a menor dose eficaz de ambos os medicamentos, durante o período mais curto de utilização concomitante. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação profunda. Portanto, é altamente recomendável informar os pacientes e seus cuidadores para que estejam cientes desses sintomas (vide “Interações Medicamentosas”).

Dependência de drogas e potencial para abuso
Tolerância, dependência física e dependência psicológica podem se desenvolver com a administração repetida de 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 uma dose maior de **Sufenta®** seja necessária para produzir o mesmo resultado.
A dependência física pode resultar em sintomas agudos de abstinência após descontinuação abrupta ou redução significativa da dosagem de opioides
O uso abusivo de sufentanila pode ocorrer de maneira semelhante a outros agonistas opioides. O abuso ou uso indevido intencional de **Sufenta®** pode resultar em superdosagem e/ou morte. Mesmo pessoas sob risco aumentado de abuso de opioides podem ser adequadamente tratadas com **Sufenta®**.

Síndrome de abstinência neonatal
Caso mulheres utilizem opioides cronicamente durante a gravidez, há risco de seus bebês recém-nascidos apresentarem a síndrome de abstinência neonatal (veja “Gravidez (Categoria B)”).

Rigidez muscular
A indução de rigidez muscular que também pode envolver os músculos respiratórios torácicos pode ocorrer, mas pode ser evitada se forem seguidas as seguintes medidas: injeção intravenosa lenta (geralmente suficiente para doses baixas), pré-medicação com benzodiazepínicos e o uso de relaxantes musculares.
Movimentos (mio) clônicos não-epilépticos podem ocorrer.

Doença cardíaca
Bradicardia e possivelmente parada cardíaca podem ocorrer se o paciente tiver recebido uma quantidade insuficiente de anticolinérgicos ou quando **Sufenta®** é combinado com relaxantes musculares não-vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.
Os opioides podem induzir hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos. Medidas apropriadas de manutenção de uma pressão arterial estável devem ser tomadas.

Condições especiais de administração
O uso de injeções de opioides em bolus rápido deve ser evitado em pacientes apresentando acometimentos intracerebrais; em tais pacientes uma queda transitória da pressão arterial média foi ocasionalmente acompanhada de uma redução na pressão de perfusão cerebral de curta duração.
Pacientes em tratamento crônico com opioides ou com uma história de abuso de opioides podem necessitar de doses maiores.
É recomendada a redução da posologia em pacientes idosos e em pacientes debilitados. Os opioides devem ser titulados com precaução em pacientes com qualquer uma das seguintes condições: hipotireoidismo não controlado; doença pulmonar; reserva respiratória diminuída, alcoolismo; insuficiência renal ou hepática. Tais pacientes também necessitam acompanhamento pós-operatório prolongado.
Com a administração epidural, deve-se ter cuidado na presença de depressão respiratória ou comprometimento da função respiratória e na presença de sofrimento fetal. A paciente deve ser monitorada cuidadosamente por pelo menos 1 hora após cada dose, pois depressão respiratória precoce pode ocorrer.

Hiperalgesia induzida por opioide
Hiperalgesia induzida por opioide (HIO) é uma resposta paradoxal a um opioide, particularmente com altas doses ou uso crônico, na qual há aumento na percepção da dor apesar de exposição estável ou crescente ao opioide. Difere da tolerância, na qual são necessárias doses mais altas de opioide para obter o mesmo efeito analgésico ou tratar a dor recorrente. A HIO pode se manifestar como níveis aumentados de dor, dor mais generalizada (isto é, menos localizada) ou dor a estímulos comuns (isto é, não dolorosos) (alodinia) sem evidência de progressão da doença. Quando houver suspeita de HIO, a dose de opioides deve ser diminuída ou reduzida gradativamente, se possível.

População pediátrica
Devido à alta variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos em recém-nascidos, existe um risco de superdose ou de subdose de **Sufenta®** por via intravenosa no período neonatal.
A segurança e a eficácia da administração epidural de **Sufenta®** em crianças com menos de 1 ano de idade não foram estabelecidas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os pacientes só devem dirigir veículos ou operar máquinas se um período de tempo suficiente depois da administração de **Sufenta®** tiver transcorrido.

Gravidez (Categoria B)
A segurança do uso intravenoso da sufentanila em gestantes humanas não foi bem estabelecida, apesar dos estudos em animais não demonstrarem nenhum efeito teratogênico. Como ocorre com outros medicamentos, o risco deve ser pesado contra os potenciais benefícios para o paciente.
O uso crônico de um opioide durante a gravidez pode causar dependência da droga no neonato, levando à síndrome de abstinência neonatal. Se o uso de opioide for necessário por um período prolongado em uma mulher grávida, informe ao paciente o risco de síndrome de abstinência neonatal causada por opioide.
Estudos clínicos controlados durante o trabalho de parto demonstraram que **Sufenta®** associado à bupivacaína epidural numa dose total de até 30 mcg não provocou sofrimento fetal ou qualquer efeito deletério sobre a mãe, mas o uso intravenoso é contraindicado no trabalho de parto. **Sufenta®** atravessa a placenta. Após administração epidural de dose total não excedendo 30 mcg, a média da concentração plasmática detectada na veia umbilical foi de 0,016 ng/mL.
Equipamento de ventilação assistida deve estar prontamente disponível para uso, se necessário, na mãe e no bebê. Um antagonista opioide para a criança deve estar sempre disponível.

Lactação
Sufenta® é excretado no leite humano. Deve-se ter cuidado quando se administra **Sufenta®** a mulheres que estejam amamentando.

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)
Medicamentos tais como barbitúricos, benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, neurolépticos, anestésicos gerais e outros depressores não seletivos do SNC (por exemplo: álcool) podem potencializar a depressão respiratória dos opioides. Quando os pacientes tiverem recebido tais substâncias depressoras do SNC, a dose de **Sufenta®** deverá ser menor que a usual. O uso concomitante de **Sufenta®** em pacientes que respiram espontaneamente pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte (vide "Advertências e Precauções").

Efeitos de Sufenta® em outros medicamentos
Após a administração de **Sufenta®** a dose dos outros depressores do SNC deverá ser reduzida. Isto é particularmente importante após uma cirurgia, pois a analgesia profunda é acompanhada por depressão respiratória acentuada, que pode persistir ou reaparecer no período pós-operatório. A administração de depressores do SNC, 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 sufentanila é metabolizada principalmente via isoenzima 3A4 do citocromo humano P450. No entanto, não tem sido observada inibição in vivo por eritromicina (um conhecido inibidor da isoenzima 3A4 do citocromo P450). Embora dados clínicos não estejam disponíveis, dados in vitro sugerem que outros inibidores potentes da isoenzima 3A4 do citocromo P450 (por exemplo: cetoconazol, itraconazol e ritonavir) podem inibir o metabolismo da sufentanila. Isto pode aumentar o risco de depressão respiratória prolongada ou tardia. O uso concomitante de tais fármacos requer cuidado especial e observação do paciente; em particular, pode ser necessário reduzir a dose de **Sufenta®**.

Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)
Geralmente, recomenda-se que seja interrompido o uso de inibidores da monoamina oxidase duas semanas antes de qualquer procedimento anestésico ou cirúrgico.

Medicamentos serotoninérgicos
A coadministração de sufentanila 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar **Sufenta®** em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC), protegido da luz. Este medicamento tem validade de 36 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
Sufenta® é uma solução aquosa isotônica, límpida, estéril, 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
Sufenta® é uma solução aquosa isotônica, estéril, sem conservantes, contendo citrato de sufentanila equivalente a 5 ou 50 mcg de sufentanila por mL, para uso intravenoso e epidural. Se necessário, **Sufenta®** pode ser misturado em infusões de soro fisiológico ou soro glicosado. Tais diluições são compatíveis com equipamentos de infusão de plástico, e devem ser utilizados no máximo até 24 h após a preparação.

Posologia
A posologia de **Sufenta®** deve ser individualizada de acordo com a idade, o peso, o estado físico, patologias subjacentes, o uso de outras medicações e o tipo de procedimento cirúrgico e a anestesia. O efeito da dose inicial deve ser levado em conta para a determinação das doses suplementares.

Administração intravenosa
Para evitar bradicardia, uma pequena dose intravenosa de um agente anticolinérgico pode ser administrada imediatamente antes da indução anestésica.

- **Uso como agente analgésico**
  Em pacientes submetidos a cirurgia geral, doses de **Sufenta®** de 0,5 - 5 mcg/kg proporcionam uma analgesia intensa, reduzindo a resposta simpática ao estímulo cirúrgico e preservando a estabilidade cardiovascular. A duração da ação é dose-dependente. Uma dose de 0,5 mcg/kg pode durar 50 minutos. Doses suplementares de 10 a 25 mcg devem ser individualizadas de acordo com as necessidades de cada paciente e de acordo com o tempo previsto de duração da operação.

- **Uso como agente anestésico**
  Quando usado em doses maiores ou iguais a 8 mcg/kg, **Sufenta®** provoca sono e mantém um nível profundo, dose-dependente, de analgesia sem o uso de agentes anestésicos adicionais. Assim, as respostas simpáticas e hormonais ao estímulo cirúrgico são atenuadas. Doses suplementares de 25 - 50 mcg geralmente são suficientes para manter a estabilidade cardiovascular durante a anestesia.

Populações especiais

Idosos (65 anos de idade ou mais)
Como com qualquer outro opioide, a dose deve ser reduzida em pacientes idosos e em pacientes debilitados.

População pediátrica

Crianças ≤ 1 mês (recém-nascidos):
Devido à grande variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos em recém-nascidos, não podem ser feitas recomendações posológicas (vide “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”). Sendo assim, não é recomendado o uso de **Sufenta®** nessa população**.**

Crianças > 1 mês
Recomenda-se pré-medicação com um anticolinérgico como atropina para todas as doses (a menos que haja contraindicação a anticolinérgicos).

- Indução de anestesia:

Sufenta® pode ser administrado através de uma injeção lenta em bolus de 0,2 – 0,5 mcg/kg por 30 segundos ou mais em combinação com um agente de indução anestésico. Para cirurgia de grande porte (por exemplo: cirurgia cardíaca), podem ser administradas doses de até 1 mcg/kg.

- Manutenção de anestesia em pacientes ventilados:
Sufenta® pode ser administrado como parte de uma anestesia balanceada. A posologia depende da dose de agentes anestésicos concomitantes, tipo e duração da cirurgia. Uma dose inicial de 0,3 – 2 mcg/kg administrada por injeção lenta em bolus em pelo menos 30 segundos pode ser seguida por administrações adicionais em bolus de 0,1 – 1 mcg/kg, conforme recomendado, num total máximo de 5 mcg/kg em cirurgia cardíaca.

Administração epidural
A localização adequada da agulha ou do cateter no espaço epidural deve ser verificada antes do **Sufenta®** ser injetado.

- **Uso para manejo da dor pós-operatória**
  Uma dose inicial de 30 a 50 mcg deve provavelmente promover um alívio adequado da dor por até 4 a 6 horas. Doses adicionais em bolus de 25 mcg podem ser administradas se existirem evidências de superficialização da analgesia.

- **Uso como agente analgésico durante o parto**
  A adição de **Sufenta®** 10 mcg à bupivacaína epidural (0,125% - 0,25%) proporciona uma maior duração e uma melhor qualidade da analgesia. Se necessário, duas injeções subsequentes da combinação podem ser dadas. Recomenda-se não exceder uma dose total de 30 mcg de sufentanila.

Populações especiais

Idosos (65 anos de idade ou mais)
Assim como para outros opioides, a dose deve ser reduzida em pacientes idosos e em pacientes debilitados.

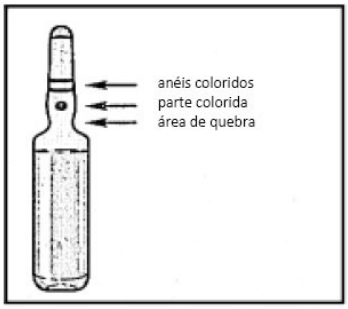
População pediátrica
Sufenta® deve ser administrado por via epidural em crianças apenas por anestesiologistas especificamente treinados em anestesia pediátrica epidural e no manejo dos efeitos da depressão respiratória provocada por opioides. Equipamento apropriado de reanimação, incluindo dispositivos de manutenção das vias aéreas e um antagonista opioide devem estar prontamente disponíveis.
Pacientes pediátricos devem ser monitorados para sinais e sintomas de depressão respiratória por pelo menos 2 horas após administração epidural de **Sufenta®**.
Dados limitados estão disponíveis para o uso epidural de **Sufenta®** em pacientes pediátricos.

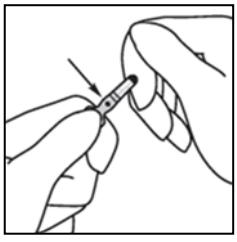
Crianças < 1 ano:
Não existem dadosdisponíveisparaa administração epidural de **Sufenta®** emrecém-nascidose bebêscom menos de 3 meses de idade, e são limitados os dados disponíveis em crianças entre 3 meses e 1 ano de idade (vide Propriedades Farmacodinâmicas). A segurança e a eficácia de **Sufenta®** em crianças com menos de 1 ano de idade não foram estabelecidas (vide " Advertências e Precauções" e "Propriedades Farmacodinâmicas"). Não podem ser feitas recomendações posológicas para crianças nesta faixa etária. Sendo assim, não é recomendado o uso de **Sufenta®** nessa população**.**

Crianças ≥ 1 ano:
Uma dose única em bolus de 0,25 – 0,75 mcg/kg de **Sufenta®** administrada no intra-operatório resultou em alívio da dor por um período que variou de 1 a 12 horas nos estudos clínicos. A duração da analgesia efetiva é influenciada pelo procedimento cirúrgico e uso concomitante de anestésico local epidural do tipo amida.

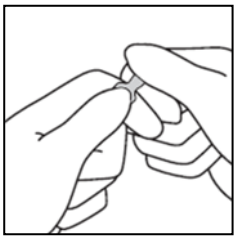
Modo de usar

Use luvas ao abrir a ampola.
Mantenha a ampola entre o polegar e o indicador, deixando a extremidade da ampola livre.

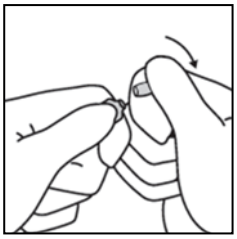




Com a outra mão, segure a extremidade da ampola colocando o indicador contra o pescoço da ampola, e o polegar na parte colorida em paralelo aos anéis de identificação coloridos.



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



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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, as reações adversas são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de sufentanila com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com a sufentanila não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de uma droga não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança de **Sufenta**® foi avaliada em 650 indivíduos que receberam sufentanila e que participaram de 6 estudos clínicos. Destes, 78 indivíduos participaram de 2 estudos para a administração intravenosa de sufentanila como agente anestésico para indução e manutenção da anestesia em indivíduos submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte (ponte de safena ou cirurgia cardíaca a céu aberto). Os 572 indivíduos remanescentes participaram de 4 estudos para a administração epidural de sufentanila como analgésico pós-operatório ou como analgésico adjuvante à administração epidural de bupivacaína durante o trabalho de parto ou parto normal. Estes indivíduos receberam pelo menos uma dose de sufentanila e produziram dados de segurança. Reações adversas que foram relatadas por ≥ 1% dos indivíduos que receberam sufentanila nestes estudos estão apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos que receberam sufentanila em 6 estudos clínicos de sufentanila.

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	sufentanila (n=650) %
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Sedação	19,5
Tremor neonatal	4,5
Tontura	1,4
Cefaleia	1,4

Distúrbios Cardíacos	
Taquicardia	1,8
Distúrbios Vasculares	
Hipertensão	4,9
Hipotensão	3,2
Palidez	1,4
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	
Cianose neonatal	2,0
Distúrbios Gastrintestinais	
Náusea	9,8
Vômito	5,7
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	
Prurido	15,2
Descoloração da pele	3,1
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	
Contração muscular	2,0
Distúrbios Renais e Urinários	
Retenção urinária	3,2
Incontinência urinária	1,5
Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração	
Pirexia	1,7

As reações adversas adicionais que ocorreram < 1% dos indivíduos que receberam sufentanila em 6 estudos clínicos estão listadas na **Tabela 3**.

Tabela 3. Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos que receberam sufentanila em 6 estudos clínicos de sufentanila.

Classe de Sistema/Órgão
Reação Adversa
Infecção e Infestação
Rinite
Distúrbios do Sistema Imunológico
Hipersensibilidade
Distúrbios Psiquiátricos
Apatia
Nervosismo
Distúrbios do Sistema Nervoso
Ataxia
Discinesia neonatal

Distonia

Hiperreflexia

Hipertonia

Hipocinesia neonatal

Sonolência

Distúrbios Oftalmológicos

Distúrbios visuais

Distúrbios Cardíacos

Arritmia*

Anormalidades no eletrocardiograma

Bloqueio atrioventricular

Bradicardia

Cianose

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino

Broncoespasmo

Tosse

Disfonia

Soluço

Hipoventilação

Distúrbios respiratórios

Distúrbios da Pele e do Tecido Conjuntivo

Dermatite alérgica*

Pele seca

Hiperidrose

Erupção cutânea

Erupção cutânea neonatal

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo

Dor nas costas

Hipotonia neonatal

Rigidez muscular*

Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração

Calafrios

Hipotermia

Diminuição da temperatura do corpo

Dor no local da injeção*

Reação no local da injeção

Dor

Laboratoriais

Aumento da temperatura do corpo

Dados de pós-comercialização
As reações adversas inicialmente identificadas durante a experiência de pós-comercialização com citrato de sufentanila estão apresentadas a seguir.

As reações adversas estão apresentadas por frequência da categoria baseada nas taxas de relatos espontâneos.
Reação muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos espontâneos:
- **Distúrbios do Sistema Imunológico:** choque anafilático, reação anafilática, reação anafilactoide;
- **Distúrbios do Sistema Nervoso:** coma, convulsão, contrações musculares involuntárias;
- **Distúrbios Oftalmológicos:** miose;
- **Distúrbios Cardíacos:** parada cardíaca (vide "Advertências e Precauções");
- **Distúrbios Vasculares:** choque;
- **Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:** parada respiratória, apneia, depressão respiratória, edema pulmonar, laringoespasmo (vide "Contraindicações" e "Advertências e Precauções");
- **Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** eritema;
- **Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** espasmo muscular (vide "Advertências e Precauções").

População pediátrica
É esperado que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em pacientes pediátricos sejam os mesmos daqueles em adultos.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Uma superdose de **Sufenta®** manifesta-se como uma extensão de suas ações farmacológicas. Pode ocorrer depressão respiratória, que pode variar de bradipneia a apneia.

Tratamento
Na presença de hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio e a respiração deve ser assistida ou controlada conforme indicado. Um antagonista opioide específico deve ser usado como indicado para controlar a depressão respiratória. Isso não exclui a utilização de medidas mais imediatas. A depressão respiratória pode durar mais do que o efeito do antagonista; doses adicionais podem ser assim necessárias.
Se a depressão respiratória é associada com rigidez muscular, um bloqueador neuromuscular intravenoso pode ser necessário para facilitar a respiração assistida ou controlada.
O paciente deve ser observado cuidadosamente; a temperatura corporal e a infusão adequada de líquidos devem ser mantidas. Se a hipotensão é grave ou persistente, a possibilidade de hipovolemia deve ser considerada, e se presente, deve ser controlada com administração apropriada de líquidos por via parenteral.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.5562.0058
Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior
CRF-SP nº 63.058

Fabricado por:
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Parma - Itália

Ou

Demo S.A. Pharmaceutical Industry
Krioneri - Grécia

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.

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

Licensed by Piramal
Piramal Critical Care

IB230321

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	29/12/2021	4622582/20-0	NOVO – Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	05/02/2021	9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável.
20/01/2021	0260130/21-3	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	Pó para solução injetável.