



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 9129

BUENOS AIRES, 11 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010962-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. representante en Argentina del Laboratorio JANSSEN PHARMACEUTICA n.v. Beerse, Bélgica, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto SUBLIMAZE / FENTANILO CITRATO, forma farmacéutica y composición: INYECTABLE, FENTANILO CITRATO 0,05 mg / ml, autorizado por el Certificado N° 32.394.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 215 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

NP  
7  
40



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

**DISPOSICIÓN N° 9129**

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 173 a 214, desglosando de fojas 173 a 186, para la Especialidad Medicinal denominada SUBLIMAZE / FENTANILO CITRATO, forma farmacéutica y composición: INYECTABLE, FENTANILO CITRATO 0,05 mg / ml, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. representante en Argentina del Laboratorio JANSSEN PHARMACEUTICA n.v. Beerse, Bélgica, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 32.394 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9129

presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-010962-15-7

DISPOSICIÓN N° 9129

mel-ji

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO  
SUBLIMAZE®  
(citrato de fentanilo)**

11 AGO. 2016



9129

**Industria Belga  
Industria Italiana**

**Venta bajo receta oficial y decreto**

**Estupefaciente Lista I**

**FORMA FARMACÉUTICA**

Fentanilo es una solución estéril, sin conservantes, isotónica, acuosa para uso intravenoso.

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

Cada mL contiene 50 µg de Fentanilo (*como citrato de fentanilo*).

Para conocer los excipientes, véase Lista de excipientes

**Lista de excipientes**

Cloruro de Sodio

Agua inyectable

**Incompatibilidades**

La solución inyectable no debe mezclarse con otros productos.

Si se desea, SUBLIMAZE® puede mezclarse con cloruro de sodio o glucosa para administración por infusión intravenosa. Dichas diluciones son compatibles con bolsas plásticas de infusión. Esto debe usarse dentro de las 24 horas de preparado.

**ACCION TERAPEUTICA:**

**Indicaciones terapéuticas**

SUBLIMAZE® se indica:

- para uso como suplemento analgésico opioide de la anestesia general o regional.
- para la administración conjunta con un neuroléptico como una pre medicación anestésica, para la inducción de la anestesia, y como un complemento en el mantenimiento de la anestesia general y regional.

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



- para uso como agente anestésico con oxígeno en determinados pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía mayor.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /PROPIEDADES:

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésico general, anestésico opioide, Código ATC N01AH01

Mecanismo de acción

El fentanilo es un potente analgésico opioide.

### Efectos farmacodinámicos

El fentanilo es un analgésico opioide, que interactúa predominantemente con el receptor opioide  $\mu$ .

Fentanilo puede ser usado como un suplemento analgésico para la anestesia general o como único anestésico. Fentanilo preserva la estabilidad cardíaca, y evita el stress relacionado con los cambios hormonales con dosis más altas. Con dosis de 100  $\mu$ g (2.0mL ) posee una actividad analgésica equivalente a aproximadamente 10 mg de morfina. El comienzo de acción es rápido. Sin embargo, el máximo efecto analgésico y depresor respiratorio puede no ser observado durante varios minutos. La duración de la acción del efecto analgésico es de aproximadamente 30 minutos después de una dosis I.V única de hasta 100  $\mu$ g. La profundidad de la analgesia está relacionada con la dosis y puede ajustarse de acuerdo con el nivel del dolor del procedimiento quirúrgico.

Al igual que otros analgésicos opioides, SUBLIMAZE<sup>®</sup>, dependiendo de la dosis y de la velocidad de administración, puede causar rigidez muscular, así como euforia, miosis y bradicardia.

Los ensayos realizados con histamina y pruebas dérmicas, indican que es raro que con SUBLIMAZE<sup>®</sup> se produzca una liberación clínicamente significativa de histamina.

Todas las acciones de SUBLIMAZE<sup>®</sup> se revierten mediante un antagonista opioide específico.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Distribución

Después de la inyección intravenosa, las concentraciones plasmáticas de fentanilo caen rápidamente, con vidas medias de distribución secuencial de aproximadamente 1 minuto y 18 minutos y una vida media de eliminación terminal de 475 minutos. Fentanilo posee un  $V_c$  (volumen de distribución en el compartimento central) de 13 L, y un  $V_{dss}$  (volumen de distribución a



niveles estables) total de 339 L. La unión de Fentanilo a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 84%.

### Metabolismo

Fentanilo se metaboliza rápidamente, principalmente en el hígado por CYP3A4. El mayor metabolito es norfentanilo. El clearance de Fentanilo es de 574 mL/ min.

### Eliminación

Aproximadamente el 75% de la dosis administrada se excreta en la orina dentro de las 24 horas y sólo el 10% de la dosis se elimina como droga inalterada.

### Poblaciones Especiales

#### Pediatría

La unión a las proteínas plasmáticas de fentanilo en los recién nacidos es aproximadamente del 62% que es más baja que en los adultos. El clearance y el volumen de distribución son más altos en bebés y niños. Esto puede producir un aumento de la dosis requerida para SUBLIMAZE®.

#### Pacientes Adultos con Quemaduras

Un aumento en el clearance de hasta un 44% junto con un mayor volumen de distribución produce concentraciones plasmáticas más bajas de fentanilo. Esto puede requerir un aumento de la dosis de SUBLIMAZE®.

#### Pacientes obesos

Se observa un incremento en la eliminación de fentanilo con un mayor peso corporal. En pacientes con un BMI >30, la eliminación de fentanilo se incrementa en aproximadamente 10 % por 10 kg de incremento de la masa libre de grasa (masa corporal magra).

#### Afección renal

Los datos obtenidos de un estudio en que se administró fentanilo IV en pacientes sometidos a trasplante renal sugiere que la eliminación de fentanilo puede estar reducida en la población de pacientes. Si los pacientes con afección renal reciben SUBLIMAZE®, debe observárseles con cuidado en busca de signos de toxicidad por fentanilo y reducir la dosis en caso necesario (véase Dosis y Administración).

## **POSOLOGIA /DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION:**

La dosis de SUBLIMAZE® debe determinarse individualmente de acuerdo con la edad, peso corporal, estado físico, condición patológica subyacente, uso de otras drogas, y tipo de cirugía y anestesia.



A fin de evitar la bradicardia, se recomienda administrar una pequeña dosis de un anticolinérgico por vía intravenosa justo antes de la inducción anestésica. [*Puede administrarse droperidol para prevenir náuseas y vómitos.*]

*- Uso como suplemento analgésico en la anestesia general:*

Dosis baja: 2 µg/ kg.

SUBLIMAZE® en pequeñas dosis es especialmente útil para cirugías menores.

Dosis media: 2 a 20 µg/kg.

Cuando la cirugía es más complicada, se requerirá una dosis más alta.

La duración de la actividad depende de la dosis.

Dosis alta: 20 a 50 µg / kg.

Durante procedimientos quirúrgicos mayores, en los cuales la cirugía es más prolongada, y durante los cuales la respuesta al estrés sería perjudicial para el estado general del paciente, las dosis de 20 - 50 µg/kg de SUBLIMAZE® con óxido nitroso/oxígeno han demostrado tener un efecto atenuante. Cuando las dosis dentro de este rango se utilizan durante la cirugía, son esenciales la observación y la ventilación postoperatoria en virtud de la posibilidad de una depresión respiratoria post-operatoria prolongada.

Las dosis suplementarias de 25 - 250 µg (0,5 - 5 mL) deben adaptarse a las necesidades del paciente y al tiempo estimado hasta la finalización de la cirugía.

*- Uso como agente anestésico:*

Cuando la atenuación de la respuesta al trauma quirúrgico es especialmente importante, se pueden administrar dosis de 50 a 100 µg/kg con oxígeno y un relajante muscular. Esta técnica proporciona anestesia sin necesitar el uso de agentes anestésicos adicionales. En ciertos casos, las dosis de hasta 150 µg/kg pueden requerirse para alcanzar este efecto anestésico. SUBLIMAZE® ha sido utilizado en esta técnica para la cirugía cardíaca a corazón abierto y para otros procedimientos quirúrgicos mayores en pacientes en los cuales está particularmente indicada la protección del miocardio del exceso de demanda de oxígeno.

*- Uso en personas de edad avanzada y pacientes debilitados*

Al igual que con otros opioides, la dosis inicial debe reducirse en personas de edad avanzada (>65 años de edad) o en pacientes debilitados. El efecto de la dosis inicial debería tenerse en cuenta en la determinación de dosis suplementarias.

*- Uso en niños*

Para inducción y mantenimiento en niños de 2 a 12 años de edad, se recomiendan una dosis de 2 a 3 µg/kg.

*-Pacientes obesos*

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

9129



En pacientes obesos hay un riesgo de sobredosis si la dosis se calcula con base en el peso corporal. Las dosis en pacientes obesos deben determinarse con base en la masa corporal magra más que sólo en el peso corporal.

*-Afección renal*

En pacientes con afección renal debe considerarse una dosis reducida de SUBLIMAZE® y estos pacientes deben someterse a observación cuidadosa en busca de signos de toxicidad por fentanilo (véanse *Propiedades farmacocinéticas*)

**CONTRAINDICACIONES:**

Intolerancia conocida a cualquiera de sus componentes u otros opioides.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

**Depresión respiratoria**

Al igual que con todos los opioides potentes, la depresión respiratoria está relacionada con la dosis y puede revertirse mediante un antagonista opioide específico, pero pueden ser necesarias dosis adicionales ya que la depresión respiratoria puede persistir más tiempo que la duración de la acción del antagonista opioide. La analgesia profunda está acompañada por una depresión respiratoria marcada que puede persistir o reaparecer durante el período postoperatorio. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo una adecuada vigilancia. El equipo de resucitación y los antagonistas opioides deben estar fácilmente disponibles. La hiperventilación durante la anestesia puede alterar la respuesta del paciente al CO<sub>2</sub>, y por lo tanto, afectar la respiración durante el postoperatorio.

**Rigidez muscular**

Puede producirse inducción de rigidez muscular, la cual puede afectar también los músculos torácicos, pero puede evitarse mediante las siguientes medidas: inyección IV lenta (habitualmente suficiente para dosis más bajas), premedicación con benzodiazepinas y la administración de relajantes musculares.

Pueden producirse movimientos (mio) clónicos no epilépticos.

**Cardiopatía**

Puede producirse bradicardia, y posiblemente paro cardíaco, si el paciente ha recibido una cantidad insuficiente de anticolinérgicos, o cuando SUBLIMAZE® se combina con relajantes musculares no vagolíticos. La bradicardia puede ser tratada con atropina.



FARM. HUEI PING TSANG  
CO. DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



Los opioides pueden inducir hipotensión, especialmente en pacientes hipovolémicos. Se deben tomar medidas apropiadas para mantener estable la presión arterial.



### **Trastornos de dosis especiales**

Debe evitarse el uso de inyecciones de opioides administradas en bolo rápido en pacientes con compromiso intracerebral; en dichos pacientes la disminución transitoria de la presión arterial media ocasionalmente ha estado acompañada por una reducción de la presión de perfusión cerebral de corta duración.

Los pacientes bajo tratamiento crónico con opioides o con un antecedente de abuso de opioides pueden requerir dosis más altas.

Se recomienda reducir la dosis en personas de edad avanzada y en pacientes debilitados. Los opioides deben titularse con precaución en pacientes con cualquiera de las siguientes patologías: hipotiroidismo no controlado; enfermedad pulmonar; reserva respiratoria disminuida; alcoholismo; daño funcional hepático o renal. Dichos pacientes también requieren un control postoperatorio prolongado.

### **Interacción con neurolépticos**

Si se administra SUBLIMAZE® con un neuroléptico, el usuario debe estar familiarizado con las propiedades especiales de cada droga, especialmente la diferencia en la duración de acción. Cuando se usa dicha combinación, existe una mayor incidencia de hipotensión. Los neurolépticos pueden inducir síntomas extrapiramidales, los cuales pueden ser controlados con agentes antiparkinsonianos.

### **Síndrome de serotonina**

Se informa que se debe tener precaución cuando SUBLIMAZE® se co-administre con fármacos que afectan los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico que amenaza potencialmente la vida puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos tales como Inhibidores Selectivos de Reabsorción de Serotonina (ISRSs) e Inhibidores de Reabsorción de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs), y con fármacos que deterioran el metabolismo de serotonina (incluyendo Inhibidores de Monoamina Oxidasa [IMAOs]). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



El síndrome serotoninérgico puede incluir cambio en el estado mental (por ejemplo ansiedad, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ejemplo hiperreflexia, descoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha del síndrome serotoninérgico, se deberá considerar una rápida discontinuación del tratamiento con SUBLIMAZE®.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

Los pacientes sólo deben conducir u operar maquinarias si hubiera transcurrido tiempo suficiente (al menos 24 horas) después de la administración de SUBLIMAZE®.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### *Efecto de otros fármacos sobre el SUBLIMAZE®*

Las drogas tales como barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos, gases halogénicos y otros, depresores del SNC no selectivos (por ejemplo alcohol) pueden potenciar la depresión respiratoria de opioides.

Cuando los pacientes han recibido tales drogas, la dosis requerida de SUBLIMAZE® puede ser menor a la habitual.

SUBLIMAZE® una droga con alto *clearance* se metaboliza principalmente de manera rápida y extensiva a través de CYP3A4. Itraconazol (un potente inhibidor de CYP3A4) administrado en dosis orales de 200 mg/ día durante 4 días no tuvo efectos significativos en la farmacocinética de Fentanilo.

Ritonavir oral (uno de los inhibidores más potentes de CYP3A4) redujo el *clearance* de Fentanilo en dos tercios; sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas después de una dosis única de SUBLIMAZE® no fueron afectadas. La Co-administración de fluconazol o voriconazol y SUBLIMAZE® puede resultar en una mayor exposición a Fentanilo. Cuando se usa SUBLIMAZE® en una dosis única, el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4, requiere una observación y cuidado especiales del paciente.

Con el tratamiento continuo, puede ser necesaria una reducción de la dosis de SUBLIMAZE® a fin de evitar la acumulación de fentanilo que puede aumentar el riesgo de la depresión respiratoria prolongada o demorada.

### **Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO)**

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



En general se recomienda discontinuar el tratamiento con IMAO 2 semanas antes de cualquier procedimiento quirúrgico o anestésico. Sin embargo, varios informes describen el uso, sin consecuencias, de SUBLIMAZE® durante los procedimientos quirúrgicos o anestésicos en pacientes tratados con la IMAO.

#### *Fármacos Serotoninérgicos*

Co-administración de fentanilo con un agente serotoninérgico, tal como un ISRS, IRSN o IMAO, puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición que potencialmente amenaza a la vida.

#### *Efecto del SUBLIMAZE® sobre otros fármacos*

Después de la administración de SUBLIMAZE®, se debe reducir la dosis de otras drogas depresivas del SNC.

El clearance plasmático total y el volumen de distribución de etomidato disminuyen por un factor 2 a 3 sin un cambio en la vida media cuando se administra con fentanilo. La administración simultánea de SUBLIMAZE® y midazolam intravenoso produce un aumento en la vida media terminal plasmática y una reducción en el clearance plasmático de midazolam. Cuando estas drogas se co-administran con SUBLIMAZE® sus dosis pueden necesitar una reducción.

### **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE FERTILIDAD:**

#### **Datos de seguridad preclínica**

SUBLIMAZE® *in vitro*, al igual que otros analgésicos opioides, mostró efectos mutagénicos en una valoración de cultivo de célula mamíferas, sólo en concentraciones citotóxicas y junto con la activación metabólica. SUBLIMAZE® no mostró evidencia de mutagenicidad cuando se analizó en estudios *in vivo* con roedores y ensayos bacterianos. En un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración realizado en ratas, SUBLIMAZE® no estuvo asociado con un aumento de la incidencia de tumores con las dosis subcutáneas de hasta 33 µg/kg/día en los machos o 100 µg/kg/día en las hembras, que fueron las dosis máximas toleradas por los machos y las hembras.

Algunos ensayos realizados en ratas hembra mostraron una reducción de la fertilidad así como también de la mortalidad del embrión. Estos hallazgos estuvieron relacionados con la toxicidad materna y no con un efecto directo de la droga sobre el desarrollo del embrión. No hubo evidencia de efectos teratogénicos.

### **EMBARAZO Y LACTANCIA:**

No existen datos adecuados del uso de SUBLIMAZE® en mujeres embarazadas. Fentanilo cruza la placenta y puede suprimir la respiración.



espontánea en el periodo neonatal. Los estudios en animales han demostrado cierta toxicidad reproductiva (Información preclínica). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

No se recomienda la administración intramuscular (IM) o intravenosa (IV) durante el parto (incluyendo cesáreas) debido a que fentanilo cruza la placenta y puede suprimir la respiración espontánea en el periodo neonatal. Si a pesar de todo se administra SUBLIMAZE<sup>®</sup>, debe tenerse a la mano un equipo de respiración asistida tanto para la madre como para el lactante, de requerirse. Siempre debe contarse con un antagonista opioide para el lactante.

Fentanilo se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia o uso de leche materna extraída durante 24 horas después de la administración de esta droga. Se debe considerar el riesgo/ beneficio de amamantar después de la administración de SUBLIMAZE<sup>®</sup>.

### **Fertilidad**

No hay datos clínicos sobre los efectos de fentanilo sobre la fertilidad masculina o femenina. En estudios animales, algunas pruebas en ratas mostraron una menor fertilidad femenina a dosis tóxicas para la madre (véase *Información no clínica*)

### **REACCIONES ADVERSAS:**

En toda esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son fenómenos desfavorables que se consideran razonablemente relacionados con el uso de citrato de fentanilo con base en la valoración integral de la información disponible sobre el evento adverso. No es posible establecer una relación causal de manera confiable con citrato de fentanilo en casos individuales. Además, como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos no pueden compararse de manera directa con las tasas en estudios clínicos con otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

### **Datos de estudios clínicos**

La seguridad de SUBLIMAZE<sup>®</sup> fue evaluada en 376 sujetos que participaron en 20 ensayos clínicos que evaluaron SUBLIMAZE<sup>®</sup> usado como anestésico. Estos sujetos tomaron al menos una dosis de SUBLIMAZE<sup>®</sup> y proporcionaron datos de seguridad. Las Reacciones Adversas de la Droga, según lo identificado por el investigador, que fueron informadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con SUBLIMAZE<sup>®</sup> en estos estudios, se muestran en la Tabla 1.



**Tabla 1. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con SUBLIMAZE® en 20 Ensayos Clínicos de SUBLIMAZE®**

<b>Sistema / Clase Orgánica</b> Reacción Adversa	<b>SUBLIMAZE®</b> (n=376) %
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	
Sedación	5,3
Mareos	3,7
Disquinesia	3,2
<b>Trastornos Oculares</b>	
Alteraciones visuales	1,9
<b>Trastornos Cardíacos</b>	
Bradicardia	6,1
Taquicardia	4,0
Arritmia	2,9
<b>Trastornos Vasculares</b>	
Hipotensión	8,8
Hipertensión	8,8
Dolor en las venas	2,9
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>	
Apnea	3,5
Broncoespasmo	1,3
Laringoespasmo	1,3
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	
Náuseas	26,1
Vómitos	18,6
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>	
Dermatitis alérgica	1,3
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>	
Rigidez muscular (que también puede involucrar los músculos torácicos)	10,4
<b>Lesiones, Intoxicaciones y Complicaciones de los Procedimientos</b>	
Confusión postoperatoria	1,9
Complicación anestésica neurológica	1,1

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron en  $<1\%$  de los sujetos tratados con SUBLIMAZE® en los 20 estudios clínicos, se describen a continuación en la Tabla 2.

**Tabla 2. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por  $< 1\%$  de los sujetos tratados con SUBLIMAZE® en 20 Ensayos Clínicos de SUBLIMAZE®**

**Sistema / Clase Orgánica**  
Reacción Adversa  
**Trastornos Psiquiátricos**

FARM. HUELPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



Estado de Ánimo Eufórico  
**Trastornos del Sistema Nervioso**  
 Dolor de Cabeza  
**Trastornos Vasculares**  
 Fluctuación de la presión arterial  
 Flebitis  
**Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos**  
 Hipo  
 Hiperventilación  
**Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración**  
 Escalofríos  
 Hipotermia  
**Lesiones, Intoxicaciones y Complicaciones de los Procedimientos**  
 Agitación postoperatoria  
 Complicación del procedimiento  
 Complicación de la vía aérea de la anestesia

---

#### ***Datos Posteriores a la Comercialización***

Las reacciones adversas de la droga que se identificaron primero durante la experiencia posterior a la comercialización con SUBLIMAZE® se incluyen en la Tabla 3 y Tabla 4. En cada tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy comunes	$\geq 1/10$
Comunes	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco comunes	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Raros	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy raros	$< 1/10.000$ incluyendo informes aislados

En la Tabla 3, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a los porcentajes de informes espontáneos, mientras que en la Tabla 4, las mismas reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia en base a la incidencia de los ensayos clínicos o estudios de epidemiología, cuando se conocen. La categoría de frecuencia "desconocido" se usa para las reacciones adversas para los cuales no se puede realizar un cálculo válido del porcentaje de incidencia obtenido de los ensayos clínicos.

#### **Tabla 3: Reacciones Adversas de la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la comercialización con SUBLIMAZE® por Categoría de Frecuencia Calculados a partir de los Porcentajes de**

**Informes Espontáneos****Trastornos del Sistema Inmune**

*Muy poco frecuentes* Hipersensibilidad (tal como shock anafiláctico, reacción anafiláctica, urticaria)

**Trastornos del Sistema Nervioso**

*Muy poco frecuentes* Convulsiones, Pérdida del conocimiento, Mioclonus

**Trastornos Cardíacos**

*Muy poco frecuentes* Paro cardíaco (Ver Advertencias y Precauciones)

**Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos**

*Muy poco frecuentes* Depresión respiratoria (Ver Advertencias y Precauciones)

**Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo**

*Muy poco frecuentes* Prurito

**Tabla 4: Reacciones Adversas de la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la comercialización con SUBLIMAZE® por Categoría de Frecuencia Calculados a partir de los Estudios Clínicos o Estudios Epidemiológicos**

**Trastornos del Sistema Inmune**

*No conocido* Hipersensibilidad (tal como shock anafiláctico, reacción anafiláctica, urticaria)

**Trastornos del Sistema Nervioso**

*No conocido* Convulsiones, Pérdida del conocimiento, Mioclonus

**Trastornos Cardíacos**

*No conocido* Paro cardíaco (Ver Advertencias y Precauciones)

**Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos**

*No conocido* Depresión respiratoria (Ver Advertencias y Precauciones)

**Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo**

*No conocido* Prurito

Cuando se administra un neuroléptico conjuntamente con SUBLIMAZE®, se pueden observar las siguientes reacciones adversas: escalofríos y/o



temblores; desasosiego, episodios de alucinaciones durante el postoperatorio; y síntomas extrapiramidales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

### **SOBREDOSIFICACION:**

#### *Síntomas y signos*

Las manifestaciones de sobredosis de SUBLIMAZE® son una extensión de sus acciones farmacológicas. Puede ocurrir depresión respiratoria, que puede variar en gravedad de bradipnea a apnea.

#### *Tratamiento*

En caso de hipoventilación o apnea, se debe administrar oxígeno y la respiración debe ser asistida o controlada, según se establezca. Se debe indicar un antagonista opiode específico, para controlar la depresión respiratoria. Esto no excluye el uso de otras medidas más inmediatas. La depresión respiratoria puede durar más que el efecto del antagonista; por lo tanto pueden requerirse dosis adicionales de este último.

Si la depresión respiratoria se asocia con la rigidez muscular, puede ser necesaria la administración intravenosa de un agente bloqueante neuromuscular para facilitar la respiración asistida o controlada.

El paciente debe ser cuidadosamente controlado; se debe mantener la temperatura corporal y una ingestión adecuada de líquidos. Si la hipotensión es severa o si persiste, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia, y en caso de estar presente, debe controlarse con una adecuada administración de líquidos por vía parenteral.

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfono (01) 962-6666 ó 962-2247 o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

### **Precauciones especiales de almacenamiento**

Proteger de la luz.

Almacenar entre 15 y 30° C.

Mantener alejado de la vista y alcance de los niños.

### **Naturaleza y contenidos del envase**

SUBLIMAZE® se presenta en ampollas de 2 mL, 5 mL y 10 mL.

### **Instrucciones de uso/ manejo**

Usar guantes para abrir la ampolla

1. Mantener la ampolla entre el pulgar y el

FARM. HUEI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APC DERADA  
MAT. RAC. N° 13.168

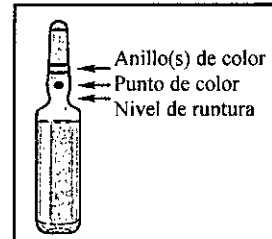


índice, dejando la punta de la ampolla libre.

9129



2. Con la otra mano, sujeta la punta de la ampolla, colocando el índice contra el cuello de la ampolla y el pulgar en el punto coloreado en paralelo con el (los) coloreados de identificación. Mantener el pulgar sobre el punto, romper en forma rápida la punta de la ampolla mientras se sujeta con firmeza la otra parte de la ampolla en la mano.



La exposición cutánea accidental debe tratarse mediante el enjuague de la zona afectada con agua. Evitar el uso de jabón, alcohol y otros materiales de limpieza que puedan causar abrasiones químicas o físicas en la piel.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 32.394

Elaborado en: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Thurnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica y/o GSK MANUFACTURING SPA, Strada Provinciale Asolana N° 90, 43056 San Polo Di Torrile, Parma, Italia.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

#### **Centro de Atención al Cliente:**

Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de revisión:

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168