



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-12929-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 27 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-0000-001900-17-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001900-17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG NV BÉLGICA, representada en el país por la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: SUBLIMAZE / CITRATO DE FENTALINO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, CITRATO DE FENTALINO 50 µg, 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 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-20738231-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: SUBLIMAZE / CITRATO DE FENTALINO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN

INYECTABLE, CITRATO DE FENTALINO 50 µg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG NV BÉLGICA, representada en el país por la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., 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 presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-001900-17-0

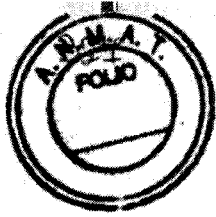
mel

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2017.12.27 09:37:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI7  
30715117564  
Date: 2017.12.27 09:37:43 -03'00'

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



## PROYECTO DE PROSPECTO

### SUBLIMAZE® CITRATO DE FENTANILO Solución inyectable

Industria Belga / Italiana

Venta bajo receta oficial y decreto  
Estupefaciente Lista I

#### COMPOSICIÓN CUALITATIVA-CUANTITATIVA

Cada ml contiene 50 µg de fentanilo (*como citrato de fentanilo*).  
Para conocer los excipientes, ver Lista de excipientes.

#### Lista de excipientes

Cloruro de sodio  
Agua inyectable

#### INDICACIONES

SUBLIMAZE® está indicado:

- para uso como suplemento analgésico opioide de la anestesia general o regional.
- para la administración 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.
- para uso como agente anestésico con oxígeno en determinados pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía mayor.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos generales, anestésicos opioides, Código ATC: N01AH01.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: RCR

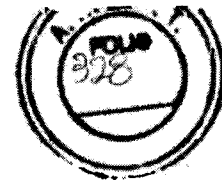
HA approval date:

AR\_FENT\_INJ\_PhI\_CCDS Nov 16 V3 S.es

IP-2017-20738231-APN-DERM#ANMAT

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

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



### **Mecanismo de acción**

Fentanilo es un potente analgésico opioide.

### **Efectos farmacodinámicos**

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 estrés relacionado con los cambios hormonales a dosis más altas. A dosis de 100  $\mu$ g (2,0 ml) 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 habitual de la acción del efecto analgésico es de aproximadamente 30 minutos después de una dosis IV 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®, dependiendo de la dosis y de la velocidad de administración, puede causar rigidez muscular, así como también euforia, miosis y bradicardia.

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

Todas las acciones de SUBLIMAZE® son revertidas por 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  $V_{dss}$  total (volumen de distribución en el estado estacionario) de 339 L. La unión de fentanilo a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 84%.

Specialist: SF

HA approval date:

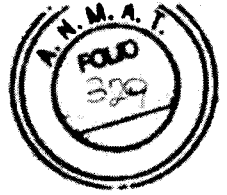
MAF revision: MAG

QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Phl\_CGDS-Nov-16-V3-S.es  
H-2017-20738231-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
SO. DIREC. ORA. TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



### **Metabolismo**

Fentanilo se metaboliza rápidamente, principalmente en el hígado por CYP3A4. El metabolito principal es norfentanilo. El aclaramiento de fentanilo es de 574 ml/min.

### **Eliminación**

Aproximadamente el 75% de la dosis administrada es excretada en la orina dentro de las 24 horas y sólo el 10% de la dosis eliminada en la orina está presente como droga inalterada.

### **Poblaciones Especiales**

#### **Pacientes pediátricos**

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

#### **Insuficiencia renal**

Los datos obtenidos de un estudio donde se administró fentanilo IV en pacientes sometidos a trasplante renal sugieren que el aclaramiento de fentanilo puede estar reducido en esta población de pacientes. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben SUBLIMAZE®, deben ser observados cuidadosamente en busca de signos de toxicidad por fentanilo y reducir la dosis si es necesario (ver "Posología y Modo de Administración").

#### **Pacientes adultos con quemaduras**

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

#### **Pacientes obesos**

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

Specialist: SF

HA approval date:

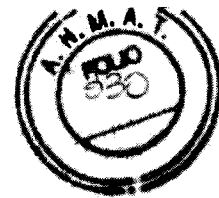
MAF revision: MAG

QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Phl CGDS Nov 16 V 3 S.F.R.  
H-2017-2075823-P-APR-2017

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. Nº 13.168

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

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.

### *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 50-100 µg/kg con oxígeno y un relajante muscular. Esta técnica proporciona anestesia sin necesidad del uso de agentes anestésicos adicionales. En ciertos

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: MAG

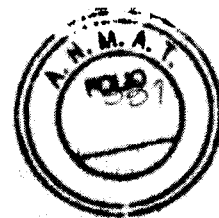
QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Phl\_CCDS Nov-16 V.3 S.ES

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
INSPIRADA

H-2017-20738231-APP-DRM#ANMAT

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



casos, dosis de hasta 150 µg/kg pueden requerirse para producir este efecto anestésico. SUBLIMAZE® ha sido utilizado en esta técnica para la cirugía 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.

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes pediátricos*

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

#### *Pacientes de edad avanzada y debilitados*

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

#### *Pacientes obesos*

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

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal debe considerarse una dosis reducida de SUBLIMAZE® y estos pacientes deben someterse a observación cuidadosa en busca de signos de toxicidad por fentanilo (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

### **CONTRAINDICACIONES**

Intolerancia conocida a cualquiera de sus componentes o a 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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Phl\_CCDS Nov-16 v.3 Spes

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.158

H-2017-20738231-APN-DERM#ANMAT

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



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>, afectando 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.

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

### **Condiciones especiales de dosificación**

Debe evitarse el uso de opioides administrados en inyecciones en bolo rápido en pacientes con compromiso intracerebral; en dichos pacientes la disminución transitoria de la presión arterial media ha estado acompañada ocasionalmente 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 condiciones: hipotiroidismo no controlado, enfermedad pulmonar, reserva respiratoria disminuida, alcoholismo, o insuficiencia hepática o renal. Dichos pacientes también requieren un monitoreo postoperatorio prolongado.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: MAG

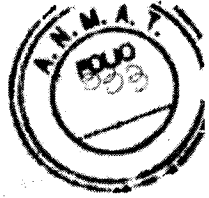
QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Phi\_CCDS Nov-16 V.3 S.es  
H-2017-20738231-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI MINH TANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
AUTORIZADA  
MAT. NAC. N° 13.168



Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



### **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 la Recaptación de Serotonina (ISRSs) e Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs), y con fármacos que deterioran el metabolismo de serotonina (incluyendo Inhibidores de Monoamino Oxidasa [IMAOs]). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

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®.

### **Interacciones**

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

#### ***Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)***

Las drogas tales como barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos, anestésicos generales 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. El uso concomitante de SUBLIMAZE® en pacientes con respiración

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: RCR

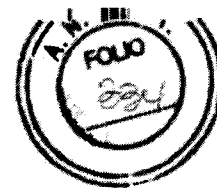
AR\_FENT\_INJ\_PhI\_CGDS Nov-16 v.3 Spes  
H-2017-20738231-APN-DERM#ANMAT

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

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson



espontánea puede incrementar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

#### ***Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)***

Fentanilo, una droga con aclaramiento elevado, se metaboliza de manera rápida y extensiva principalmente a través del CYP3A4. Cuando se utiliza SUBLIMAZE®, el uso concomitante de un inhibidor del CYP3A4 puede resultar en una disminución del aclaramiento de fentanilo. Con la administración de dosis única de SUBLIMAZE®, se puede prolongar el periodo de riesgo de depresión respiratoria, lo cual puede requerir un cuidado especial del paciente y una observación por más tiempo. Con la administración de dosis múltiples de SUBLIMAZE®, puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria aguda y/o retardada y puede ser necesaria una reducción de la dosis de SUBLIMAZE® para evitar la acumulación de fentanilo. El ritonavir oral (un inhibidor potente del CYP3A4) redujo el aclaramiento de una dosis intravenosa única de SUBLIMAZE® en dos tercios, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de fentanilo no se vieron afectadas. Sin embargo, itraconazol (otro inhibidor potente del CYP3A4) administrado en forma oral en dosis de 200 mg/día durante 4 días no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de una dosis intravenosa única de SUBLIMAZE®. La administración concomitante de un inhibidor potente o menos potente del CYP3A4, como voriconazol o fluconazol, y SUBLIMAZE®, puede resultar también en un aumento y/o prolongación de la exposición a fentanilo.

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

En general se recomienda discontinuar el tratamiento con IMAOs 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 IMAOs.

#### ***Fármacos serotoninérgicos***

La 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 la vida.

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

Después de la administración de SUBLIMAZE®, se debe reducir la dosis de otras drogas depresoras del SNC. Es particularmente importante luego de una cirugía, debido a que la

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: RCR

HA approval date:

AR\_FENT\_INJ\_PhI\_CCDS-Nov-16-V3\_S.es

HF-2017-2073823T-APN-DERM#ANMAT

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

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson



analgesia profunda es acompañada de una depresión respiratoria marcada, la cual puede persistir o reaparecer en el periodo post-operatorio. La administración de depresores del SNC, como las benzodiazepinas, durante este periodo, puede aumentar desproporcionadamente el riesgo de depresión respiratoria.

El aclaramiento 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 aclaramiento plasmático de midazolam. Cuando estas drogas se co-administran con SUBLIMAZE® sus dosis pueden necesitar una reducción.

### Información No Clínica

Fentanilo tiene un amplio margen de seguridad. En ratas, la relación DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub> para el nivel más bajo de analgesia es de 281,8, en comparación con 69,5 y 4,8 para la morfina y la peptidina, respectivamente.

### *Carcinogénesis y Mutagénesis*

Fentanilo *in vitro*, al igual que otros analgésicos opioides, mostró efectos mutagénicos en un ensayo de cultivo de célula mamíferas, sólo en concentraciones citotóxicas y junto con la activación metabólica. Fentanilo 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, fentanilo no estuvo asociado con un aumento de la incidencia de tumores con dosis subcutáneas de hasta 33 µg/kg/día en machos o 100 µg/kg/día en hembras, que fueron las dosis máximas toleradas por machos y hembras.

### *Toxicidad Reproductiva*

#### *Fertilidad*

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, Lactancia y Fertilidad

#### *Embarazo*

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Phl\_CCDS Nov-16 v.3 S.es

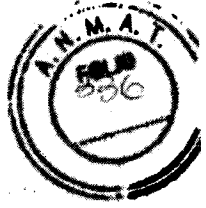
ARM. HUETPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

IP-2017-20738231-APN-DERM#ANMAT

Página 9 de 17

página 9 de 17

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



No existen datos adecuados del uso de SUBLIMAZE® en mujeres embarazadas. Fentanilo puede atravesar la placenta al comienzo del embarazo. Los estudios en animales han demostrado cierta toxicidad reproductiva (ver "Información No Clínica"). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

No se recomienda la administración (intramuscular (IM) o IV) durante el parto (incluyendo cesáreas) debido a que fentanilo cruza la placenta y puede suprimir la respiración espontánea en el periodo neonatal. Si se administra SUBLIMAZE®, debe estar inmediatamente disponible 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.

### **Lactancia**

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®.

### **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 fertilidad femenina reducida a dosis tóxicas para la madre (ver "Información No Clínica").

### **Efectos sobre la habilidad de conducir y utilizar maquinaria**

Los pacientes solo deben conducir u operar maquinaria si ha transcurrido tiempo suficiente (al menos 24 horas) desde la administración de SUBLIMAZE®.

### **REACCIONES ADVERSAS**

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos 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 observadas 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.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: RCR

HA approval date:

AR\_FENT\_INJ\_Phi CGDS Nov-16 V.3 S.F.F.  
IP-2017-20738231-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUIEI PING ISANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.150

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



### Datos de estudios clínicos

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

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

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>SUBLIMAZE®</b>
Reacción Adversa	(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

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: RCR

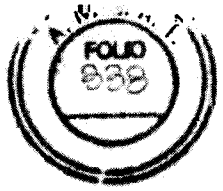
HA approval date:

AR\_FENT\_INJ\_Phl\_CCDS Nov-16\_V.3\_S.es

IP-2017-2073823T-APN-DERM#ANMAT

FARM. HOSI NING 45110  
CO-LIBERATA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



<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 Informadas por < 1% de los sujetos tratados con SUBLIMAZE® en 20 Ensayos Clínicos de SUBLIMAZE®**

**Clasificación por órganos y sistemas**

Reacción Adversa

**Trastornos Psiquiátricos**

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 Alteraciones en el Sitio de Administración**

Escalofríos

Hipotermia

**Lesiones, Intoxicaciones y Complicaciones de los Procedimientos**

Agitación postoperatoria

Complicación del procedimiento

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: RCR

HA approval date:

AR\_FENT\_INJ\_Phi\_CGDS-Nº 16-V.3-S.P.F.  
H-2017-20758231-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI FING TRANS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



## Complicación de la vía aérea de la anestesia

### Datos Posteriores a la Comercialización

Las reacciones adversas que se identificaron primero durante la experiencia posterior a la comercialización con SUBLIMAZE® se incluyen en la Tabla 3. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	≥ 1/10
Frecuente	≥ 1/100 y < 1/10
Poco frecuente	≥ 1/1.000 y < 1/100
Rara	≥ 1/10.000 y < 1/1.000
Muy rara	< 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.

### Tabla 3: Reacciones Adversas 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 rara* Hipersensibilidad (tal como shock anafiláctico, reacción anafiláctica, urticaria)

#### Trastornos del Sistema Nervioso

*Muy rara* Convulsiones, Pérdida del conocimiento, Mioclonus

#### Trastornos Cardíacos

*Muy rara* Paro cardíaco (ver “Advertencias y Precauciones”)

#### Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

*Muy rara* Depresión respiratoria (ver “Advertencias y Precauciones”)

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Phl\_CGDS\_Nov-16-V.3\_Spes  
# 2017-20738231-APP-DERM#ANMAT

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

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



## Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

*Muy rara* Prurito

Cuando se administra un neuroléptico conjuntamente con SUBLIMAZE®, se pueden observar las siguientes reacciones adversas: escalofríos y/o temblores; agitación, episodios de alucinaciones durante el postoperatorio; y síntomas extrapiramidales (ver “Advertencias y Precauciones”).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

#### **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 opioide 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 está asociada con 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.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Phi\_CGDS Nov 16 V.3 S.P.S.  
H-2017-20758231-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING YUANG  
COORDINADORA TÉCNICA  
POSADAS  
MAT. NAC. N° 13.158



Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



### Incompatibilidades

La solución inyectable no debe ser mezclada con otros productos.

Si se desea, SUBLIMAZE® puede ser mezclado con infusiones intravenosas de cloruro de sodio o glucosa. Tales diluciones son compatibles con equipos de infusiones. Estas deben ser utilizadas dentro de las 24 horas de preparado.

### Precauciones especiales de almacenamiento

Proteger de la luz.

Almacenar entre 15 y 30° C.

Mantener alejado de la vista y alcance de los niños.

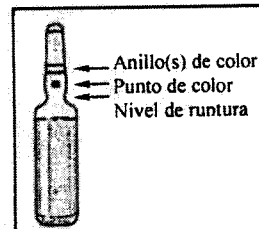
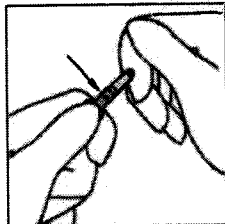
### Naturaleza y contenidos del envase

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

### INSTRUCCIONES DE USO/ MANEJO

Usar guantes para abrir la ampolla.

Mantener la ampolla entre el dedo pulgar y el índice, dejando la punta de la ampolla libre.



Con la otra mano, sujetar la punta de la ampolla, colocando el dedo índice contra el cuello de la ampolla y el pulgar en el punto de color en paralelo con el (los) anillo(s) identificatorios de color.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: MAG

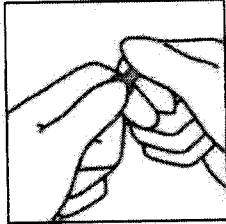
QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Phl\_CCDS Nov-16, V.3, S. es  
H-2017-20758231-APN-DERM#ANMAT

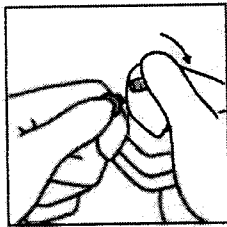
FARM. HUEI PING ISANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. N.º 13.168

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394

Janssen  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson



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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Ph1\_CGDS Nov-16 V.3 Spec

FARM. NICOLÁS LEZAMA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Sublimaze®  
Nro de registro: 32.394



**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:

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: RCR

AR\_FENT\_INJ\_Phl\_CCDS Nov-16 V.3 S.es  
#-2017-20738231-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI MING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAY. NAC. N° 12.166



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-20738231-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 18 de Septiembre de 2017

**Referencia:** 1900-17-0 PROSPECTO SUBLIMAZE CERT 32394

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.09.18 13:18:34 -03'00'

Maria Liliana Chiesa  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.09.18 13:18:35 -03'00'