



"2017 - Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN N° **1677**

BUENOS AIRES, **16 FEB 2017**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016560-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. representada en Argentina por la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto SUFENTA / CITRATO DE SUFENTANILO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, CITRATO DE SUFENTANILO 7,5 mcg (EQUIVALENTE A 0,005 mg / ml), autorizado por el Certificado N° 39.434.

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 123 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

VP

1



"2017 - Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN N° 11677

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 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos fojas 27 a 80, desglosándose fojas 27 a 44, para la Especialidad Medicinal denominada SUFENTA / CITRATO DE SUFENTANILO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, CITRATO DE SUFENTANILO 7,5 mcg (EQUIVALENTE A 0,005 mg / ml), propiedad de la firma JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. representada en Argentina por la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.434 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 presente disposición

A



"2017 - Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN Nº 1677

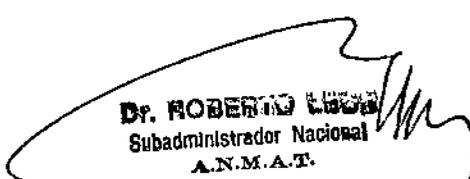
conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-016560-16-8

DISPOSICIÓN Nº

SR 
mel

1677


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

PROYECTO DE PROSPECTO

SUFENTA
CITRATO DE SUFENTANILO
Inyectable

1677

16 FEB 2017

Industria Belga

Venta bajo receta oficial y decreto
Estupefaciente Lista I



COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene: Citrato de sufentanilo 7,5 µg (equivalente a 5 µg (0,005 mg/ml) de sufentanilo por ml). Excipientes: c.s.

FORMA FARMACÉUTICA

SUFENTA es una solución estéril, sin conservantes, isotónica, acuosa para uso intravenoso o epidural.

Lista de Excipientes

Los ingredientes inactivos de SUFENTA son cloruro de sodio y agua para inyectables (formulaciones F6 y F15).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

SUFENTA intravenoso se emplea tanto como analgésico adyuvante del óxido nitroso/oxígeno así como un único anestésico en pacientes ventilados. Es particularmente adecuado para intervenciones más largas y más dolorosas donde se requiere un analgésico potente para ayudar a mantener una buena estabilidad cardiovascular. SUFENTA es también adecuado para la administración epidural en anestesia espinal.

SUFENTA Intravenoso está indicado en adultos:

- como analgésico adyuvante durante la inducción y mantenimiento de la anestesia general balanceada.
- como agente anestésico para la inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes a los cuales se los someta a procedimientos de cirugía mayor.


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

SUFENTA Epidural está indicado en adultos:

- para el manejo post-operatorio del dolor después de la cirugía general, procedimientos torácicos u ortopédicos y cesáreas;
- como analgésico adyuvante de la bupivacaína epidural durante el trabajo de parto y parto vaginal.

Uso en niños

SUFENTA intravenoso está indicado como agente analgésico para el uso durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general balanceada en niños mayores de 1 mes de edad.

SUFENTA Epidural está indicado para el uso en niños de 1 año de edad o más para el manejo del dolor post-operatorio después de una cirugía general, procedimientos torácicos u ortopédicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos opioides, código ATC: N01AH03.

Mecanismo de Acción

Sufentanilo es un analgésico opioide altamente potente, (7-10 veces más potente que fentanilo en el hombre) con una alta tasa de seguridad (DL_{50}/DE_{50} para el nivel más bajo de analgesia) en ratas; a 25211 esta proporción es más alta que para fentanilo (277) y para la morfina (69,5).

Sufentanilo administrado por vía intravenosa posee un rápido comienzo de acción. La limitada acumulación y la rápida eliminación de los tejidos permiten una recuperación rápida. La profundidad de la analgesia depende de la dosis y puede adaptarse al nivel del dolor del procedimiento quirúrgico.

Como otros analgésicos opioides, sufentanilo, dependiendo de la dosis y velocidad de administración, puede producir rigidez muscular, así como también euforia, miosis y bradicardia.

Los ensayos realizados con histamina no revelaron ninguna liberación potencial de histamina en pacientes a los que se les administró SUFENTA.

Todas las acciones de sufentanilo se revierten en forma inmediata y completa con un antagonista opioide específico.

1677



Administración Epidural:

Con el uso epidural, SUFENTA produce analgesia espinal de rápido comienzo de acción (5 - 10 minutos) y duración moderada (generalmente 4 - 6 horas).

Población pediátrica

La media de comienzo y duración de la analgesia fueron $3,0 \pm 0,3$ y 198 ± 19 minutos, respectivamente, después de la administración epidural de $0,75 \mu\text{g} / \text{kg}$ de sufentanilo / kg en 15 niños de 4 a 12 años.

Sufentanilo epidural se ha administrado sólo en un número limitado de niños de 3 meses a 1 año como dosis única en bolo de $0,25-0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ para el control del dolor post-operatorio.

En los niños mayores de 3 meses, una dosis en bolo epidural de $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ de sufentanilo seguido de una infusión epidural de $0,03-0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ en combinación con un anestésico local del tipo amida proporcionan analgesia post-operatoria efectiva por hasta 72 horas en pacientes después de cirugía subumbilical.

Propiedades farmacocinéticas

Sufentanilo es un opioide sintético con efectos farmacológicos μ -agonista.

Distribución

En estudios realizados con dosis variables entre 250 y 1500 μg de sufentanilo intravenoso, donde fue posible un muestreo sanguíneo prolongado y mediciones de concentración de droga, se encontró lo siguiente: vidas medias de distribución secuencial de 2,3 - 4,5 min y 35 - 73 min, un V_c (volumen de distribución en el compartimiento central) de 14,2 L, un V_{dss} (volumen de distribución en el estado estacionario) de 344 L. La vida media de distribución secuencial pero no terminal (variando de 4,1 hs después de 250 μg a 10 - 16 hs después de 500 - 1500 μg) determinan la declinación en la concentración plasmática de sufentanilo de niveles terapéuticos a niveles de recuperación. La farmacocinética de sufentanilo es lineal dentro de los rangos de dosis estudiados.

Con el uso epidural, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas dentro de los 10 minutos y son de 4-6 veces menores que las obtenidas después de la administración

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

1167



intravenosa. La adición de epinefrina (50 - 75 µg) reduce la rápida absorción inicial en un 25 - 50%.

La unión a las proteínas plasmáticas de sufentanilo es de aproximadamente el 92,5%. La unión a las proteínas plasmáticas en niños es menor en comparación con los adultos y aumenta con la edad. En los recién nacidos, el sufentanilo tiene aproximadamente un 80,5% de unión a las proteínas en comparación con un 88,5% en lactantes y un 91,9% en niños.

Metabolismo

El hígado y el intestino delgado son los lugares principales de biotransformación. Sufentanilo es metabolizado principalmente a través de la enzima del citocromo P450 3A4 humana.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal (rango) media de sufentanilo es de 784 (656-938) min. Debido a las limitaciones de detección de la valoración, la vida media de eliminación de sufentanilo fue significativamente más corta (240 min) después de una dosis de 250 µg que luego de 1500 µg. El *clearance* plasmático es de 917 ml/min. Aproximadamente el 80% de la dosis administrada se excreta dentro de las 24 horas y sólo el 2% de la dosis se elimina como droga inalterada.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática

El volumen de distribución aumenta levemente y el *clearance* total disminuye ligeramente en los pacientes cirróticos en comparación con los controles. Esto produjo una prolongación significativa de la vida media en aproximadamente un 30% lo que garantizó un período más prolongado de vigilancia post-operatoria (ver "Advertencias y Precauciones").

Insuficiencia Renal

El volumen de distribución en estado estacionario, el *clearance* total y la vida media de eliminación terminal en pacientes en diálisis y sometidos a trasplante renal no son diferentes de los controles sanos. La fracción libre de sufentanilo en esta población no es diferente de los pacientes sanos.

Población pediátrica

La información farmacocinética en pacientes pediátricos es limitada.

UP

Administración intravenosa

La unión a proteínas plasmáticas en los niños es menor en comparación con los adultos y aumenta con la edad. En los recién nacidos sufentanilo es de aproximadamente 80,5% a las proteínas en comparación con el 88,5% de los recién nacidos, el 91,9% en niños y 92,5% en los adultos.

Después de la administración de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sufentanilo en bolo intravenoso a pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca, la farmacocinética de sufentanilo puede ser descrita por una curva triexponencial como en adultos (Tabla 1). El *clearance* normalizado respecto al peso corporal mostró ser más alto en infantes y niños en comparación con adolescentes, cuyos niveles de *clearance* fueron comparables al de los adultos. En neonatos, el *clearance* se redujo significativamente y mostró una gran variabilidad (rango de 1,2 a 8,8 ml y un valor extremo de 21,4 ml/min/kg). Los neonatos mostraron tener un mayor volumen de distribución en estado estacionario y una vida media de eliminación prolongada. Las diferencias farmacodinámicas debido a diferencias en los parámetros farmacocinéticos pueden ser mayores si se tiene en cuenta la fracción no unida.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos medios de sufentanilo en niños luego de la administración de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sufentanilo en un único bolo intravenoso (N = 28)

Grupo de edad	N	Vdss (L/kg) Media (\pm DE)	T1/2 β (min) Media (\pm DE)	Clearance (ml/kg/min) Media (\pm DE)
Neonatos (1 a 30 días)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Infantes (2 a 23 meses)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Niños (3 a 11 años)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescentes (13 a 18 años)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

CI = clearance, normalizado respecto al peso corporal; N = número de pacientes incluidos en el análisis, DE = desvío estándar; T1/2 β = vida media de eliminación; Vdss = volumen de distribución en estado estacionario. Los rangos de edad indicados son las de los niños estudiados.

Administración Epidural

Después de la administración epidural de 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sufentanilo en 15 niños de 4 a 12 años de edad, los niveles plasmáticos tomados a 30, 60, 120 y 240 minutos después de la inyección variaron de $0,08 \pm 0,01$ a $0,10 \pm 0,01$ ng/ml.

En 6 niños de edades comprendidas entre 5 y 12 años que recibieron 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de sufentanilo en bolo seguido de una infusión epidural continua conteniendo 0,08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

de sufentanilo y 0,2 mg/kg/h de bupivacaína durante 48 hs, se alcanzaron concentraciones máximas en aproximadamente 20 min después de la inyección en bolo y oscilaron por debajo del límite de cuantificación ($< 0,02$ ng/ml) a 0,074 ng/ml.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Fueron observados efectos preclínicos solo a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

Mutagénesis y carcinogénesis

Sufentanilo ha sido probado en una batería de estudios de seguridad no clínicos que incluyen: la toxicidad después de una dosis única en bolo intravenoso {ratón, rata, cobayo, perro}, infusión intravenosa (rata), intra-arterial (conejo) y administración epidural (rata); estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 1 mes en el perro (intravenosa, epidural & intratecal), 1 mes en el cobayo (epidural), y hasta 6 meses en la rata (subcutánea, intravenosa, epidural); en forma intravenosa, estudios de reproducción evaluando la fertilidad y el rendimiento de reproducción general en ratas, teratogenicidad & embriotoxicidad en ratas y conejos, y reproducción perinatal/postnatal en ratas y luego de la administración subcutánea en la rata evaluando teratogenicidad & embriotoxicidad. La mutagenicidad fue evaluada en una extensa batería de estudios, incluyendo: estudios *in vitro* y/o estudios de mutaciones de genes en salmonella typhimurium, y ensayo de micronúcelos *in vivo* por vía intravenosa en ratones, para detectar aberraciones cromosómicas estructurales; un ensayo *in vitro* de reparación del ADN en hepatocitos de rata; y un ensayo *in vitro* HGPRT (hipoxantina-guanín-fosforribosiltransferasa-locus) en células de hámster chino V79 para evaluar la inducción de mutaciones genéticas. Debido al corto período de exposición terapéutica, no se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad.

Los valores promedio de DL_{50} de dosis única en bolo intravenoso en el ratón fueron aproximadamente 17,5 mg/kg (17.500 μ g/kg), en la rata ~11 mg/kg (11.000 μ g/kg) en el cobayo ~12,4 mg/kg (12.400 μ g/kg) y en el perro ~15 mg/kg (15.000 μ g/kg). La DL_{50} de la infusión intravenosa durante 4 horas en la rata fue ≥ 145 mg/kg (145.000 μ g/kg). En cada uno de estos estudios, como era de esperar con un analgésico opioide, la causa de muerte fue depresión respiratoria. No se observaron cambios patológicos específicos relacionados con las drogas. Estos datos indican un amplio margen de seguridad cuando se compara con la dosis clínica máxima recomendada de 30 μ g/kg. Del mismo modo, la DL_{50} en ratas luego de la administración epidural de sufentanilo > 320 μ g/rata, y en comparación con la DE_{50} de 0,59 μ g/rata, nuevamente es evidente un amplio margen de seguridad (>542 veces). Se demostró que la administración epidural es bioequivalente a otras vías de inyección sistémicas, es decir, intravenosa y subcutánea. Estudios de toxicidad subcrónica en ratas (hasta 5000 μ g IV/ke/día) y en perros (hasta 1250 μ g



IV/kg/día demostraron que la mayoría de los efectos observados con sufentanilo se deben a la analgesia diaria repetida y la mala condición física, que es un hallazgo frecuente en la sobredosis con analgésicos opioides. Ningún órgano o tejido parece verse principalmente afectado. Sufentanilo no es teratogénico o inhibidor de la fertilidad o embriotóxico o fetotóxico, como se indica en los estudios de reproducción. Los efectos embriotóxicos se consideraron secundarios a la toxicidad materna. Los estudios de mutagenicidad no revelaron actividad mutagénica.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de SUFENTA debe ajustarse a cada paciente de acuerdo con la edad, el peso corporal, el estado físico, la condición patológica subyacente, el uso de otras drogas, y el tipo de procedimiento quirúrgico y anestesia. El efecto de la dosis inicial debe ser tenido en cuenta para la determinación de dosis suplementarias.

Administración intravenosa

- Se recomienda administrar una dosis intravenosa baja de un anticolinérgico inmediatamente antes de la inducción para evitar la bradicardia.

- *Uso como analgésico adyuvante*

En pacientes bajo cirugía general, la dosis de SUFENTA de 0,5 - 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ provee intensa analgesia, reduciendo la respuesta simpática a la estimulación quirúrgica y preservando la estabilidad cardiovascular. La duración de la actividad depende de la dosis. Puede esperarse que una dosis de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dure 50 minutos. Las dosis suplementarias de 10 - 25 μg deben ajustarse individualmente a las necesidades de cada paciente y al tiempo quirúrgico restante anticipado.

- *Uso como agente anestésico*

Cuando se usa en dosis de $\geq 8 \mu\text{g}/\text{kg}$, SUFENTA produce sueño y mantiene un profundo nivel de analgesia relacionado con la dosis sin el uso de agentes anestésicos adicionales. Además, las respuestas simpáticas y hormonales al estímulo quirúrgico se atenúan. Las dosis suplementarias de 25 - 50 μg son por lo general suficientes para mantener la estabilidad cardiovascular durante la anestesia.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

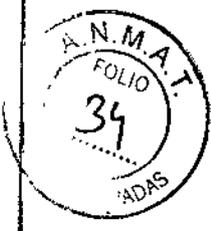
Al igual que con otros opioides, la dosis debe ser reducida en pacientes de edad avanzada y en pacientes debilitados.

Población pediátrica

Niños ≤ 1 mes (neonatos)

FARM. HUEI PING TSANG
CO. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.108

1 6 7 7



Debido a la gran variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en los recién nacidos, no se pueden realizar recomendaciones de dosificación (ver "Advertencias y Precauciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

Niños > 1 mes

Se recomienda pre-medicación con un anticolinérgico como atropina para todas las dosis (a menos que un anticolinérgico este contraindicado).

Inducción de la anestesia

SUFENTA puede ser administrado como una inyección en bolo lenta de 0,2 - 0,5 g/kg durante 30 segundos o más, en combinación con un agente de inducción anestésica. Para una cirugía mayor (por ejemplo, cirugía cardíaca) dosis de hasta 1 mg/kg pueden ser administradas.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados

SUFENTA puede ser administrado como parte de anestesia balanceada. La dosis depende de la dosis de agentes anestésicos concomitantes, tipo y duración de la cirugía. Una dosis inicial de 0,3-2 µg/kg administrados por inyección en bolo lenta durante al menos 30 segundos puede ser seguido por bolos adicionales de 0,1 a 1 µg/kg como se requiera hasta un máximo total de 5 µg/kg en la cirugía cardíaca.

Administración epidural

Antes de administrar SUFENTA se debe verificar que la aguja o catéter esté correctamente ubicado en el espacio epidural.

- Uso para el manejo del dolor post-operatorio

Se puede esperar que una dosis inicial de 30 - 50 µg provea un adecuado alivio del dolor por hasta 4 - 6 horas. Bolos adicionales de 25 µg pueden ser administrados si existe evidencia de alivio de la analgesia.

- Uso como analgésico adyuvante durante el trabajo de parto y parto vaginal

La adición de SUFENTA 10 µg a la bupivacaína epidural (0,125% - 0,25%) provee una mayor duración y una mejor calidad de analgesia. Si se requiere, se pueden administrar 2 inyecciones subsiguientes de la combinación. Se recomienda no exceder una dosis total de 30 µg de sufentanilo.

UP

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Al igual que con otros opioides, la dosis debe ser reducida en pacientes de edad avanzada y en pacientes debilitados.

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

1377



Población pediátrica

SUFENTA debe administrarse en niños en forma epidural únicamente por anestesiólogos entrenados específicamente en la anestesia epidural pediátrica y en el manejo de los efectos depresores respiratorios de los opioides. Debe estar fácilmente disponible un equipo de reanimación adecuada, incluyendo dispositivos para asegurar las vías respiratorias y un antagonista opioide.

Los pacientes pediátricos deben ser monitoreados para detectar signos de depresión respiratoria durante al menos 2 horas después de la administración epidural de SUFENTA.

Existen datos limitados sobre el uso epidural de SUFENTA en pacientes pediátricos.

Niños <1 año

No existen datos disponibles para la administración epidural de SUFENTA en recién nacidos y niños menores de 3 meses, y se cuentan con datos limitados en niños entre 3 meses y 1 año de edad (ver "Propiedades Farmacodinámicas").

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SUFENTA en niños menores de 1 año, (ver "Advertencias y Precauciones" y "Propiedades Farmacodinámicas"). Por lo tanto, no se pueden realizar recomendaciones de dosificación para niños de este grupo de edad.

Niños ≥ 1 año

Una dosis única en bolo de 0,25-0,75 µg/kg de SUFENTA administrado intraoperatoriamente ha dado alivio del dolor durante un período, que varió de 1 a 12 horas en los ensayos clínicos. La duración de la analgesia eficaz se ve influenciada por el procedimiento quirúrgico y el uso concomitante de amida epidural anestésico local.

CONTRAINDICACIONES

SUFENTA está contraindicado en pacientes con intolerancia conocida a cualquiera de sus componentes o a otros opioides.

Está contraindicado el uso intravenoso durante el trabajo de parto o antes de la ligadura del cordón umbilical durante la cesárea debido a la posibilidad de depresión respiratoria en el recién nacido. En contraste con el uso epidural durante el trabajo de parto, donde el sufentanilo en dosis de hasta 30 µg no influye sobre la condición de la madre o del recién nacido (ver "Embarazo y lactancia").

Como con otros opioides administrados por vía epidural, SUFENTA no debe administrarse en presencia de: hemorragia severa o shock; septicemia; infección en el

VP

sitio de inyección; disturbios en la hemostasia tales como trombocitopenia y coagulopatías; o en presencia de terapia anticoagulante u otro tratamiento concomitante o situaciones médicas que pudieran contraindicar la técnica de administración epidural.



11677

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Como con todos los opioides potentes:

La depresión respiratoria se relaciona con la dosis y puede revertirse mediante la administración de un antagonista opioide específico, pero puede ser necesaria la administración de una dosis repetida del último ya que la depresión respiratoria puede durar más que la duración de acción del antagonista opioide. La depresión respiratoria marcada acompaña a la analgesia profunda. Puede persistir en el periodo post-operatorio, y si SUFENTA fue administrado por vía intravenosa, puede reaparecer. Por lo tanto, los pacientes deber permanecer bajo una vigilancia adecuada. Equipo de resucitación y antagonistas opioides deben estar disponibles. La hiperventilación durante la anestesia puede alterar la respuesta del paciente al CO₂, y de esa manera afectar la respiración post-operatoria.

Puede producirse inducción de rigidez muscular, la cual también puede afectar los músculos respiratorios torácicos, pero ésta puede evitarse mediante las siguientes medidas: inyección I.V. lenta (generalmente suficiente para dosis más bajas), premedicación con benzodicepinas y el uso de relajantes musculares.

Pueden producirse movimientos (mio) clónicos no epilépticos.

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

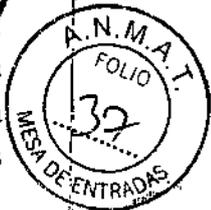
Los opioides pueden inducir hipotensión, especialmente en pacientes hipovolémicos. Se deben tomar adecuadas medidas para mantener estable la presión arterial.

UP
Debe evitarse la administración de opioides 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 antecedentes de abuso de opioides pueden requerir mayores dosis.

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

0677



Se recomienda reducir la dosis en personas de edad avanzada y en pacientes debilitados. Los opioides deben titularse con precaución en aquellos pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: hipotiroidismo no controlado; enfermedad pulmonar; reserva respiratoria disminuida; alcoholismo; daño de la función hepática o renal. Dichos pacientes también requieren un monitoreo post-operatorio prolongado.

Con la administración epidural, se debe tener precaución en el caso de presentarse depresión respiratoria o compromiso de la función respiratoria y en presencia de sufrimiento fetal. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado durante por al menos 1 hora después de cada dosis, ya que puede producirse depresión respiratoria temprana.

Población pediátrica

Debido a la gran variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en neonatos, existe el riesgo de sobre o infra- dosificación intravenosa de SUFENTA en el período neonatal (ver "Posología y Método de Administración" y "Propiedades Farmacocinéticas").

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SUFENTA epidural en niños menores de 1 año (ver "Posología y Método de Administración", "Propiedades Farmacodinámicas").

Interacciones

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

Cuando los pacientes han recibido dichos fármacos, la dosis de SUFENTA requerida será menor de lo habitual. Asimismo, tras la administración de SUFENTA, la dosis de otros fármacos depresores del SNC debe ser reducida.

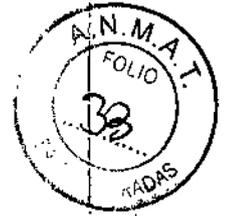
UP

Sufentanilo se metaboliza principalmente a través de la enzima citocromo P450 3A4 humana. Sin embargo, no se ha observado la inhibición *in vivo* por eritromicina (un inhibidor conocido de la enzima citocromo P450 3A4). Aunque faltan datos clínicos, datos *in vitro* sugieren que otros inhibidores potentes de la enzima P450 3A4 del citocromo (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden inhibir el metabolismo de sufentanilo. Esto podría aumentar el riesgo de depresión respiratoria prolongada o retardada. El uso concomitante de estos fármacos requiere especial cuidado y observación del paciente; en particular, puede ser necesario disminuir la dosis de SUFENTA.

Por lo general se recomienda suspender los inhibidores de la MAO, 2 semanas antes de cualquier procedimiento quirúrgico o anestesia.

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

1677



Embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de sufentanilo por vía intravenosa en el embarazo humano no ha sido establecida, aunque los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico (ver "Información No Clínica"). Al igual que con otros fármacos, se debe evaluar riesgo contra el potencial beneficio para el paciente.

Los estudios clínicos controlados durante el parto han mostrado que SUFENTA añadido a la bupivacaína epidural en dosis totales de hasta 30 µg no tiene ningún efecto perjudicial sobre la madre o el recién nacido, pero el uso intravenoso está contraindicado en el trabajo de parto. SUFENTA atraviesa la placenta. Después de la administración epidural de una dosis total no superior a 30 µg, se detectaron concentraciones plasmáticas promedio de 0,016 ng/ml en la vena umbilical. Un antídoto para el niño debe estar siempre a mano.

Lactancia

SUFENTA se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administra SUFENTA a una mujer en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

Los pacientes deben conducir u operar maquinarias sólo si hubiera pasado suficiente tiempo después de la administración de SUFENTA.

REACCIONES ADVERSAS

A lo largo de esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados como razonablemente asociados con el uso de sufentanilo en base a la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de manera confiable una relación causal con sufentanilo en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera directa con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Datos de Ensayos Clínicos

La seguridad de SUFENTA® se evaluó en 650 sujetos tratados con sufentanilo que participaron en 6 ensayos clínicos. De estos, 78 sujetos participaron en 2 ensayos de sufentanilo administrado por vía intravenosa como agente anestésico para la

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

VR



inducción y mantenimiento de la anestesia en sujetos que se sometieron a procedimientos quirúrgicos mayores (bypass de la arteria coronaria o corazón abierto). Los 572 sujetos restantes participaron en 4 ensayos de sufentanilo epidural administrado como un analgésico post-operatorio o como un analgésico adyuvante a la bupivacaína epidural durante el trabajo de parto y partos vaginales. Estos sujetos tomaron al menos una dosis de sufentanilo y proporcionaron datos de seguridad. Las Reacciones adversas que fueron informadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con sufentanilo en estos ensayos se muestran en la Tabla 2.

1677

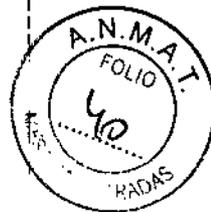
Tabla 2. Reacciones Adversas Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con Sufentanilo en 6 Ensayos Clínicos de Sufentanilo

Clasificación por órganos y sistemas	Sufentanilo
Reacción Adversa	(n=650)
	%
Trastornos del Sistema Nervioso	
Sedación	19,5
Temblor neonatal	4,5
Mareos	1,4
Dolor de cabeza	1,4
Trastornos Cardiacos	
Taquicardia	1,8
Trastornos Vasculares	
Hipertensión	4,9
Hipotensión	3,2
Palidez	1,4
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	
Cianosis neonatal	2,0
Trastornos Gastrointestinales	
Náuseas	9,8
Vómitos	5,7
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
Prurito	15,2
Decoloración de la piel	3,1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	
Espasmos musculares	2,0
Trastornos Renales y Urinarios	
Retención Urinaria	3,2
Incontinencia Urinaria	1,5
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración	
Pirexia	1,7

UP

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

1677



Las Reacciones adversas adicionales que ocurrieron en <1% de los sujetos tratados con sufentanilo en los 6 ensayos clínicos se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacciones Adversas Informadas por <1% de los sujetos tratados con Sufentanilo en 6 Ensayos Clínicos de Sufentanilo

Clasificación por órganos y sistemas

Reacción Adversa

Infecciones e infestaciones

Rinitis

Trastornos del Sistema Inmunológico

Hipersensibilidad

Trastornos Psiquiátricos

Apatía

Nerviosismo

Trastornos del Sistema Nervioso

Ataxia

Disquinesia neonatal

Distonía

Hiperreflexia

Hipertonía

Hipoquinesia neonatal

Somnolencia

Trastornos Oculares

Trastorno visual

Trastornos Cardiacos

Arritmia*

Electrocardiograma anormal

Bloqueo atrioventricular

Bradycardia

Cianosis

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales,

Broncoespasmo

Tos

Disfonía

Hipo

Hipoventilación

Trastorno respiratorio

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Dermatitis alérgica*

Piel seca

Hiperhidrosis

Rash

VP

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

1677



Rash neonatal

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Dolor de espalda

Hipotonía neonatal

Rigidez muscular *

Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración

Escalofríos

Hipotermia

Disminución de la temperatura corporal

Dolor en el lugar de la inyección *

Reacción en el lugar de la inyección

Dolor

Investigaciones

Aumento de la temperatura corporal

*Reacciones adversas informadas solamente a partir de ensayos de sufentanilo administrado por vía intravenosa como un agente anestésico.

Datos Posteriores a la Comercialización

Las reacciones adversas que se identificaron primero durante la experiencia posterior a la comercialización con citrato de sufentanilo se incluyen en la Tabla 4. En cada tabla, 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
Raro	≥ 1/10.000 y <1/1.000
Muy raro	< 1/10.000, incluyendo informes aislados

En la Tabla 4, las reacciones adversas se enumeran por orden de frecuencia en base a las tasas de notificación espontánea.

Tabla 4. Reacciones Adversas que se Identificaron Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con SUFENTA por Categoría de Frecuencia Estimada a partir de los Porcentajes de Informes Espontáneos

Trastornos del Sistema Inmunológico

Muy raro Shock anafiláctico, Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy raro Coma, Convulsión, Contracción muscular involuntaria

Trastornos Oculares

Muy raro Miosis

PHARM. HOELMING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

UP

Trastornos Cardiacos

Muy raro Paro cardíaco (ver "Advertencias y Precauciones")

0167



Trastornos Vasculares

Muy raro Shock

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales

Muy raro Paro respiratorio, Apnea, Depresión respiratoria, Edema pulmonar, Espasmo laríngeo (ver también "Contraindicaciones" y "Advertencias y Precauciones")

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.

Muy raro Eritema

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Muy raro Espasmos musculares (ver "Advertencias y Precauciones")

Población pediátrica

La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas en pacientes pediátricos se esperan que sean las mismas que en adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y Síntomas

Una sobredosis de SUFENTA se manifiesta por una extensión de sus acciones farmacológicas. Se puede producir depresión respiratoria, que puede variar en severidad de bradipnea a la apnea.

Tratamiento

En presencia de hipoventilación o apnea, se debe administrar oxígeno y respiración asistida o controlada, según se indique. Un antagonista opioide específico debe administrarse, según se indique, para controlar la depresión respiratoria. Esto no impide el uso de otras medidas más inmediatas. La depresión respiratoria puede durar más que el efecto del antagonista; por lo tanto puede ser necesario administrar dosis adicionales del último.

Si la depresión respiratoria se asocia con la rigidez muscular, puede requerirse el uso de bloqueantes neuromusculares intravenosos para facilitar la respiración asistida o controlada.

El paciente debe ser cuidadosamente observado; debiéndose mantener la temperatura corporal y un adecuado aporte de líquidos. Si la hipotensión fuera severa, o si persistiera, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia, y si estuviera presente, se debe controlar con la correcta administración de fluidos parenterales.

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.



01677

Incompatibilidades

La solución inyectable no debe mezclarse con otros productos.

Si se desea, SUFENTA puede mezclarse con una infusión intravenosa de cloruro de sodio o glucosa. Dichas diluciones son compatibles con las bolsas plásticas de infusión, y deben ser usadas dentro de las 24 horas de la preparación.

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar entre 15 y 30° C.

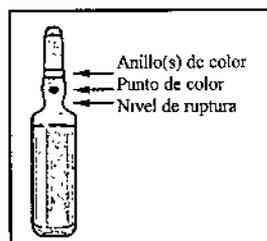
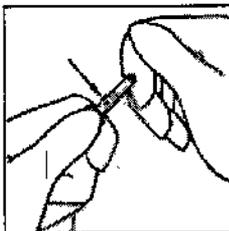
Proteger de la luz.

Mantener alejado del alcance de los niños.

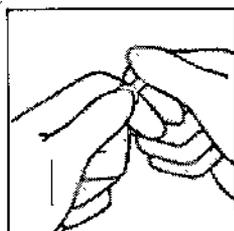
Instrucciones de uso/ manejo

Usar guantes durante la apertura de la ampolla.

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

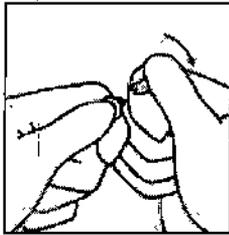


Con la otra mano, sostener la punta de la ampolla colocando el dedo índice detrás del cuello de la misma y el pulgar en el punto de color en forma conjunta al(a los) anillo(s) identificadorio(s) de color.



Mantener el pulgar en el punto, romper con precisión la punta de la ampolla mientras sostiene firmemente la otra parte de la misma en la mano.

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



1677



La exposición cutánea accidental en caso de tratarse de un enjuague el área afectada con agua. Evitar el uso de jabón, alcohol, y otros materiales de limpieza que pueden causar abrasiones químicos o físicos a la piel.

PRESENTACIONES:

SUFENTA se presenta en ampollas de 2 y 10 ml en envases conteniendo 25 ampollas para uso exclusivo de hospitales.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Elaborado en JANSSEN PHARMACEUTICA n.v. Beerse Bélgica.
Importado por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Mendoza 1259, C1428DJG,
Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica
Certificado N° 39.434

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:


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