



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-03130645-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-03130645-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FENTANILO NORTHIA / FENTANILO CITRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE / FENTANILO CITRATO 0,3925 mg / 5 ml (EQUIVALENTE A FENTANILO BASE 0,250 mg / 5 ml); aprobada por Certificado N° 45.277.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FENTANILO NORTHIA / FENTANILO CITRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE / FENTANILO CITRATO 0,3925 mg / 5 ml (EQUIVALENTE A FENTANILO BASE 0,250 mg / 5 ml); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-06363480-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-06363528-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.277, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-03130645-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.02.15 12:42:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.15 12:42:12 -03:00



Proyecto de Prospecto

FENTANILO NORTHIA

FENTANILO

Código ATC: N01 AH

Inyectable - IM - IV – Epidural

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada ampolla contiene:

Fentanilo Citrato 0,3925 mg (equivalente a 0,250 mg de Fentanilo base)

Agua Bidestilada c.s.p. 5 ml

Cada Jeringa Prellenada contiene:

Fentanilo Citrato 0,3925 mg (equivalente a 0,250 mg de Fentanilo base)

Agua Bidestilada c.s.p. 5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Fentanilo Northia es un analgésico narcótico.

INDICACIONES

- Fentanilo inyectable es un analgésico opiáceo que se usa en adultos y niños:
- En dosis bajas para proporcionar analgesia durante procedimientos quirúrgicos cortos.
- En dosis altas como analgésico/depresor respiratorio en pacientes que requieren ventilación asistida.
- Para tratar el dolor intenso.

FARMACODINAMIA

El fentanilo es un opiáceo sintético con una potencia clínica 50 a 100 veces mayor que la de la morfina. Su inicio de acción es rápido, y su periodo de acción es corto. En el hombre, una dosis IV única de 0,5-1 mg/70 kg de peso corporal produce de inmediato un marcado estado de anestesia quirúrgica, depresión respiratoria, bradicardia y otros típicos efectos similares a los de la morfina. La duración de su efecto es de unos 30 minutos. Todos los fármacos potentes similares a la morfina producen alivio del dolor, depresión ventilatoria, emesis, estreñimiento, dependencia física, ciertos efectos vagales y diversos grados de sedación. Sin embargo, el fentanilo difiere de la morfina no sólo por su corto periodo de acción, sino también por su ausencia de efecto emético y la mínima actividad hipotensora en animales.

FARMACOCINÉTICA

El fentanilo es un opiáceo sintético con efectos farmacológicos μ -agonistas.

Distribución

Después de la inyección intravenosa las concentraciones plasmáticas de fentanilo caen rápidamente, con semividas de distribución secuencial de aproximadamente 1 minuto y 18 minutos, y una semivida de eliminación terminal de 475 minutos. El fentanilo tiene un Vc (volumen de distribución del compartimento central) de 13 L y un Vdss (volumen de distribución en estado estable) total de 339 L. La unión a proteínas plasmáticas del fentanilo es de alrededor del 84%.

Metabolismo

El fentanilo es metabolizado de manera rápida, principalmente en el hígado por CYP3A4. El principal metabolito es norfentanilo. El aclaramiento del 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 un 10% de la dosis eliminada en orina está presente como fármaco inalterado.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

IF-2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



La unión a proteínas plasmáticas del fentanilo en recién nacidos es de aproximadamente el 62% (menor que en adultos). El aclaramiento y el volumen de distribución son más altos en bebés y niños. Debido a esto, puede ser necesaria una dosis mayor de fentanilo.

Transtorno Renal

De acuerdo con los datos obtenidos a partir de un estudio en el que se administró fentanilo iv a pacientes sometidos a un trasplante renal, el aclaramiento de fentanilo podría verse reducido en esta población de pacientes. Si los pacientes con trastorno renal reciben fentanilo, habrá que observarlos con cuidado para monitorizar los signos de toxicidad de fentanilo y, en caso necesario, habrá que reducir la dosis.

Pacientes adultos con quemaduras

El aumento en el aclaramiento de hasta un 44% y el mayor volumen de distribución reducen las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Debido a esto, puede ser necesaria una dosis más alta de fentanilo.

Pacientes Obesos

Con el mayor peso corporal, se observa un aumento en el aclaramiento de fentanilo. En pacientes con un imc >30, el aclaramiento de fentanilo aumenta aproximadamente un 10% por cada 10 kg de incremento de la masa libre de grasa (masa corporal magra).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad. En estudios de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevados a cabo en ratas y conejos, no se observaron malformaciones o variaciones del desarrollo inducidas por el compuesto administrado durante el periodo de organogénesis. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano realizado en ratas, se observó a dosis altas (300 mcg/kg/día, s.c.) un efecto mediado por el macho, que se considera secundario a los efectos sedantes del fentanilo en estudios con animales. En estudios efectuados sobre el desarrollo pre- y posnatal en ratas, la tasa de supervivencia de las crías se redujo de forma significativa a las dosis que causaron una grave toxicidad materna. Otros hallazgos con dosis tóxicas para la madre en las crías F1 estuvieron relacionados con el retraso en el desarrollo físico, las funciones sensoriales, los reflejos y el comportamiento. Podría tratarse de efectos indirectos, debidos a una atención alterada por parte de la madre y/o a una menor tasa de lactancia, o de un efecto directo del fentanilo sobre las crías. Los estudios de carcinogenicidad (bioensayo dérmico alternativo de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.AC; estudio de carcinogenicidad subcutánea de 2 años en ratas) con fentanilo no pusieron de manifiesto ningún hallazgo indicativo de potencial oncogénico. La evaluación de los cortes laminares de cerebro del estudio de carcinogenicidad en ratas mostró lesiones cerebrales en animales a los que se administraron dosis altas de citrato de fentanilo. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

La administración de Fentanilo inyectable debe ser realizada solamente en los casos donde sea posible controlar las vías respiratorias y solamente por profesionales que puedan controlar las vías respiratorias. La dosis de Fentanilo inyectable se debe individualizar de acuerdo con edad, peso corporal, estado físico, estado patológico subyacente, utilización de otros fármacos y tipo de intervención quirúrgica y de anestesia.

Posología

Uso como un analgésico

Adultos

El régimen de dosificación habitual es el siguiente:

	Inicial	Suplementaria
Respiración espontánea	50-200 microgramos	50 microgramos
Ventilación asistida	300-3500 microgramos	100-200 microgramos

Fentanilo Iny también puede administrarse como infusión intravenosa.

En pacientes ventilados, se puede administrar una dosis de carga de Fentanilo como una infusión rápida de aproximadamente 1 mcg/kg/min durante los primeros 10 minutos, seguida por una infusión de aproximadamente 0,1 mcg/kg/min. Como alternativa, la dosis de carga de Fentanilo se puede administrar como un bolo.

IF-2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



Las velocidades de infusión se deben ajustar a la respuesta individual del paciente; podría ser adecuado usar velocidades de infusión más bajas. A menos que se prevea realizar una ventilación posoperatoria, la infusión se debe terminar unos 40 minutos antes de la finalización de la intervención quirúrgica. Las velocidades de infusión más bajas (por ejemplo: 0,05-0,08 mcg/kg/minuto) son necesarias cuando se requiere mantener la respiración espontánea. Las velocidades de infusión más altas (de hasta 3 mcg/kg/minuto) han sido utilizadas en cirugía cardíaca. Procedimientos quirúrgicos cortos. Tras la administración intravenosa en pacientes adultos no premedicados, cabe esperar que 100 mcg de Fentanilo Inyección proporcionen una analgesia suficiente durante 10-20 minutos en procedimientos quirúrgicos con dolor de baja intensidad. Procedimientos quirúrgicos de duración moderada/prolongada 500 mcg de Fentanilo Inyección inyectados como bolo proporcionan un efecto analgésico que dura aproximadamente una hora. La analgesia producida es suficiente para una cirugía con procedimientos de dolor moderado. La administración de una dosis de Fentanilo Inyección de 50 microgramos/kg proporciona una analgesia intensa durante unas 4 a 6 horas en una cirugía asociada a estimulación intensa. Las dosis superiores a 200 microgramos sólo se deben usar en anestesia.

Uso en pacientes de edad avanzada y debilitados: En pacientes de edad avanzada y debilitados, se recomienda reducir la dosis. Al determinar dosis suplementarias, se debe tener en cuenta el efecto de la dosis inicial.

Pacientes obesos: En los pacientes obesos, existe riesgo de sobredosis si la dosis se calcula sobre la base del peso corporal. La dosis para los pacientes obesos debe calcularse de acuerdo con la estimación de su masa corporal ideal.

Población pediátrica

Niños de 12 a 17 años: Siga la dosis indicada para adultos. Niños de 2 a 11 años: El régimen de dosificación habitual en niños es el siguiente:

	Edad	Inicial	Suplementaria
Respiración espontánea	2-11 años	1-3 mcg/kg	1-1,25 mcg/kg
Ventilación asistida	2-11 años	1-3 mcg/kg	1-1,25 mcg/kg

Niños de menos de 2 años: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fentanilo Inyección en niños de menos de 2 años.

Uso en niños: Analgesia durante la operación, mejora de la anestesia con respiración espontánea. En el caso de las técnicas que incluyen analgesia en un niño con respiración espontánea, sólo deben utilizarse como parte de una técnica anestésica o administrarse como parte de una técnica de sedación/analgesia con personal experimentado y en un entorno que permita manejar una rigidez de la pared torácica repentina que requiera intubación, o una apnea que requiera apoyo de las vías respiratorias. Al estimar la dosis necesaria, es importante evaluar el grado probable de estimulación quirúrgica, el efecto de los fármacos de premedicación y la duración del procedimiento.

Trastorno renal

En los pacientes con trastorno renal se debe considerar una reducción de la dosis de fentanilo; estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad de fentanilo.

Forma de administración

La administración intravenosa, tanto en bolo como por infusión, se puede aplicar a adultos y niños.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al citrato de fentanilo o a alguno de los excipientes incluidos.

- Depresión respiratoria sin ventilación mecánica
- Administración concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión de su uso.
- Intolerancia conocida al citrato de fentanilo o a otros morfinomiméticos..

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La administración de fentanilo debe ser realizada solamente en los casos donde sea posible controlar las vías respiratorias y solamente por profesionales que puedan controlar las vías respiratorias.

IF-2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



Advertencias: Puede desarrollarse tolerancia y dependencia. Tras la administración intravenosa de fentanilo se puede producir una reducción transitoria de la presión arterial, especialmente en pacientes con hipovolemia. Deberán tomarse medidas adecuadas para mantener una presión arterial estable.

Dependencia farmacológica y abuso potencial

Se pueden desarrollar tolerancia, dependencia física y psicológica tras la administración repetida de opioides. Los riesgos aumentan en los pacientes con antecedentes personales de abuso de sustancias (incluidos el abuso o la adicción de drogas o alcohol).

Síndrome de abstinencia

La administración repetida a intervalos cortos durante períodos prolongados puede dar lugar al desarrollo de un síndrome de abstinencia tras la interrupción del tratamiento, que se puede manifestar por la aparición de los siguientes efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración.

Depresión respiratoria

Tal como ocurre con todos los opioides potentes, la analgesia profunda va acompañada de una marcada depresión respiratoria, que puede persistir o reaparecer en el periodo posoperatorio inmediato. Tras la administración de altas dosis o perfusiones de fentanilo, es necesario actuar con precaución para asegurar que se haya establecido y se mantenga una respiración espontánea adecuada antes de dar de alta al paciente de la unidad de recuperación. Tras la administración de fentanilo en dosis superiores a 200 mcg se producirá una depresión respiratoria significativa. Este y los demás efectos farmacológicos del fentanilo pueden ser revertidos por antagonistas específicos de los narcóticos (por ejemplo, naloxona). En algunos casos es necesario administrar dosis adicionales de estos últimos, ya que la depresión respiratoria puede durar más tiempo que la acción del antagonista de los opioides. El equipo de reanimación y los antagonistas de los opioides deben estar disponibles. La hiperventilación durante la anestesia puede alterar la respuesta del paciente al CO₂, afectando así la respiración en el periodo posoperatorio.

La administración durante el parto puede causar depresión respiratoria en el recién nacido.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados.

El uso concomitante de fentanilo y medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir fentanilo de manera concomitante con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para monitorizar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En tal sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta estos síntomas.

Enfermedad cardíaca

Puede producirse bradicardia y posiblemente asistolia si el paciente ha recibido una cantidad insuficiente de anticolinérgico o al combinar fentanilo con un relajante muscular no vagolítico. La bradicardia se puede antagonizar con atropina.

Rigidez muscular

Puede producirse rigidez muscular (efecto similar a la morfina). La rigidez, que en ciertos casos afecta los músculos torácicos, se puede evitar a través de las siguientes medidas:

- inyección intravenosa lenta (normalmente suficiente para las dosis más bajas)
- premedicación con benzodiacepinas
- uso de relajantes musculares.

Pueden ocurrir movimientos (mio)clónicos no epilépticos.

Condiciones especiales de dosificación

Debe evitarse el uso de inyecciones de opioides administradas en bolo rápido en pacientes con distensibilidad intracerebral comprometida; en dichos pacientes, la disminución transitoria de la presión arterial media ha estado acompañada ocasionalmente por una reducción transitoria de la presión de perfusión cerebral. En pacientes de edad avanzada y debilitados, conviene reducir la dosis.

En casos de hipotiroidismo no controlado, enfermedad pulmonar, capacidad respiratoria disminuida, insuficiencia hepática o renal y en los pacientes alcohólicos, se debe ajustar cuidadosamente la dosis y puede ser



necesaria una monitorización posoperatoria prolongada. Los pacientes bajo tratamiento crónico con opioides o con antecedentes de abuso de opioides pueden requerir dosis más altas.

Miastenia gravis

En los pacientes con miastenia gravis, antes y durante la administración de un régimen de anestesia general que incluya la administración de fentanilo intravenoso, se debe tener cuidado en el uso de ciertos agentes anticolinérgicos y agentes farmacológicos que actúan como bloqueantes neuromusculares.

Precauciones:

La administración de fentanilo debe ser realizada solamente en un entorno donde sea posible controlar las vías respiratorias y solamente por personal que pueda controlar las vías respiratorias.

Interacción con neurolépticos:

Si el fentanilo se administra con un neuroléptico, el usuario debe estar familiarizado con las propiedades especiales de cada fármaco, sobre todo en lo que respecta a la diferencia en la duración de acción. Cuando se usa dicha combinación, existe una mayor incidencia de hipotensión. Los neurolépticos pueden inducir síntomas extrapiramidales, que pueden ser controlados con agentes antiparkinsonianos.

Conducto biliar:

Al igual que con otros opioides, debido a los efectos anticolinérgicos, la administración de fentanilo puede causar un incremento en la presión del conducto biliar; en casos aislados pueden observarse espasmos del esfínter de Oddi.

Síndrome serotoninérgico:

Es necesario actuar con precaución cuando se coadministra el fentanilo con fármacos que afectan los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos. Con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]), puede producirse el desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal. Esto puede ocurrir utilizando las dosis recomendadas. El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones o coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo: taquicardia, presión arterial lábil o hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia, falta de coordinación o rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos o diarrea). Si se sospecha que existe un síndrome serotoninérgico, se debe considerar una rápida interrupción del tratamiento con fentanilo.

Población pediátrica

En el caso de las técnicas que incluyen analgesia en un niño con respiración espontánea, sólo deben utilizarse como parte de una técnica anestésica o administrarse como parte de una técnica de sedación/analgesia con personal experimentado y en un entorno que permita manejar una rigidez de la pared torácica repentina que requiera intubación, o una apnea que requiera soporte de las vías respiratorias.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros fármacos sobre el fentanilo

Otros depresores del sistema nervioso central (SNC)

El uso de premedicación con opioides, barbitúricos, benzodiacepinas, neurolépticos, gases halogenados y otros depresores no selectivos del SNC (por ejemplo, alcohol) puede potenciar o prolongar la depresión respiratoria del fentanilo. Si los pacientes han recibido depresores del SNC, la dosis necesaria de fentanilo será inferior a la habitual. El uso concomitante con fentanilo en pacientes con respiración espontánea puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

El fentanilo, un fármaco de aclaramiento elevado, es metabolizado de forma rápida y extensa principalmente por el CYP3A4. El itraconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) administrado a 200 mg/día por vía oral durante 4 días no ejerció un efecto significativo sobre la farmacocinética del fentanilo intravenoso. El ritonavir oral (uno de los más potentes inhibidores del CYP3A4) redujo el aclaramiento de fentanilo intravenoso en dos tercios; sin embargo, no se vieron afectadas las concentraciones plasmáticas máximas después de una dosis única de fentanilo intravenoso. Cuando se administra fentanilo en una dosis única, el uso concomitante de potentes inhibidores del CYP3A4, como ritonavir, requiere especial cuidado y observación del paciente. Cada adm.



tración de fluconazol o voriconazol (inhibidores moderados del CYP3A4) y fentanilo puede aumentar la exposición al fentanilo. Con un tratamiento continuo de fentanilo y la administración concomitante de inhibidores del CYP3A4, puede ser necesario reducir la dosis de fentanilo para evitar la acumulación, que en ciertos casos aumenta el riesgo de una depresión respiratoria prolongada o retardada. Puede producirse bradicardia y posiblemente paro cardíaco cuando el fentanilo se combina con relajantes musculares no vagolíticos. El uso concomitante de droperidol puede provocar un aumento en la incidencia de hipotensión.

Fármacos serotoninérgicos

La coadministración de fentanilo con un agente serotoninérgico, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, que puede ser potencialmente mortal.

Efecto del fentanilo sobre otros fármacos

Tras la administración de fentanilo, se debe reducir la dosis de otros fármacos depresores del SNC. Esto es particularmente importante después de la cirugía, ya que la analgesia profunda va acompañada de una marcada depresión respiratoria, que puede persistir o reaparecer en el periodo posoperatorio. La administración durante este periodo de un depresor del SNC, como una benzodiacepina, puede aumentar desproporcionadamente el riesgo de depresión respiratoria. La concentración plasmática de etomidato aumentó considerablemente (se multiplicó por 2 o 3) al combinarse con fentanilo. Cuando se administra con fentanilo, el aclaramiento plasmático total y el volumen de distribución de etomidato se ven disminuidos de 2 a 3 veces sin que haya ningún cambio en la semivida.

La administración simultánea de fentanilo y midazolam intravenoso prolonga la semivida plasmática terminal y reduce el aclaramiento plasmático del midazolam. Cuando estos fármacos se coadministran con fentanilo, puede ser necesario reducir su dosis. Medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes, como benzodiacepinas o fármacos relacionados, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a la potenciación del efecto depresor sobre el SNC. La dosis y duración del uso concomitante deben ser limitadas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de fentanilo en mujeres embarazadas. El fentanilo puede atravesar la placenta al comienzo del embarazo. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. No se recomienda la administración durante el parto (incluida la cesárea), ya que el fentanilo atraviesa la placenta y el centro respiratorio fetal es particularmente sensible a los opioides. Si aun así se administra fentanilo, deberá haber disponible de inmediato un equipo de ventilación asistida para la madre y el bebé, en caso de que sea necesario. Además, siempre deberá haber disponible un antídoto para el niño.

Lactancia

El fentanilo se excreta en la leche humana. Por lo tanto, se recomienda no iniciar la lactancia durante las 24 horas posteriores al tratamiento. Se debe considerar el riesgo/beneficio de la lactancia después de la administración de fentanilo.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad en seres humanos. De acuerdo con estudios en animales, se vio afectada la fertilidad del macho.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Si se prevé un alta temprana, se debe indicar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas durante las 24 horas posteriores a la administración. Este medicamento puede alterar la función cognitiva y puede afectar la capacidad del paciente para conducir de forma segura. A la hora de prescribir este medicamento, se debe advertir a los pacientes lo siguiente:

- Es probable que el medicamento afecte su capacidad para conducir.
- No conduzca hasta que sepa cómo le afecta el medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

IF-2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



La seguridad de fentanilo IV fue evaluada en 376 sujetos, que participaron en 20 ensayos clínicos con fentanilo IV como anestésico. Dichos sujetos recibieron al menos 1 dosis de fentanilo IV y proporcionaron datos de seguridad. Sobre la base de los datos de seguridad agrupados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia ($\geq 5\%$ de incidencia) fueron las siguientes (con porcentaje de incidencia): náuseas (26,1); vómitos (18,6); rigidez muscular (10,4); hipotensión (8,8); hipertensión (8,8); bradicardia (6,1) y sedación (5,3). Incluyendo las RAM mencionadas anteriormente, la Tabla 1 muestra las RAM que han sido notificadas con el uso de fentanilo IV durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización.

Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); y desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles de los ensayos clínicos).

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas al medicamento			
	Categoría de frecuencia			
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad (por ejemplo: shock anafiláctico, reacción anafiláctica, urticaria)
Trastornos psiquiátricos		Agitación	Estado de ánimo eufórico	Delirio
Trastornos del sistema nervioso	Rigidez muscular (que puede afectar también los músculos torácicos)	Discinesia Sedación Mareos	Dolor de cabeza	Convulsiones Pérdida de consciencia Mioclono
Trastornos oculares		Perturbaciones visuales		
Trastornos cardíacos		Bradicardia Taquicardia Arritmia		Paro cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión Hipertensión Dolor en las venas	Flebitis Fluctuación de la presión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Laringoespasma Broncoespasmo Apnea	Hiperventilación Hipo	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica		Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Escalofríos Hipotermia	Síndrome de abstinencia farmacológica
Lesiones traumáticas intoxicaciones y complicaciones de		Confusión posoperatoria	Complicación de las vías respiratorias por anestesia	

IF 2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



procedimientos terapéuticos				
-----------------------------	--	--	--	--

Cuando se utiliza un neuroléptico junto con fentanilo, pueden observarse las siguientes reacciones adversas: escalofríos y/o temblores, agitación, episodios alucinatorios posoperatorios y síntomas extrapiramidales.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y signos: Por lo general, las manifestaciones de la sobredosis con fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas. En función de la sensibilidad individual, el cuadro clínico se determina a través del grado de depresión respiratoria, que varía desde bradipnea hasta apnea. Tratamiento:

Hipoventilación o apnea:	Administración de O ₂ , respiración asistida o controlada.
Depresión respiratoria:	Antagonista específico de los narcóticos (por ejemplo, naloxona). Esto no excluye el uso de otras medidas adecuadas inmediatas. La depresión respiratoria puede persistir más tiempo que el efecto del antagonista; por lo tanto, en algunos casos es necesario administrar dosis adicionales de este último.
Rigidez muscular:	Agente bloqueante neuromuscular intravenoso para facilitar la respiración asistida o controlada.

El paciente debe ser observado cuidadosamente. Debe mantenerse una temperatura corporal adecuada y asegurarse una ingesta suficiente de líquidos. Si la hipotensión es grave o si persiste, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia y, dado el caso, controlarla mediante una adecuada administración parenteral de líquidos.

Centros de Intoxicación

Hospital Posadas "Toxicología"



(011) - 4658-7777

(011) - 4654-6648

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez



(011) - 4962-6666

(011) - 4962-2247

Antagonismos y Antidotismos:

Específicos antagonistas opiáceos se indican para la depresión respiratoria como la Nalorfina, el Levalorfan o Naloxona. Para las bradiarritmias, Atropina o derivados.

PRESENTACIONES:

Ampollas: Envases conteniendo 1, 5, 50 y 100 Ampollas de 5 ml, siendo las dos últimas para Uso Exclusivo Hospitalario.

Jeringas prellenadas Envases conteniendo 1, y 10 Jeringas Prellenadas de 5 ml

CONSERVACIÓN:

Conservar el medicamento a Temperatura Ambiente controlada entre 25 ± 10° C, al abrigo de la luz.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45277

Elaborado en: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.: Tabaré 1641 - C.A.B.A.

Directora Técnica: Paula Fernandez – Farmacéutica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

IF-2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

Fecha de última revisión:

Aprobado por disposición:

IF-2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-03130645 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.21 08:29:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.21 08:29:52 -03:00



Información para el paciente

FENTANILO NORTHIA

FENTANILO

Código ATC: N01 AH

Inyectable - IM - IV – Epidural

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1 – QUÉ ES FENTANILO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El fentanilo pertenece a un grupo de medicamentos denominados analgésicos opioides, que se utilizan con frecuencia en anestesia o para tratar el dolor. Fentanilo inyectable se puede usar en las siguientes situaciones:

- En dosis bajas se usa para aliviar el dolor durante procedimientos quirúrgicos cortos
- En casos con respiración asistida, se usa en dosis más altas como anestésico y analgésico
- Para aliviar el dolor
- Para tratar el dolor intenso

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON FENTANILO

No debe recibir FENTANILO si:

- es alérgico (hipersensible) al fentanilo, a otros medicamentos opioides o a alguno de los demás componentes
- sufre de asma, respiración superficial u otras dificultades respiratorias
- está tomando, o ha tomado recientemente (en las últimas dos semanas), medicamentos utilizados para tratar la depresión conocidos como inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO).

3- CÓMO SE ADMINISTRA FENTANILO:

Este medicamento es una inyección y debe ser administrado a usted por su médico. Su médico determinará cuál es la dosis más adecuada para usted según su edad, peso, estado general de salud y uso de otros medicamentos. Fentanilo inyectable se administra en una vena mediante inyección o perfusión (goteo). En determinadas circunstancias, su médico puede prescribir una dosis más alta que las aquí mencionadas.

Adultos y adolescentes de 12 a 17 años: Durante la cirugía, si usted tiene respiración espontánea.

La dosis inicial habitual es de 50 a 200 microgramos, seguida por otra dosis de 50 microgramos en caso necesario. Durante la cirugía, si usted requiere respiración asistida La dosis inicial habitual es de 300 a 3500 microgramos, seguida por otra dosis de 100-200 microgramos en caso necesario. Mediante perfusión (goteo) La dosis inicial habitual es de 1 microgramo por kilogramo por minuto durante los primeros 10 minutos, seguida por otra dosis de 0,1 microgramo por kilogramo por minuto mientras dure la operación. Normalmente el goteo se detiene 40 minutos antes de la finalización de la operación.

Personas de edad avanzada: En las personas de edad avanzada se administrará una dosis reducida.

Uso en niños de 2 a 11 años: Durante la cirugía, si su hijo tiene respiración espontánea La dosis inicial habitual es de 1 a 3 microgramos por kilogramo de peso corporal, seguida por otra dosis de 1-1,25 microgramos por kilogramo de peso corporal en caso necesario. Durante la cirugía, si su hijo requiere respiración asistida La dosis inicial habitual es de 1 a 3 microgramos por kilogramo de peso corporal, seguida por otra dosis de 1-1,25 microgramos por kilogramo de peso corporal en caso necesario.

IF-2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



Si le administran más Fentanilo del que se debe: Dado que la administración de Fentanilo inyectable se llevará a cabo en el hospital y será realizada por un médico, es poco probable que se le administre demasiado. No obstante, consulte a su médico o enfermero si cree que le han administrado demasiado medicamento o si comienza a experimentar dificultades respiratorias, mareos o síntomas de baja presión arterial o rigidez muscular.

4. Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de recibir Fentanilo inyectable si:

- está embarazada, tiene intención de quedarse embarazada o está en periodo de lactancia
- Su tiroides no funciona bien
- sufre de una enfermedad pulmonar
- sufre de una enfermedad muscular conocida como miastenia gravis
- sufre de una enfermedad hepática o renal
- está recibiendo un tratamiento con opioides o si tiene antecedentes de abuso de opioides
- sufre de alcoholismo
- padece dolores de cabeza intensos no diagnosticados o ha sufrido recientemente una lesión en la cabeza
- se le ha dicho que padece hipovolemia (disminución del volumen de sangre)
- tiene dolor en el lado superior derecho del abdomen (conducto biliar)
- Si se administra durante el trabajo de parto, Fentanilo inyectable puede afectar la respiración del recién nacido.

Si alguno de los casos mencionados le ocurre a usted o a su hijo, consulte a su médico.

Monitorización especial

- El uso repetido de fentanilo puede producir tolerancia y adicción.
- Su médico tendrá que tener un cuidado especial en la administración de este medicamento si usted es una persona de edad avanzada, presenta un estado general de salud débil o se encuentra en el trabajo de parto.
- Fentanilo inyectable puede producir una respiración más lenta de lo normal o puede causar dificultad para respirar. Este medicamento sólo será administrado allí donde usted pueda ser monitorizado cuidadosamente hasta que su respiración vuelva a la normalidad.
- También se aconseja monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Informe a su médico si alguna vez ha abusado o ha sido dependiente de opioides, alcohol, medicamentos sujetos a prescripción o drogas ilegales. El uso repetido del producto puede hacer que el medicamento pierda eficacia (que usted se acostumbre a él) o puede producir dependencia. Si se interrumpe el tratamiento, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Informe a su médico o enfermera si usted cree que le está pasando esto (ver también sección 4. Posibles efectos adversos).

Otros medicamentos y Fentanilo inyectable:

El uso concomitante de fentanilo y medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de somnolencia, dificultad para respirar (depresión respiratoria), coma y puede poner en riesgo la vida. Por este motivo, sólo se debe considerar el uso concomitante cuando no sean posibles otras opciones de tratamiento. Si aun así su médico prescribe fentanilo junto con medicamentos sedantes, deberá limitar la dosis y la duración del tratamiento concomitante. Informe a su médico de todos los medicamentos sedantes que esté tomando y siga de forma estricta las recomendaciones de su médico acerca de la dosis. Puede ser útil informar a amigos o familiares para que reconozcan los signos y síntomas mencionados anteriormente. Si tiene estos síntomas, póngase en contacto con su médico. Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Fentanilo inyectable no debe usarse junto con fármacos utilizados para tratar cuadros graves de depresión, como fenelcina o moclobemida, ni si usted ha dejado de tomarlos dentro de las últimas 2 semanas. Estos fármacos son conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Dígale a su médico o enfermero si usted:

- está tomando inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) para tratar la depresión (como citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o venlafaxina).

IF-2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



- está tomando algún tranquilizante mayor (antipsicótico). Los medicamentos que pueden interactuar con Fentanilo inyectable incluyen:
- depresores del sistema nervioso central (fármacos que actúan sobre el cerebro y pueden provocar sensación de somnolencia o desmayo); entre ellos se pueden mencionar: pastillas para dormir, antihistamínicos (medicamentos usados para tratar las alergias) que provocan somnolencia, medicamentos usados para tratar ciertos trastornos mentales, otros analgésicos o un anestésico general, como etomidato
- ritonavir (un medicamento usado para tratar o prevenir infecciones causadas por virus, como VIH) y otros inhibidores de la proteasa, como indinavir y saquinavir
- droperidol (un fármaco usado para tratar la ansiedad y las náuseas)
- relajantes musculares
- medicamentos usados para tratar infecciones fúngicas, como fluconazol o voriconazol
- midazolam (un medicamento usado para causar relajación y somnolencia antes de una operación) En caso de administrarse junto con Fentanilo Inyección, puede ser necesario reducir la dosis de etomidato y midazolam. Informe a su médico si usted está tomando alguno de los medicamentos anteriormente mencionados, ya que Fentanilo inyectable puede aumentar los efectos de estos fármacos o impedir que actúen correctamente.

Uso de Fentanilo Inyectable con alimentos, bebidas y alcohol:

No debe beber alcohol durante el tratamiento con Fentanilo Inyección.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento. Fentanilo inyectable no se debe usar durante el parto, ya que puede afectar la respiración del recién nacido.

El fentanilo se excreta en la leche materna. No amamante ni utilice la leche materna que ha sido extraída dentro de las 24 horas posteriores a la administración de Fentanilo inyectable.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca ni use herramientas o máquinas durante al menos 24 horas después de la administración de Fentanilo inyectable. Su estado de alerta se puede ver disminuido. Este medicamento puede afectar su capacidad para conducir, ya que puede causar somnolencia o mareos.

- Si está usando este medicamento, no conduzca hasta saber cómo le afecta a usted. Hable con su médico o farmacéutico si tiene dudas sobre si es seguro para usted conducir mientras usa este medicamento.

5 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Fentanilo inyectable puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Si presenta alguno de los siguientes síntomas, consulte inmediatamente a su médico o enfermero.

Son síntomas de una reacción alérgica grave.

- pitos repentinos y opresión en el pecho
- hinchazón en párpados, cara o labios
- hinchazón en la piel o urticaria
- erupción cutánea (manchas rojas), prurito, fiebre
- colapso

Los efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 persona de cada 10) incluyen:

- rigidez muscular
- náuseas o vómitos

Los efectos adversos frecuentes (afectan a menos de 1 persona de cada 10) incluyen:

- sensación de agitación
- movimientos espasmódicos o descoordinados
- somnolencia
- mareos
- visión borrosa, puntos "ciegos" o halos alrededor de las luces (alteraciones visuales)
- latido lento o irregular del corazón
- presión arterial inusualmente baja o alta

IF-2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



- dolor en las venas
- asfixia causada por espasmo de los músculos de la garganta
- pitos o dificultad para respirar
- detención de la respiración durante un breve periodo de tiempo. En caso necesario, se le ayudará a que mejore su respiración con asistencia mecánica (con un respirador).
- erupción con picor o enrojecimiento de la piel
- confusión

Los efectos adversos poco frecuentes (afectan a menos de 1 persona de cada 100) incluyen:

- sensación de felicidad extrema (euforia)
- dolor de cabeza
- inflamación y coagulación en una vena
- cambios en la presión arterial
- respiración más rápida de lo normal
- hipo
- descenso de la temperatura corporal o escalofríos
- complicaciones respiratorias

Otros efectos adversos (de frecuencia desconocida) incluyen:

- reacción alérgica grave (ver síntomas mencionados anteriormente)
- ataques convulsivos
- pérdida de consciencia
- contracciones musculares
- cese del latido del corazón (paro cardíaco)
- respiración lenta o superficial
- picor en la piel
- síntomas de síndrome de abstinencia (se puede manifestar por la aparición de los siguientes efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblor y sudoración)
- delirio (los síntomas pueden consistir en una combinación de agitación, inquietud, desorientación, confusión, miedo, ver u oír cosas que realmente no existen, trastornos del sueño, pesadillas)

Pueden producirse otros efectos adversos cuando Fentanilo inyectable se usa con un tipo de medicamentos denominados neurolépticos. Estos efectos adversos incluyen:

- escalofríos o temblores
- agitación
- ver u oír cosas que no son reales (alucinaciones)
- Movimientos inusuales, que incluyen temblor de manos y dedos, movimientos corporales de retorcimiento, caminar arrastrando los pies y rigidez de brazos y piernas.

6 – CÓMO CONSERVAR FENTANILO

Conservar el medicamento a Temperatura Ambiente controlada entre $25 \pm 10^\circ \text{C}$, al abrigo de la luz. **Mantener fuera del alcance de los niños.**

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

7 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Ampollas: Envases conteniendo 1, 5, 50 y 100 Ampollas de 5 ml, siendo las dos últimas para Uso Exclusivo Hospitalario.

Jeringas prellenadas Envases conteniendo 1, y 10 Jeringas Prellenadas de 5 ml

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

8 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

IF-2022-03401306-APN-DGA#ANMAT



Dado que la administración de Fentanilo inyectable se llevará a cabo en el hospital y será realizada por un médico, es poco probable que se le administre demasiado. No obstante, consulte a su médico o enfermero si cree que le han administrado demasiado medicamento o si comienza a experimentar dificultades respiratorias, mareos o síntomas de baja presión arterial o rigidez muscular.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45277

Elaborado en: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.: Tabaré 1641 - C.A.B.A.

Directora Técnica: Paula Fernandez – Farmacéutica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

Fecha de última revisión:

Aprobado por disposición:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-03130645 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.21 08:30:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.21 08:30:00 -03:00