



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-47783167-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-47783167-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SUFENTA / CITRATO DE SUFENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE / CITRATO DE SUFENTANILO 7,5 mcg / ml (equivalente a sufentanilo 5 mcg / ml); aprobada por Certificado N° 39.434.

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 1°. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SUFENTA / CITRATO DE SUFENTANILO, Forma farmacéutica y

concentración: INYECTABLE / CITRATO DE SUFENTANILO 7,5 mcg / ml (equivalente a sufentanilo 5 mcg / ml); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-68340126-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.434, 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. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-47783167-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.11.18 16:58:39 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.18 16:58:41 -03:00

**SUFENTA®**  
**CITRATO DE SUFENTANILO 7,5 µg/ml**  
**Inyectable**

Vía intravenosa/epidural  
Venta bajo receta oficial y decreto Estupefaciente Lista I

### COMPOSICIÓN

Cada ml de SUFENTA® contiene: Citrato de sufentanilo 7,5 µg (equivalente a 5 µg de sufentanilo por ml).  
Excipientes: Cloruro de sodio, Agua para inyectables.

### FORMA FARMACÉUTICA

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

### ACCIÓN TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos opioides, código ATC: N01AH03.

### INDICACIONES

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 neuroaxial.

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.

SUFENTA® Epidural está indicado en adultos:

- para el manejo postoperatorio 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.

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

## 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 postoperatorio después de una cirugía general, procedimientos torácicos u ortopédicos.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

#### 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<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub> 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 desde los sitios de almacenamiento en tejidos permiten una recuperación rápida. La profundidad de la analgesia depende de la dosis y puede ajustarse 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.

#### 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  $198 \pm 19$  minutos, respectivamente después de la administración epidural de  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  de sufentanilo 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  $0,25\text{-}0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  para el control del dolor postoperatorio.

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

En los niños mayores de 3 meses, una dosis en bolo epidural de 0,1 µg/kg de sufentanilo seguido de una infusión epidural de 0,03-0,3 µg/kg/h en combinación con un anestésico local del tipo amida proporcionan analgesia postoperatoria 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 Vc (volumen de distribución en el compartimiento central) de 14,2 L, un Vdss (volumen de distribución en el estado estacionario) de 344 L. La vida media de distribución secuencial pero no vida media 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 intravenosa. La adición de epinefrina (50 - 75 µg) reduce aún más 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 aclaramiento 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 aclaramiento total disminuye ligeramente en los pacientes cirróticos en comparación con los controles. Esto resultó en una prolongación

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

significativa de la vida media en cerca de un 30% lo que garantizó un período más prolongado de vigilancia postoperatoria (ver “Advertencias y Precauciones”).

#### *Insuficiencia Renal*

El volumen de distribución en estado estacionario, el aclaramiento 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.

#### 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% unido 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 µg/kg de sufentanilo en bolo intravenoso a pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca, la farmacocinética de sufentanilo puede ser descripta por una curva triexponencial como en adultos (Tabla 1). El aclaramiento normalizado respecto al peso corporal mostró ser más alto en infantes y niños en comparación con adolescentes, cuyos niveles de aclaramiento fueron comparables al de los adultos. En neonatos, el aclaramiento se redujo significativamente y mostró una gran variabilidad (rango de 1,2 a 8,8 ml/min/kg 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 µg/kg de sufentanilo en un único bolo intravenoso (N = 28)**

Grupo de edad	N	Vdss	T1/2β	Aclaramiento
		(L/kg)	(min)	(ml/kg/min)
		Media (± DE)	Media (± DE)	Media (± 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)

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

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

### Administración epidural

Después de la administración epidural de 0,75 µg/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 ± 0,01 a 0,10 ± 0,01 ng/ml.

En 6 niños de edades comprendidas entre 5 y 12 años que recibieron 0,6 µg/kg de sufentanilo en bolo seguido de una infusión epidural continúa conteniendo 0,08 µg/kg/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.

## **POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis de SUFENTA® debe ser individualizada 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 tomarse en cuenta para la determinación de dosis suplementarias.

### **Administración intravenosa**

#### *- Uso como analgésico adyuvante*

En pacientes bajo cirugía general, la dosis de SUFENTA® de 0,5 - 5 µg/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 µg/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 ≥ 8 µg/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)*

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”).

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

### *Niños > 1 mes*

Se recomienda premedicación 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 postoperatorio*

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 subsecuentes de la combinación. Se recomienda no exceder una dosis total de 30 µg de sufentanilo.

## 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*

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.

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es



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 intra-operatoriamente 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 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.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Como con todos los opioides potentes:

### **Depresión respiratoria**

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

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

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 postoperatorio, y si SUFENTA® ha sido administrado por vía intravenosa, puede reaparecer. Por lo tanto, los pacientes deben 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 CO<sub>2</sub>, y de esa manera afectar la respiración postoperatoria.

### **Riesgo del uso concomitante de depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), especialmente benzodiazepinas o drogas relacionadas**

El uso concomitante de SUFENTA® y depresores del SNC, especialmente benzodiazepinas o drogas relacionadas en pacientes con respiración espontánea, puede aumentar el riesgo de sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Si se toma la decisión de administrar SUFENTA® concomitantemente con un depresor del SNC, especialmente una benzodiazepina o una droga relacionada, se debe administrar la menor dosis efectiva de ambas drogas, por el menor período de tiempo de uso concomitante. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente por signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación profunda. En este aspecto, se recomienda fuertemente informar a los pacientes y sus cuidadores que estén atentos a estos síntomas (Ver “Interacciones”).

### **Dependencia a drogas y potencial de abuso**

La tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica pueden desarrollarse con la administración repetida de opioides. Los riesgos aumentan en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción de drogas o alcohol) o enfermedades mentales (por ejemplo, depresión mayor). Por lo tanto, es posible que se necesite una dosis más alta de SUFENTA® para producir el mismo resultado.

La dependencia física puede resultar en síntomas agudos de abstinencia después de una discontinuación abrupta o una reducción significativa de la dosis de opioides.

Se puede abusar del sufentanilo de manera similar a otros agonistas opioides. El abuso o uso indebido intencional de SUFENTA® puede resultar en una sobredosis y/o la muerte. Las personas con mayor riesgo de abuso de opioides aún pueden ser tratadas adecuadamente con SUFENTA®.

### **Síndrome de abstinencia neonatal**

Si las mujeres toman opioides crónicamente durante el embarazo, hay un riesgo de que sus niños recién nacidos experimenten el síndrome de abstinencia neonatal (Ver “Embarazo”).

### **Rigidez muscular**

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 benzodiazepinas y el uso de relajantes musculares.

Pueden producirse movimientos (mio) clónicos no epilépticos.

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

### **Enfermedad cardíaca**

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 medidas adecuadas para mantener estable la presión arterial.

### **Condiciones especiales de dosificación**

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.

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 postoperatorio 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.

### **Hiperalgia inducida por opioides**

La hiperalgia inducida por opioides (HIO) es una respuesta paradójica a un opioide, particularmente a dosis altas o con uso crónico, en la que hay un aumento en la percepción del dolor a pesar de la exposición estable o aumentada a los opioides. Difiere de la tolerancia, en la que se requieren dosis más altas de opioides para lograr el mismo efecto analgésico o tratar el dolor recurrente. La HIO puede manifestarse como niveles aumentados de dolor, dolor más generalizado (es decir, menos focal) o dolor de estímulos ordinarios (es decir, no dolorosos) (alodinia) sin evidencia de progresión de la enfermedad. Cuando se sospecha HIO, la dosis de opioides se debe reducir o disminuir progresivamente, si es posible.

### ***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”).

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

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

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

Las drogas tales como barbitúricos, benzodiacepinas o drogas relacionadas, neurolépticos, anestésicos generales, 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 depresores del SNC, la dosis de SUFENTA® requerida será menor de lo habitual. El uso concomitante con SUFENTA® en pacientes con respiración espontánea puede incrementar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte (Ver “Advertencias y precauciones”).

### ***Efecto de SUFENTA® en otros medicamentos***

Tras la administración de SUFENTA®, la dosis de otros fármacos depresores del SNC debe ser reducida. Esto es particularmente importante luego de una cirugía, debido a que la analgesia profunda es acompañada de depresión respiratoria marcada, que puede persistir o recurrir en el periodo postoperatorio. La administración de depresores del SNC, como una benzodiacepina o drogas relacionadas, durante este periodo puede incrementar desproporcionadamente el riesgo de depresión respiratoria (Ver “Advertencias y precauciones”).

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

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®.

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

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

### ***Fármacos serotoninérgicos***

La administración concomitante de sufentanilo con un agente serotoninérgico, como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs), Inhibidores de la Recaptación de Serotonina Norepinefrina (IRSNs) o Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs), puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición que potencialmente amenaza la vida.

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

## 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.

El uso crónico de un opioide durante el embarazo puede causar dependencia a la droga en el neonato, llevando a un síndrome de abstinencia neonatal. Si el uso de opioides se requiere por un periodo prolongado en una mujer embarazada, aconsejar al paciente sobre el riesgo del síndrome de abstinencia neonatal.

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.

Equipamiento de ventilación asistida debe estar inmediatamente disponible para usar si es requerido por la madre y el infante. Un antagonista de opioides siempre debe estar disponible para el niño.

### Lactancia

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

## EFFECTOS 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®.

## 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

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

con dosis repetidas de hasta 1 mes en el perro (ruta intravenosa, epidural & intratecal), 1 mes en el cobayo (epidural), y hasta 6 meses en la rata (subcutánea, intravenosa, epidural); estudios de reproducción de forma intravenosa, 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<sub>50</sub> de dosis única en bolo intravenoso en el ratón fueron aproximadamente 17,5 mg/kg (17500 µg/kg), en la rata ~11 mg/kg (11000 µg/kg) en el cobayo ~12,4 mg/kg (12400 µg/kg) y en el perro ~15 mg/kg (15000 µg/kg). La DL<sub>50</sub> de la infusión intravenosa durante 4 horas en la rata fue ≥ 145 mg/kg (145000 µg/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 µg/kg. Del mismo modo, la DL<sub>50</sub> en ratas luego de la administración epidural de sufentanilo fue > 320 µg/rata, y en comparación con la DE<sub>50</sub> de 0,59 µg/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 µg IV/kg/día) y perros (hasta 1250 µg 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 en ratas y conejos a niveles de dosis de hasta 80-100 µg/kg/día). Los efectos embriotóxicos se consideraron secundarios a la toxicidad materna. Los estudios de mutagenicidad no revelaron actividad mutagénica.

## 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 con 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.

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es



### ***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 un agente anestésico para la 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 postoperatorio o como un analgésico adyuvante a la bupivacaina epidural durante el trabajo de parto y partos vaginales. Estos sujetos tomaron al menos 1 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.

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

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

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.

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

**Tabla 3: Reacciones Adversas reportadas 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

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

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es



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	≥ 1/1000 y <1/100
Raro	≥ 1/10000 y <1/1000
Muy raro	< 1/10000, 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

**Trastornos Cardiacos**

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

**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”)

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

### ***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 la respiración debe ser 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 una adecuada ingesta 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.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

## **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.

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

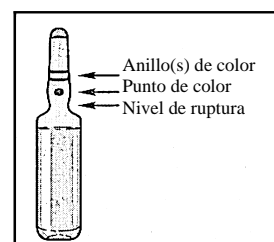
## PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

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.

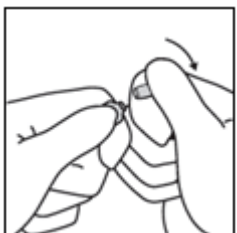
Mantener la ampolla entre el pulgar y el dedo índice, dejando la punta de la ampolla libre.



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) identificatorio(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.



La exposición cutánea accidental debe tratarse enjuagando el área afectada con agua. Evitar el uso de jabón, alcohol, y otros materiales de limpieza que pueden causar abrasiones químicas o físicas a la piel.

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es

Producto: SUFENTA®  
Nro de registro: 39.434



## PRESENTACIONES

SUFENTA® se presenta en ampollas de 10 ml, en envases conteniendo 5, 10 y 25 ampollas, siendo el último envase para uso exclusivo de hospitales.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, Beerse, Bélgica y/o  
GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Strada Provinciale Asolana N. 90, Torrile, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.  
Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Venta bajo receta oficial y decreto Estupefaciente Lista I.  
Certificado N° 39.434  
Director Técnico: Farm. Georgina Rodriguez

#### 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 última revisión:**

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: JR

HA approval date:

AR\_SUFE\_INJ\_PI\_CCDS May-20\_V2.0\_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-47783167 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.10.09 18:34:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.10.09 18:34:48 -03:00