

FOLLETO DE INFORMACION AL PACIENTE

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

FENTANILO Solución Inyectable 0,1 mg/2 mL y 0,5 mg/10 mL

2. COMPOSICION CUALITATIVA CUANTITATIVA

Cada ml contiene 50 µg de **FENTANILO** (como fentanilo citrato).

Para excipientes, ver Sección 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. DATOS CLINICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

FENTANILO está indicado:

- como analgésico narcótico suplementario en anestesia general o regional.
- para la administración junto con un neuroléptico como Droperidol, en premedicación anestésica, en inducción de la anestesia, y como coadyuvante en la mantención de la anestesia general y regional.
- para administración como agente anestésico con oxígeno en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía mayor.

4.2. Posología y modo de administración

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

La dosis inicial debe reducirse en personas de edad avanzada y en pacientes debilitados. El efecto de la dosis inicial debe tenerse en cuenta al determinar las dosis suplementarias.

A fin de evitar la bradicardia, se recomienda administrar una pequeña dosis de un anticolinérgico por vía intravenosa justo antes de la inducción.

Puede administrarse droperidol para prevenir náuseas y vómitos.

- *Uso como suplemento analgésico en la anestesia general:*
- Dosis baja: 2 µg/ kg.

FENTANILO en pequeñas dosis es especialmente útil para cirugías menores pero dolorosas.

Dosis media: 2 a 20 µg/kg.

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

La duración del efecto de la droga depende de la dosis.

Dosis alta: 20 a 50 µg / kg.

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

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

- Uso como agente anestésico:

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

- Uso en personas de edad avanzada

Al igual que con otros opioides, la dosis debe reducirse en personas de edad avanzada o en pacientes debilitados.

- Uso en niños

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

4.3. Contraindicaciones

Intolerancia conocida a cualquiera de sus componentes u otros morfinomiméticos.

4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Como con todos los opioides potentes:

La depresión respiratoria está relacionada con la dosis y puede revertirse mediante un antagonista narcótico específico, tal como naloxona, pero pueden ser necesarias las dosis adicionales de este último ya que la depresión respiratoria puede persistir más tiempo que la duración de la acción del antagonista opioide. La analgesia profunda está acompañada por una depresión respiratoria marcada que puede persistir o reaparecer durante el período postoperatorio. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo una adecuada vigilancia. El equipo de resucitación y los antagonistas narcóticos deben estar fácilmente disponibles. La hiperventilación

durante la anestesia puede alterar la respuesta del paciente al CO₂, y por lo tanto, afectar la respiración durante el postoperatorio.

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

Pueden producirse movimientos (mio)clónicos no epilépticos.

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

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

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

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

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

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

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

*Efectos de Otras Drogas sobre **FENTANILO***

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

Cuando los pacientes han recibido tales drogas, la dosis requerida de **FENTANILO** será menor a la habitual.

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

Ritonavir oral (uno de los inhibidores más potentes de CYP3A4) redujo el *clearance* de **FENTANILO IV** en dos tercios; sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas después de una dosis única de **FENTANILO IV** no fueron afectadas. Cuando se usa **FENTANILO** en una dosis única, el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4, tales como ritonavir, requiere una observación y cuidado especiales del paciente.

La co-administración de fluconazol o voriconazol y **FENTANILO** puede resultar en una exposición aumentada a **FENTANILO**.

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

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

Efecto de FENTANILO sobre Otras Drogas

Después de la administración de **FENTANILO**, se debe reducir la dosis de otras drogas depresoras del SNC.

El *clearance* plasmático total y el volumen de distribución de etomidato disminuye por un factor de 2 a 3 sin un cambio en la vida media cuando se lo administra con **FENTANILO**. La administración simultánea de **FENTANILO** y midazolam intravenoso resulta en un aumento en la vida media terminal plasmática y en una reducción del *clearance* plasmático de midazolam. Cuando estas drogas son co-administradas con **FENTANILO** puede ser necesario que se reduzcan sus dosis.

4.6. Embarazo y lactancia

No existen datos adecuados del uso de **FENTANILO** en mujeres embarazadas. **FENTANILO** puede cruzar la barrera placentaria en los primeros estadios del embarazo. Los estudios en animales han demostrado cierta toxicidad reproductiva (ver Sección 5.3, Datos de seguridad preclínica). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

No se recomienda la administración (I.M. o I.V.) durante el parto (incluyendo cesáreas) debido a que **FENTANILO** cruza la barrera placentaria y dado que el centro respiratorio fetal es particularmente sensible a los opioides. Si a pesar de todo se administra **FENTANILO**, se debe tener un antídoto disponible para el niño.

FENTANILO se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante 24 horas después de la administración de esta droga. Se debe considerar el riesgo/ beneficio de amamantar después de la administración de **FENTANILO**.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Los pacientes sólo deben conducir u operar maquinarias si hubiera transcurrido tiempo suficiente después de la administración de **FENTANILO**.

4.8. Efectos indeseables

Datos de Ensayos Clínicos

Se evaluó la seguridad de **FENTANILO IV** en 376 sujetos que participaron en 20 ensayos clínicos que evaluaron **FENTANILO IV** utilizado como un anestésico. Estos sujetos fueron administrados con al menos una dosis de **FENTANILO IV** y proporcionaron datos de seguridad. En la Tabla 1 se muestran las Reacciones Adversas a la Droga (ADRs), según la identificación del investigador, informadas para $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con **FENTANILO IV** en estos estudios.

Tabla 1. Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con FENTANILO IV en 20 Ensayos Clínicos de FENTANILO IV

Sistema/Clase Orgánica Reacción Adversa	FENTANILO IV (n=376) %
Trastornos del Sistema Nervioso	
Sedación	5,3
Mareos	3,7
Disquinesia	3,2
Trastornos Oculares	
Molestias visuales	1,9
Trastornos Cardiacos	
Bradicardia	6,1
Taquicardia	4,0
Arritmia	2,9
Trastornos Vasculares	
Hipotensión	8,8
Hipertensión	8,8
Dolor en las venas	2,9
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	
Apnea	3,5
Broncoespasmo	1,3
Laringoespasmo	1,3
Trastornos Gastrointestinales	
Náuseas	26,1
Vómitos	18,6
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
Dermatitis alérgica	1,3
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	
Rigidez muscular (que puede también involucrar los músculos del tórax)	10,4
Lesiones, Envenenamiento y Complicaciones del Procedimiento	
Confusión postoperatoria	1,9
Complicaciones neurológicas del anestésico	1,1

A continuación, en la Tabla 2, se presentan ADRs adicionales que ocurrieron en <1% de los sujetos tratados con **FENTANILO IV** en los 20 ensayos clínicos.

Tabla 2. Reacciones Adversas a la Droga Informadas por < 1% de los Sujetos Tratados con FENTANILO IV en 20 Ensayos Clínicos de FENTANILO IV

Sistema/Clase Orgánica	Reacción Adversa
Trastornos Psiquiátricos	
	Estado de ánimo eufórico
Trastornos del Sistema Nervioso	
	Dolor de cabeza
Trastornos Vasculares	
	Fluctuación de la presión arterial
	Flebitis
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	
	Hipo
	Hiperventilación
Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración	
	Escalofríos
	Hipotermia
Lesiones, Envenenamiento y Complicaciones del Procedimiento	
	Agitación postoperatoria
	Complicaciones del procedimiento
	Complicación de las vías aéreas por la anestesia

Datos Posteriores a la Comercialización

Las reacciones adversas a la droga que primero fueron identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con **FENTANILO IV** se incluyen en la Tabla 3. En esta Tabla, se proporcionan las frecuencias en base a los porcentajes de informes espontáneos, de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1,000$ y $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$
Muy raro	$< 1/10,000$, incluyendo informes aislados

Tabla 3: Reacciones Adversas a la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con FENTANILO IV por Categoría de Frecuencia Estimada de Porcentajes de Informes Espontáneos

Trastornos del Sistema Inmune	
<i>Muy raros</i>	Hipersensibilidad (tal como shock anafiláctico, reacción anafiláctica, urticaria)
Trastornos del Sistema Nervioso	
<i>Muy raros</i>	Convulsiones, Pérdida de la conciencia, Mioclonus
Trastornos Cardíacos	

Muy raros Paro cardíaco (ver también la sección 4.4 bajo Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso)

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Muy raros Depresión respiratoria (ver también la sección 4.4 bajo Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso)

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Muy raros Prurito

Cuando se utiliza un neuroléptico con **FENTANILO**, se pueden observar las siguientes reacciones adversas: escalofríos y/o temblores por frío; inquietud, episodios alucinatorios post operatorios; y síntomas extrapiramidales (ver Sección 4.4).

4.9. Sobredosis

Signos y Síntomas

Las manifestaciones de sobredosis de **FENTANILO** son una extensión de sus acciones farmacológicas. El cuadro clínico dependerá de la sensibilidad individual, y estará determinado en principio por el grado de depresión respiratoria, que varía de la bradipnea a la apnea.

Tratamiento

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Código ATC N01AH02

FENTANILO es un potente analgésico narcótico. **FENTANILO** puede ser usado como un suplemento analgésico para la anestesia general o como único anestésico. **FENTANILO** preserva la estabilidad cardíaca, y evita el stress relacionado con los cambios hormonales con dosis más altas. Una dosis de 100 µg (2.0 ml) posee una

actividad analgésica equivalente a aproximadamente 10 mg de morfina. El comienzo de acción es rápido. Sin embargo, el máximo efecto analgésico y depresor respiratorio puede no ser observado durante varios minutos. La duración de la acción habitual del efecto analgésico es de aproximadamente 30 minutos después de una dosis I.V única de hasta 100 ug. La profundidad de la analgesia está relacionada con la dosis y puede ajustarse de acuerdo con el nivel del dolor del procedimiento quirúrgico. **FENTANILO** posee un amplio margen de seguridad. En ratas, la relación LD_{50} / ED_{50} para el nivel mínimo de analgesia es de 277, en comparación con 69,5 y 4,6 para la morfina y petidina, respectivamente.

Al igual que otros analgésicos narcóticos, **FENTANILO**, dependiendo de la dosis y de la velocidad de administración, puede causar rigidez muscular, así como euforia, miosis y bradicardia.

Los ensayos realizados con histamina y pruebas dérmicas en el hombre, así como pruebas *in vivo* en perros, indican que es raro que con **FENTANILO** se produzca una liberación clínicamente significativa de histamina.

Todas las acciones de **FENTANILO** se revierten en forma inmediata y completa mediante un antagonista narcótico específico, tal como naloxona.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

FENTANILO es un opioide sintético con efectos farmacológicos de agonista μ .

Distribución

Después de una inyección intravenosa, las concentraciones plasmáticas de **FENTANILO** caen rápidamente, con vidas medias de distribución secuencial de aproximadamente 1 minuto y 18 minutos, y una vida media de eliminación terminal de 475 minutos. **FENTANILO** posee un V_c (volumen de distribución del compartimiento central) de 13 L, y un V_{dss} total (volumen de distribución en el estado de equilibrio) de 339 L. La unión a proteínas plasmáticas de **FENTANILO** es de aproximadamente 84%.

Metabolismo

FENTANILO se metaboliza rápidamente, principalmente en el hígado por el CYP3A4. El metabolito principal es norfentanilo. El *clearance* de **FENTANILO** es de 574 ml/min.

Eliminación

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

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

La unión a proteínas plasmática de **FENTANILO** es de aproximadamente el 62% y es menor a la de los adultos. El *clearance* y el volumen de distribución son mayores en lactantes y en niños. Esto puede resultar como un aumento de los requerimientos de la dosis para **FENTANILO**.

Pacientes Adultos con Quemaduras

Un aumento en el *clearance* de hasta un 44% junto con un mayor volumen de distribución da como resultado menores concentraciones plasmáticas de **FENTANILO**. Esto puede requerir un aumento de la dosis de **FENTANILO**.

5.3. Datos de seguridad preclínica

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

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

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Los ingredientes inactivos de la solución inyectable son cloruro de sodio y agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

La solución inyectable no debe mezclarse con otros productos.

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

6.3. Vida útil

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Proteger de la luz.

Almacenar entre 15 y 30° C.

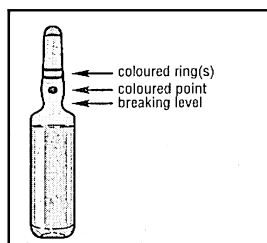
Mantener alejado del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenidos del envase

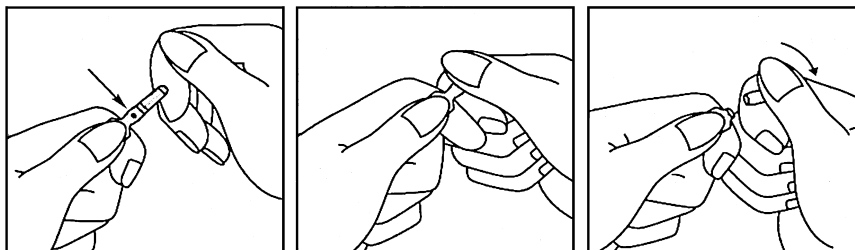
FENTANILO se presenta en ampollas de 2 ml y 10 ml.

6.6. Instrucciones de uso/manejo

1. Mantener la ampolla entre el pulgar y el índice, dejando la punta de la ampolla libre.
2. Con la otra mano, sostener la punta de la ampolla colocando el dedo índice detrás del cuello de la misma y el pulgar en el punto de color en forma conjunta al(a los) anillo(s) identificadorio(s) de color.
3. 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.



[anillo(s) de color; punto de color, nivel de ruptura]



7. FECHA DE REVISION DEL TEXTO

3 de Junio de 2008

Fecha de aprobación ISP: 6 de Octubre de 2009