

## Citrato de Fentanilo

### Fentanilo 0,05 mg/ml

#### Solución Inyectable IV – IM - Epidural

Industria Argentina  
Venta bajo receta y decreto

#### COMPOSICIÓN

*Cada ml de Citrato de Fentanilo contiene:*

Fentanilo (como citrato) 0,05 mg.

Excipientes: Cloruro de sodio, Agua para inyectables c.s.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: N01AH01

Analgésico opiodeo con una alta afinidad por el receptor μ-opiodeo.

#### INDICACIONES

El **CITRATO DE FENTANILO** es un analgésico narcótico. En dosis bajas se utiliza para proporcionar analgesia durante cirugías cortas y como premedicación. En dosis más altas se emplea como un analgésico/depresor respiratorio en pacientes que necesitan ventilación asistida. En combinación con un fármaco neuroléptico, fentanilo se emplea como parte de la técnica de la neuroleptoanalgesia. Fentanilo también se utiliza en el tratamiento del dolor agudo, tal como el de infarto de miocardio.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propiedades farmacodinámicas

Fentanilo se puede utilizar como un suplemento analgésico de la anestesia general o como único anestésico. Fentanilo preserva la estabilidad cardíaca y a dosis mayores, amortigua los cambios hormonales relacionados con el estrés. Una dosis de 100 microgramos (2,0 ml) equivale, aproximadamente, en actividad analgésica a 10 mg de morfina. El inicio de acción es rápido. Sin embargo, el efecto analgésico y depresor respiratorio máximo puede no observarse durante varios minutos. La duración habitual de la acción del efecto analgésico es de aproximadamente 30 minutos después de una sola dosis IV de hasta 100 microgramos. La profundidad de la analgesia es dependiente de la dosis y puede ajustarse para el nivel de dolor del procedimiento quirúrgico. El fentanilo tiene un amplio margen de seguridad. En ratas, la relación LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> para el nivel más bajo de la analgesia es de 277, en comparación con 69,5 y 4,6 de morfina y petidina, respectivamente.

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

Ensayos de histamina y pruebas de ronchas en la piel en el hombre, así como pruebas in vivo en perros, han indicado que la liberación de histamina clínicamente significativa es rara con fentanilo. Todas las acciones de fentanilo son inmediata y completamente revertidas por un antagonista específico de los opioides, como la naloxona.

##### Propiedades farmacocinéticas

Fentanilo es un fármaco soluble en lípidos y su farmacocinética puede describirse en términos de un modelo de tres compartimentos. Después de la inyección intravenosa, hay una fase corta de distribución durante la cual se alcanzan rápidamente altas concentraciones de fentanilo en tejidos bien perfundidos, como los pulmones, riñones y cerebro. El fármaco se redistribuye a otros tejidos; se acumula más lentamente en el músculo esquelético y aún más lentamente en la grasa, desde la cual se libera gradualmente hacia la sangre. Hasta un 80% de fentanilo está unido a proteínas plasmáticas.

El fentanilo se metaboliza principalmente en el hígado, probablemente por N-desalquilación, y se excreta principalmente en la orina donde menos del 10% representa el fármaco sin modificar. La vida media de eliminación de fentanilo es de 3,7 horas.

##### Datos pre-clínicos de seguridad

**CITRATO DE FENTANILO** in vitro mostró, al igual que otros analgésicos opioides, efectos mutagénicos en un ensayo de cultivo de células de mamíferos, sólo a concentraciones citotóxicas y junto con activación metabólica. Fentanilo no mostró evidencia de mutagenicidad cuando se probó en estudios in vivo en roedores y ensayos bacterianos. No hay estudios de largo plazo en animales para investigar el potencial de formación de tumores de fentanilo.

Algunas pruebas en ratas hembras mostraron fertilidad reducida así como mortalidad embrionaria. Estos resultados se relacionaron con la toxicidad materna y no con un efecto directo del fármaco sobre el embrión en desarrollo. No hubo evidencia de efectos teratogénicos.

##### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

**CITRATO DE FENTANILO** debe administrarse sólo en un entorno donde se pueda controlar la vía aérea y por personal que pueda controlar la vía aérea (ver Advertencias y Precauciones).

La dosificación de **CITRATO DE FENTANILO** debe individualizarse según edad, peso corporal, estado físico, condición patológica subyacente, uso de otros fármacos, y tipo de cirugía y anestesia. La dosis inicial debe reducirse en los ancianos y en pacientes debilitados. El efecto de la dosis inicial debe ser tenido en cuenta en la determinación de dosis suplementarias.

##### Vías de administración:

Vías intravenosa e intramuscular: La inyección de **CITRATO DE FENTANILO** puede ser administrada tanto a niños como a adultos a través de la vía intravenosa como bolo o como infusión. El régimen de dosificación habitual es el siguiente:

	Adultos	
	Microgramos iniciales	Microgramos suplementarios
Respiración espontánea	50-200	50
Ventilación asistida	300-3500	100-200

Las dosis superiores a 200 microgramos son exclusivamente para uso en anestesia.

Como premedicación, se pueden administrar 1 - 2 ml por vía intramuscular antes de la inducción de la anestesia.

Tras la administración intravenosa en los pacientes adultos no pre-medicados, se puede esperar que 2 ml de **CITRATO DE FENTANILO** proporcionen analgesia adecuada durante 10 - 20 minutos en procedimientos quirúrgicos que involucran intensidad de dolor baja. Se puede esperar que un bolo de 10 ml de **CITRATO DE FENTANILO** proporcione analgesia durante aproximadamente una hora. La analgesia producida es generalmente adecuada para la cirugía que involucre intensidad del dolor moderada. La administración de 50 microgramos/kg proporcionará analgesia intensa durante unos cuatro a seis horas de cirugía asociada a estimulación intensa.

La inyección de **CITRATO DE FENTANILO** también se puede administrar como una infusión intravenosa.

A pacientes con ventilación mecánica se les puede administrar una dosis de carga en forma de infusión rápida de aproximadamente 1 microgramo/kg/minuto durante los primeros 10 minutos, seguida de una infusión de aproximadamente 0,1 microgramos/kg/minuto. Alternativamente, la dosis de carga puede ser administrada como un bolo. La velocidad de infusión debe ajustarse a la respuesta individual del paciente y velocidades de infusión más bajas pueden ser suficientes. La infusión debe suspenderse aproximadamente 40 minutos antes del final de la cirugía, a menos que se pretenda realizar ventilación post-operatoria.

Velocidades menores de infusión, por ejemplo, 0,05 a 0,08 microgramos/kg/minuto, son necesarias si se va a mantener la ventilación espontánea. Velocidades de infusión mayores de hasta 3 microgramos/kg/minuto se han empleado en cirugía cardíaca.

Cuando se estima la dosis necesaria es importante evaluar el grado probable de estimulación quirúrgica, el efecto de fármacos de premedicación, y la duración del procedimiento.

##### Población pediátrica

Niños de 12 a 17 años de edad. Seguir la dosificación para adultos.

Niños de 2 a 11 años de edad:

El régimen de dosificación habitual en los niños es el siguiente:

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

##### Uso en niños:

Analgesia durante la operación, mejora de la anestesia con respiración espontánea

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

##### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al citrato de fentanilo.

Intolerancia conocida al fentanilo o a otros morfino-miméticos.

Depresión respiratoria.

Enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

En los pacientes después de intervenciones quirúrgicas en el tracto biliar.

##### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El **CITRATO DE FENTANILO** debe administrarse solamente en un entorno donde se pueda controlar la vía aérea y por personal que pueda controlar la vía aérea.

Al igual que con todos los opioides potentes.

La depresión respiratoria está relacionada con la dosis y puede ser revertida por un narcótico antagonista específico, como naloxona, pero pueden ser necesarias dosis adicionales de este último

debido a que la depresión respiratoria puede durar más que la duración de la acción del antagonista opiodeo. La analgesia profunda se acompaña de una marcada depresión respiratoria, que puede persistir o reaparecer en el período postoperatorio.

Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo vigilancia adecuada. Un equipo de reanimación y antagonistas narcóticos deben estar fácilmente disponibles. La hiperventilación durante la anestesia puede alterar la respuesta del paciente al CO<sub>2</sub>, afectando la respiración después de la operación.

Puede ocurrir inducción de rigidez muscular, que puede involucrar los músculos del tórax, pero puede evitarse por las medidas siguientes: inyección IV lenta (generalmente suficiente para dosis más bajas), premedicación con benzodiazepinas y uso de relajantes musculares.

Pueden ocurrir movimientos (mio) clónicos no epilépticos.

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

Es imperativo asegurarse de que se ha establecido y mantiene la respiración espontánea adecuada antes de la salida del paciente del área de recuperación siempre que se hayan administrado grandes dosis o infusiones de Inyección de Citrato de Fentanilo.

El uso repetido de **CITRATO DE FENTANILO** puede dar como resultado el desarrollo de tolerancia y dependencia.

Los opiáceos pueden inducir hipotensión, especialmente en los pacientes con hipovolemia. Se deben tomar las medidas adecuadas para mantener una presión arterial estable.

El uso de la inyección rápida en bolo de opioides debe evitarse en pacientes con compliance intracerebral comprometido, en estos pacientes, la disminución transitoria de la presión arterial media ha sido ocasionalmente acompañada por una reducción de corta duración de la presión de perfusión cerebral.

Los pacientes en tratamiento crónico con opioides o con antecedentes de abuso de opiáceos pueden requerir dosis más altas.

Se recomienda reducir la dosis en ancianos y en pacientes debilitados.

Los opioides deben ser titulados con precaución en pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: hipotiroidismo no controlado, enfermedad pulmonar, disminución de la reserva respiratoria, alcoholismo o insuficiencia renal o hepática. Dichos pacientes también requieren un seguimiento postoperatorio prolongado.

Si el **CITRATO DE FENTANILO** se administra con un neuroléptico, [tal como droperidol], el usuario debe estar familiarizado con las características especiales de cada fármaco, en particular con la diferencia en la duración de la acción. Cuando se utiliza esta combinación, hay una mayor incidencia de hipotensión. Los neurolépticos pueden inducir síntomas extrapiramidales que pueden controlarse con agentes antiparkinsonianos.

Al igual que con otros opioides, debido a los efectos anticolinérgicos, la administración de **CITRATO DE FENTANILO** puede conducir a un aumento de la presión del conducto biliar y, en casos aislados, pueden observarse espasmos del esfínter de Oddi.

En pacientes con miastenia gravis, se debe una cuidadosa consideración en el uso de ciertos agentes anticolinérgicos y agentes farmacéuticos bloqueantes neuromusculares antes y durante la administración de un régimen de anestesia general que incluya la administración intravenosa de **CITRATO DE FENTANILO**.

La administración de **CITRATO DE FENTANILO** durante el trabajo de parto puede producir depresión respiratoria neonatal.

##### *Población pediátrica:*

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

##### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

###### *Efecto de otros fármacos sobre fentanilo*

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

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

**CITRATO DE FENTANILO**, una droga de depuración elevada, se metaboliza rápida y extensamente principalmente por el CYP3A4. Itraconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) a 200 mg/día dado por vía oral durante 4 días no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de **CITRATO DE FENTANILO** IV.

La administración concomitante de fluconazol o voriconazol y fentanilo puede dar como resultado una mayor exposición al **CITRATO DE FENTANILO**.

Ritonavir oral (uno de los más potentes inhibidores de CYP3A4) redujo la depuración de **CITRATO DE FENTANILO** IV en dos terceras partes; sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas

después de una dosis única de **CITRATO DE FENTANILO IV** no se vieron afectadas. Cuando el **CITRATO DE FENTANILO** se utiliza en una sola dosis, el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 tales como ritonavir requiere de atención y observación especial del paciente.

Con el tratamiento continuado puede ser necesaria una reducción de la dosis de **CITRATO DE FENTANILO** para evitar la acumulación del mismo, lo que puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria prolongada o retardada.

Por lo general se recomienda suspender los inhibidores de la MAO 2 semanas antes de cualquier procedimiento quirúrgico o anestésico. Sin embargo, varios informes describen el uso sin complicaciones de **CITRATO DE FENTANILO** durante procedimientos quirúrgicos o anestésicos en pacientes que toman inhibidores de la MAO.

Cuando el **CITRATO DE FENTANILO** se utiliza en combinación con relajantes musculares no vagolíticos, pueden ocurrir bradicardia y posiblemente asistolia.

El uso concomitante de fentanilo y droperidol puede dar como resultado una mayor incidencia de hipotensión.

El tratamiento previo con, o la administración simultánea de cimetidina puede aumentar los niveles plasmáticos de fentanilo, cuando se utilizan dosis repetidas de ambos fármacos.

La bradicardia puede ser intensificada por el tratamiento previo con, o el uso concomitante de fármacos tales como beta-bloqueantes, suxametonio, halotano, vecuronio, los cuales pueden causar bradicardia por sí mismos.

#### Efecto de fentanilo sobre otros fármacos

Tras la administración de **CITRATO DE FENTANILO**, la dosis de otros fármacos depresores del SNC debe reducirse.

La concentración plasmática de etomidato aumentó considerablemente (por un factor de 2 a 3) cuando se combinó con fentanilo. La depuración plasmática total y el volumen de distribución de etomidato se reducen en un factor de 2 a 3, sin un cambio en la vida media cuando se administra con fentanilo.

La administración simultánea de fentanilo y midazolam por vía intravenosa da como resultado un aumento en la vida media de eliminación plasmática y una reducción en la depuración plasmática de midazolam. Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con fentanilo puede ser necesario reducir su dosis.

#### Embarazo y Lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de fentanilo en mujeres embarazadas. **CITRATO DE FENTANILO** puede atravesar la placenta en el embarazo temprano. Los estudios en animales han mostrado alguna toxicidad reproductiva. (Ver Datos preclínicos sobre seguridad). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

No se recomienda la administración (IM o IV) durante el parto (incluyendo cesárea), porque fentanilo atraviesa la placenta y debido a que el centro respiratorio fetal es particularmente sensible a los opiáceos. No obstante, si se administra fentanilo, siempre debe estar a mano un antídoto para el niño.

**CITRATO DE FENTANILO** se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante 24 horas tras la administración de este fármaco. Debe considerarse el riesgo/beneficio de la lactancia materna tras la administración de fentanilo.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Los pacientes sólo deben conducir o manejar una máquina, si ha transcurrido tiempo suficiente después de la administración de fentanilo.

#### REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de **CITRATO DE FENTANILO IV** se evaluó en 376 sujetos que participaron en 20 ensayos clínicos que evaluaron el **CITRATO DE FENTANILO IV** como un anestésico. Estos sujetos tomaron al menos una dosis de **CITRATO DE FENTANILO IV** y proporcionaron datos de seguridad. Sobre la base de datos de seguridad combinados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas al fármaco (ADRs, adverse drug reactions) más frecuentemente notificadas (con una incidencia  $\geq 5\%$ ) fueron (con % 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 los ADR antes mencionados, la tabla siguiente muestra reacciones adversas que han sido reportadas con el uso de **CITRATO DE FENTANILO IV** ya sea de los ensayos clínicos o bien de la experiencia post-comercialización.

Las categorías de frecuencia exhibidas utilizan la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ); rara ( $\geq 1/10000$  a  $<1/1000$ ), muy rara ( $<1/10000$ ), y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos de ensayos clínicos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco

Sistema de Clase de Órganos	Reacciones adversas al fármaco			
	Categoría de frecuencia			
	Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )	Frecuente ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Poco frecuente ( $\geq 1/1000$ a $<1/100$ )	Desconocida
Trastornos del Sistema Inmune				Hipersensibilidad (tal como shock anafiláctico, reacción anafiláctica, urticaria)
Trastornos Psiquiátricos			Estado de ánimo eufórico	
Trastornos del Sistema Nervioso		Disquinesia; Sedación; mareo	Dolor de cabeza	Convulsiones; Pérdida de conciencia; Mioclonía
Trastornos oculares		Alteraciones visuales		
Trastornos cardíacos		Bradicardia; Taquicardia; Arritmia		Paro cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión; Hipertensión; Dolor venoso	Flebitis; Fluctuación de la presión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Laringoespasmó; Broncoespasmó; Apnea	Hiperventilación; Hipo	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Náusea; Vómitos			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica		Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Rigidez muscular (la que puede involucrar también los músculos torácicos)		
Trastornos Generales y del Sitio de Administración			Escalofríos; Hipotermia	
Lesiones, Envenenamiento y Complicaciones del Procedimiento		Confusión post-operatoria	Complicación de la vía aérea de la anestesia Agitación post-operatoria	

Cuando se utiliza un neuroléptico con **CITRATO DE FENTANILO**, pueden observarse las reacciones adversas siguientes: escalofríos y/o temblores, inquietud, y episodios postoperatorios de alucinaciones y síntomas extrapiramidales (ver Advertencias y Precauciones).

#### SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Una sobredosis de **CITRATO DE FENTANILO** se manifiesta como una extensión de sus acciones farmacológicas. Dependiendo de la sensibilidad individual, el cuadro clínico está determinado principalmente por el grado de depresión respiratoria, que varía desde la bradipnea hasta la apnea.

#### Tratamiento

En presencia de hipoventilación o apnea, se debe administrar oxígeno y la respiración debe ser asistida o controlada como se indica. Se debe utilizar un antagonista específico de los narcóticos, como la naloxona, como se indica para controlar la depresión respiratoria. Esto no excluye el uso de más contramedidas inmediatas. La depresión respiratoria puede durar más que el efecto del antagonista; por lo tanto, pueden ser necesarias dosis adicionales de este último.

Si la depresión respiratoria se asocia a rigidez muscular, puede ser necesario un agente bloqueante neuromuscular intravenoso para facilitar la respiración asistida o controlada.

El paciente debe ser observado cuidadosamente; debe mantenerse la temperatura corporal y la ingesta adecuada de líquidos. Si la hipotensión es severa o si persiste, debe considerarse la posibilidad de hipovolemia y, si está presente, debe ser controlada con la administración parenteral adecuada de líquidos.

**Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:**

**Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247**  
**Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.**

**Nota:** En pacientes donde se sospecha susceptibilidad a la hipertermia maligna podría ser recomendable su uso dado que no hay antecedentes que produzcan este efecto.

#### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 5 ampollas de 2 ml y 5 ml; una ampolla por 10 ml y 20 ml; 20 ampollas por 5 ml; 100 ampollas de 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml y 50 ml de Uso exclusivo hospitalario.

#### MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original.

**Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 39.108.

Elaborado en: Estados Unidos 5105, (B1667JHM) Tortuguitas, Pcia. de Buenos Aires.

**Ante cualquier consulta llamar al 0800-777-0018.**

#### GP Pharm S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana Bava, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Enero 2012

