



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2025-03536172-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2025-03536172-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 CELTYC S.A., solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada FENTANILO CELTYC / FENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FENTANILO (COMO CITRATO) 0,05 mg/ml; aprobado por Certificado N° 59.509.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO CELTYC S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FENTANILO CELTYC / FENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FENTANILO (COMO CITRATO) 0,05 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2025-10929333-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.509 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con el proyecto de prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2025-03536172-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2025.02.05 17:25:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.02.05 17:25:40 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO:

FENTANILO CELTYC

Fentanilo (como citrato) 0,05 mg/mL

SOLUCION INYECTABLE - Ampollas de 5 mL
USO INTRAVENOSO - VENTA BAJO RECETA OFICIAL Y DECRETO -
INDUSTRIA ARGENTINA - USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Composición

Cada ml de FENTANILO CELTYC contiene: Fentanilo citrato 0,0785 mg (equivalente a 0,05 mg de Fentanilo). Excipientes: ácido clorhídrico 0,1N / hidróxido de sodio 0,1N c.s.p pH 4,0 - 6,0; Agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml.

Acción Terapéutica: Analgésico opioide. Anestésico opioide.

Códigos ATC: N02AB03 – N01AH01.

Indicaciones

FENTANILO CELTYC está indicado en la analgesia durante el período de anestesia, premedicación, inducción y mantenimiento y período post-operatorio. Como suplemento en analgesia general o en la anestesia localizada. Para ser administrado concomitantemente con droperidol, potente neuroleptico. Como agente anestésico asociado con oxígeno en pacientes de alto riesgo.

Características farmacológicas

El Fentanilo es un analgésico narcótico. Una dosis de 100 µg (0,1 mg) (2,0 ml) de fentanilo es aproximadamente equivalente en actividad analgésica a 10 mg de morfina o 75 mg de meperidina. Las principales acciones de valor terapéutico son analgesia y sedación.

Las alteraciones en la frecuencia respiratoria y en la ventilación alveolar, asociadas con los analgésicos narcóticos, pueden tener una duración mayor que el efecto analgésico. Según la dosis de narcótico es incrementada, la disminución en el intercambio pulmonar se hace mayor. Grandes dosis pueden producir apnea. El citrato de fentanilo muestra tener menor actividad emética que la morfina o la meperidina. Los ensayos de histamina y las pruebas de marcas en piel en humanos, indican que rara vez ocurre una liberación clínicamente significativa de histamina con el citrato de fentanilo. Ensayos recientes en humanos demuestran que no se produce una liberación clínicamente significativa de histamina con dosis de hasta 50 µg/kg (0,05 mg/kg) (1 ml/kg). El fentanilo preserva la estabilidad cardíaca, y mitiga los cambios hormonales relacionados con el estrés, a más altas dosis.

Farmacocinética

Luego de la inyección endovenosa en bolo, el efecto máximo se logra a los 2 a 3 minutos. El Fentanilo se distribuye rápidamente en los tejidos, el volumen de distribución compartimental central Vc es de 13 litros y el volumen de distribución total en equilibrio es de 339 litros. Se obtienen concentraciones elevadas del fármaco a nivel del músculo esquelético y tejido adiposo, en el que el Fentanilo forma depósitos debido a la alta afinidad por los lípidos. La redistribución se produce lentamente a partir de los reservorios periféricos. Las dos fases de distribución poseen vidas medias breves: t_{1/2} π alrededor

de 1 minuto y $t_{1/2\alpha}$ de 18 minutos aproximadamente. A nivel sanguíneo, y a un pH de 7.4, la fracción conjugada es de un 84%. La concentración de Fentanilo libre aumenta cuando el pH disminuye. La tasa plasmática para la obtención de un efecto analgésico oscila entre 1 a 25 ng/ml dependiendo de la medicación concomitante, el tipo de intervención y las diferencias interindividuales. El Fentanilo atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, no obstante, la concentración de la droga en LCR corresponde a la fracción plasmática libre. La droga sufre una importante biotransformación hepática, con un índice de depuración de 574 ml/minuto. Las principales vías de degradación son la N-desalquilación y la hidroxilación oxidativa. La actividad farmacológica de los metabolitos es nula o escasa. La vida media de eliminación terminal $t_{1/2\beta}$ es de 475 minutos. Luego de la administración endovenosa, alrededor del 75% de la dosis es eliminada en orina, principalmente bajo la forma de metabolitos (fracción eliminada sin cambios en orina <10%).

Cinética de situaciones particulares:

Las patologías en las que el débito sanguíneo hepático está disminuido o en los casos de insuficiencia hepática grave, la depuración del Fentanilo puede disminuir y por consecuencia retardar su eliminación.

Posología y forma de administración

La dosificación de FENTANILO CELTYC debe ser personalizada. Algunos de los factores a ser considerados en la determinación de la dosis son: edad, peso corporal, estado físico, condición patológica subyacente o fundamental, uso de otras drogas, tipo de anestesia a ser usada y procedimiento quirúrgico involucrado. La dosificación debe ser reducida en pacientes ancianos o debilitados.

Los signos vitales deben ser monitoreados habitualmente.

- *Premedicación*

50 a 100 µg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 ml), 30 a 60 minutos previos a la cirugía. Debe ser apropiadamente modificada en pacientes ancianos, debilitados y en aquellos que han recibido otras drogas depresoras.

- *Adjunto a anestesia general*

Según la siguiente tabla:

50 µg = 0,05 mg = 1 ml	
DOSIFICACIÓN TOTAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO
<p><i>Dosis baja:</i> 2 µg/kg (0,002 mg/kg) (0,04 ml/kg) de FENTANILO CELTYC. FENTANILO CELTYC en pequeñas dosis es muy útil en procedimientos quirúrgicos menores pero dolorosos. Además del efecto analgésico durante la anestesia, FENTANILO CELTYC también contribuye al alivio del dolor en el período postoperatorio inmediato.</p>	<p>Dosis adicionales de FENTANILO CELTYC son rara vez necesarios en estos procedimientos menores.</p>

<p><i>Dosis moderada:</i> 2-20 µg/kg (0,002-0,02 mg/kg) (0,04-0,4 ml/kg) de FENTANILO CELTYC.</p> <p>Cuando la cirugía se hace más importante, se requiere una dosis mayor. Con esta dosis, además de una adecuada analgesia, se debería esperar la anulación parcial del estrés. Sin embargo, se puede producir una depresión respiratoria tal que se haga necesaria la ventilación artificial durante la anestesia, y sea esencial una observación cuidadosa de la ventilación en el postoperatorio.</p>	<p><i>Dosis moderada:</i> 2-20 µg/kg (0,002-0,02 mg/kg) (0,04-0,4 ml/kg) de FENTANILO CELTYC.</p> <p>25 a 100 µg (0,025-0,1 mg) (0,5-2 ml) pueden ser administrados cuando movimiento y/o cambios en los signos vitales indican estrés quirúrgico o disminución de la anestesia.</p>
<p><i>Dosis alta:</i> 20-50 µg/kg (0,02-0,05 mg/kg) (0,4 - 1 ml/kg) de FENTANILO CELTYC.</p> <p>Durante la cirugía a corazón abierto y ciertas neurocirugías y procedimientos ortopédicos más complicados donde la operación es más prolongada y, a criterio del anestesista, el estrés quirúrgico actúa en detrimento del buen estado del paciente, dosajes de 20-50 µg/kg (0,02-0,05 mg/kg) (0,4-1 ml/kg) de Fentanilo con óxido nitroso / oxígeno han demostrado atenuar el estrés definido por el incremento de los niveles circulantes de la hormona del crecimiento, catecolamina, ADH y prolactina. Cuando se han usado durante la cirugía dosajes de este orden, son esenciales la ventilación y observación post-operatorias debido a la extensión de la depresión respiratoria postoperatoria. El principal objetivo de esta técnica sería producir anestesia "libre de estrés".</p>	<p>Una dosis de mantenimiento (variando desde 25 µg (0,025 mg) (0,5 ml) hasta la mitad de la dosis de aplicación inicial) será indicada cuando los cambios en los signos vitales denoten estrés y disminución de la anestesia. Sin embargo, el dosaje adicional seleccionado debe ser personalizado, especialmente si el tiempo remanente de operación es corto.</p>

- *Adjunto a anestesia local*

50 a 100 µg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 ml) pueden ser administrados lentamente por vía intravenosa, en uno a dos minutos, cuando se requiera analgesia adicional.

- *Postoperatorio (Sala de recuperación)*

50 a 100 µg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 ml) administrados para el control del dolor, taquiapnea y delirio de emergencia. La dosis puede ser repetida en una o dos horas, según sea necesario.

- *Uso por perfusión continua:*

La aplicación de una perfusión continua asegura una analgesia regular. Según la intensidad del estímulo doloroso, se recomienda una posología de 0,045 a 0,3 µg/kg de

peso corporal/minuto ($\approx 0,01$ a $0,06$ ml/kg de peso corporal/ minuto). La administración de FENTANILO CELTYC por perfusión debería, en la medida de lo posible, ser interrumpida 20 minutos antes de la finalización de la intervención quirúrgica, a fin de evitar la posibilidad de una depresión respiratoria postoperatoria.

• *Preparación de soluciones para infusión:*

FENTANILO CELTYC puede ser diluido en solución fisiológica o en dextrosa 5% hasta una relación en volumen de 1 a 25. No mezclar con otras sustancias. Preparar la dilución y administrar en forma inmediata. Las diluciones son estables física y químicamente hasta 24 hs a una temperatura de 25°C. Inspeccionar visualmente las diluciones. De observarse material particulado, cambio de color u otro defecto, descartar.

Uso en niños:

Para la inducción y el mantenimiento en niños de 2 a 12 años de edad, se recomienda una dosis reducida, tan baja como 2 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Como un anestésico general:

Cuando la atenuación de las respuestas al estrés quirúrgico es especialmente importante, dosis de 50 a 100 μg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 ml) pueden ser administradas con oxígeno y un relajante muscular. Se ha demostrado que esta técnica ha producido anestesia sin el uso de agentes anestésicos adicionales. En ciertos casos, dosis de hasta 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,15 mg/kg) (3 ml/kg) pueden ser necesarias para producir este efecto anestésico. Ha sido usada para cirugías a corazón abierto y ciertos otros procedimientos de cirugía mayor en pacientes para quienes está particularmente indicada la protección del miocardio de la demanda de exceso de oxígeno, y para ciertos procedimientos neurológicos y ortopédicos complicados.

Es esencial que personal calificado y equipamiento adecuado estén disponibles para el manejo de la depresión respiratoria.

Ver *Advertencias* y *Precauciones* para el uso de FENTANILO CELTYC con otros depresores del SNC, y en pacientes con la respuesta alterada.

Los productos parenterales deberían ser inspeccionados visualmente con respecto a presencia de partículas y decoloración previo a la administración, cuando la solución y el envase lo permitan.

Contraindicaciones

FENTANILO CELTYC está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a alguno de los componentes de la preparación o a otros opiáceos.

Debido a que puede ocurrir una hipoventilación seria o con riesgo para la vida del paciente, FENTANILO CELTYC está contraindicado en el tratamiento de dolor leve o intermitente que puede ser tratado de otro modo con medios menores tales como combinaciones de acetaminofeno-opioides o analgésicos no esteroides.

Advertencias

FENTANILO CELTYC debe ser administrado únicamente por personal entrenado en el uso de la anestesia intravenosa y en el debido manejo de los eventuales efectos respiratorios producidos por potentes opiáceos. Se deberá contar con un respirador mecánico y antagonistas de agentes opiáceos. Cuando se administra concomitantemente con Droperidol, es indispensable conocer la acción de cada fármaco por separado y contar con los equipos y medios necesarios para el manejo de una eventual hipotensión arterial. Se advierte que la depresión respiratoria puede ser más prolongada que el efecto en

analgesia. Es por lo tanto de importancia calcular la dosificación total a ser administrada, incluyendo el período post-operatorio. Se recomienda una reducción del 60 al 75 % de la dosis de analgésicos narcóticos, en ese período. El fármaco puede ocasionar rigidez en músculos, en especial los intercostales, esqueléticos varios, del cuello y oculares. Estos efectos se relacionan con la dosificación y rapidez de la administración. Estos efectos pueden ser controlados con la administración de hasta un 25% de la dosis paralizante total de un agente bloqueante neuromuscular no-despolarizante, antes de la administración de Fentanilo. Debe ser utilizado el fármaco con precaución en pacientes susceptibles a depresión respiratoria, tales como pacientes comatosos con tumor cerebral o lesión cerebral.

Tolerancia y trastorno por consumo de opioide (abuso y dependencia): la administración repetida de opioides puede inducir tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica.

El uso repetido de opioides puede causar trastorno por uso de opioides (TUO). El abuso o el uso indebido intencionado de opioides pueden dar lugar a sobredosis y/o muerte. El riesgo de desarrollo de TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de la salud mental (por ej: depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Precauciones

Se reducirá la dosis en pacientes ancianos o debilitados. El efecto producido por la dosis inicial determinará incrementos futuros en dosificación. El óxido nitroso puede provocar depresión cardiovascular cuando se asocia con dosis altas de citrato de fentanilo. Algunas formas de anestesia, tal como la espinal o inducida por determinados anestésicos peridurales, pueden provocar bloqueo en la musculatura intercostal. Fentanilo también puede provocar alteración en la mecánica respiratoria. En tales casos se recomienda extremar los cuidados preventivos. Utilizado en concomitancia con droperidol, se incrementa el riesgo de hipotensión arterial. Si las medidas tomadas para corregir la hipotensión no produjeran el efecto deseado (cambio postural, infusión de fluidos en forma endovenosa), se podrá administrar agentes vasopresores, con excepción de la epinefrina. La depresión respiratoria causada por el fármaco puede ser eventualmente revertida por antagonistas de los opiáceos, tales como naloxona, teniendo en cuenta que la acción del fármaco puede ser más prolongada que la de su antagonista. La analgesia profunda suele ser acompañada por depresión respiratoria y sensibilidad disminuida a la estimulación por CO₂. La hiperventilación intra-operatoria puede alterar aún más la respuesta a CO₂. Es de fundamental importancia controlar el restablecimiento del ritmo respiratorio normal en el paciente operado. Se deberá actuar con suma precaución en pacientes con disfunción pulmonar obstructiva, los que deberán recibir respiración controlada auxiliar. En la disfunción hepática o renal se administrará con precaución.

La eventual bradicardia puede ser contrarrestada con atropina. Utilizar con precaución en pacientes que padecen bradiarritmia cardíaca. En la concomitancia con depresores del SNC, estas drogas pueden potenciar la acción del fármaco.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad:

Experimentos realizados en animales no demostraron hasta el momento que la droga tenga efecto alguno en carcinogénesis y mutagénesis. Se observó una notable disminución en fertilidad de los animales.

Embarazo y lactancia:

Ensayos en animales revelaron que la droga no es teratogénica. Sin embargo, el fentanilo

mostró tener efectos embriotóxicos en ratas. Por lo tanto, se deberá evaluar si los beneficios de la administración del fármaco justifican los eventuales riesgos en el feto. El fentanilo atraviesa la barrera placentaria, siendo el centro respiratorio fetal altamente sensible a los morfinomiméticos, por lo tanto, durante el parto o en la cesárea, dada la ausencia de casuística adecuada, no se recomienda su uso. El Fentanilo pasa a través de la leche materna, por lo tanto está contraindicada la lactancia durante el tratamiento con FENTANILO CELTYC.

Uso en pediatría:

No se ha establecido su seguridad en niños menores a 2 años.

Interacciones medicamentosas

Las drogas activas a nivel del SNC (barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos, gases halogenados, gabapentinoides (Gabapentina y Pregabalina) y otros depresores del SNC como el alcohol) pueden reforzar la depresión respiratoria inducida por los narcóticos. Se puede reducir la dosis de fentanilo o disminuir la dosis de las drogas depresoras del SNC administradas en forma concomitante.

El fentanilo es metabolizado a través del citocromo P450 subfamilia 3A4 (CYP 3A4). Por consiguiente, existe potencial interacción con drogas inductoras del CYP 3A4 (reducción del efecto del fentanilo) o inhibidoras (incremento del efecto del fentanilo). Para ver la lista completa de drogas inhibidoras o inductoras del CYP 3A4, consultar bibliografía especializada.

Se recomienda discontinuar la administración de inhibidores de la MAO por lo menos dos semanas antes de la intervención quirúrgica.

Han existido reportes aislados de síndrome serotoninérgico en pacientes bajo tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) que recibieron opioides incluyendo fentanilo. Aplicar precaución.

Reacciones adversas

De la misma manera que lo que sucede con otros analgésicos narcóticos, las reacciones adversas serias más comunes con fentanilo son: depresión respiratoria, apnea, rigidez y bradicardia; si éstas permanecen sin tratamiento, puede ocurrir paro respiratorio, depresión circulatoria o paro cardíaco. Otras reacciones adversas reportadas son: hipertensión, hipotensión, vértigo, visión borrosa, náuseas, emesis, laringoespasma y diaforesis. Se ha reportado que en el postoperatorio puede ocasionalmente producirse depresión respiratoria de rebote secundario Debido a esta posibilidad, los pacientes deben ser monitoreados y se deben tomar las medidas apropiadas para contrarrestarlo, según sea necesario. Cuando se utiliza fentanilo con un tranquilizante tal como droperidol, pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas: escalofríos y/o estremecimientos, insomnio, y episodios de alucinaciones postoperatorios (a veces asociados con períodos transitorios de depresión mental); se han observado síntomas extrapiramidales (disonía, acatisia, crisis oculogíricas) hasta las 24 horas del postoperatorio. Cuando esto sucede, los síntomas extrapiramidales pueden ser usualmente controlados con agentes antiparkinsonianos. También se ha reportado frecuentemente la somnolencia postoperatoria, luego del uso de droperidol.

Sobredosificación

Además de los síntomas previamente descriptos y su prevención, se sugiere en caso de producirse una hipoventilación, efectuar oxigenoterapia o practicar una intubación endotraqueal y la eventual asistencia mecánica respiratoria. En caso de observar rigidez muscular, aplicar I.V. un agente bloqueante neuromuscular. Se deberá observar al paciente durante no menos de 24 horas, después de la operación. Se lo mantendrá abrigado y con administración parenteral de fluidos para contrarrestar la posibilidad de una hipovolemia. En caso de depresión respiratoria administrar un antagonista específico como la naloxona, teniendo en cuenta que la depresión respiratoria puede ser más prolongada que la acción del fármaco.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital A.

Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Condiciones de Conservación y Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C. Proteger de la luz. No congelar.

Presentaciones: cajas conteniendo 25 y 50 ampollas, ambas para uso hospitalario exclusivo.

Mantener éste y todos los medicamentos alejados del alcance de los niños.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.509.

Elaborado y acondicionado en Guardia Vieja 996, Hurlingham, Pcia. de Buenos Aires.

LABORATORIO CELTYC S.A.

Guardia Vieja 996, Hurlingham, Pcia. de Bs. As.

Director Técnico: Eugenio Blejman, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 01/2025



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2025-03536172- CELTYC - Prospecto - Certificado N59.509

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.01.31 11:23:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.01.31 11:23:38 -03:00