



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **7931**

BUENOS AIRES, **10 DIC 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007098-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED representada en nuestro país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ULTIVA / REMIFENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACIÓN I.V. 1mg - 2mg - 5mg; aprobada por Certificado N° 46.250.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **7931**

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 288 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ULTIVA / REMIFENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACIÓN I.V. 1mg - 2mg - 5mg, aprobada por Certificado Nº 46.250 y Disposición Nº 2757/97, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED representada en nuestro país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 234 a 251, 252 a 269 y 270 a 287.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2757/97 los prospectos autorizados por las fojas 234 a 251, de

5.



2010 Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

7 9 3 1

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.250 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007098-10-7

DISPOSICION N° 7 9 3 1

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7931**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.250 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED representada en nuestro país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ULTIVA / REMIFENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACIÓN I.V. 1mg - 2mg - 5mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2757/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001922-97-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6864/08.-	Prospectos de fs. 234 a 251, 252 a 269 y 270 a 287, corresponde desglosar de fs. 234 a 251.-

5.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED representada en nuestro país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.250 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **10 DIC 2010** de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-007098-10-7

DISPOSICIÓN N° **7931**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7931



Proyecto de Prospecto

ULTIVA® 1 mg - 2 mg - 5 mg
REMIFENTANILO 1 mg - 2 mg - 5 mg
Polvo liofilizado para administración I.V.

Venta bajo receta y decreto (Est. 1)

Industria Inglesa/Belga/Italiana

FÓRMULA:

Cada vial contiene:

	1 mg	2 mg	5 mg
Remifentanilo (como clorhidrato)	1 mg	2 mg	5 mg
Glicina	15 mg	15 mg	15 mg
Ácido clorhídrico diluido c.s.p.	pH	pH	pH
Agua para inyecciones volumétricas *	c.s.	c.s.	c.s.

* Se elimina el agua del producto durante el proceso de liofilización.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anestésico opioide (Código ATC N01AH06).

INDICACIONES:

Ultiva® está indicado como agente analgésico para ser utilizado durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general y también para la continuación de la analgesia en el período post-operatorio inmediato bajo estricta supervisión profesional, durante la transición hacia analgésicos de acción prolongada.

Ultiva® está indicado para la analgesia de los pacientes ventilados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

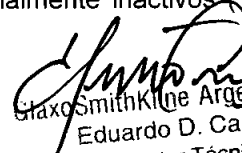
Remifentanilo es un agente agonista mu-opioide que presenta un rápido comienzo de acción de muy corta duración. Dicha actividad mu-opioide de remifentanilo es neutralizada por antagonistas narcóticos como naloxona.

Se ha demostrado, mediante ensayos de histamina realizados en pacientes y en voluntarios, que luego de la administración en bolo de remifentanilo en dosis hasta 30 µg/kg no se produce elevación de los niveles de histamina.

Propiedades Farmacocinéticas

Luego de la administración de la dosis recomendada de remifentanilo, la vida media biológica efectiva es de 3 a 10 minutos. El promedio de la depuración en adultos jóvenes sanos es 40 ml/kg/min, el volumen central de distribución es 100 ml/kg y el estado estacionario del volumen de distribución es 350 ml/kg. Las concentraciones sanguíneas de remifentanilo son proporcionales a la dosis administrada dentro de los rangos de dosis recomendados. Por cada 0,1 µg/kg/min de incremento en la tasa de infusión, la concentración sanguínea de remifentanilo subirá 2,5 ng/ml. Remifentanilo se une a las proteínas plasmáticas en un porcentaje aproximado al 70%.

Metabolismo: Remifentanilo es un opioide metabolizado por esterasas, por lo que es susceptible de ser metabolizado por esterasas sanguíneas o tisulares no específicas. El metabolismo de remifentanilo finaliza con la formación de metabolitos ácido-carboxílicos esencialmente inactivos (1/4.600 veces la potencia que remifentanilo).


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



7931

La vida media de los metabolitos en adultos jóvenes sanos es de 2 hs. Aproximadamente 95% del remifentanilo se recupera en la orina como metabolitos ácido-carboxílicos en aproximadamente 7 a 10 hs. Remifentanilo no es sustrato para la acción de la colinesterasa plasmática.

Paso a la placenta y leche materna: Los estudios de paso transplacentario en ratas y en conejos han mostrado exposición de las crías a remifentanilo y/o sus metabolitos durante su crecimiento y desarrollo. Se han encontrado en la leche de ratas sustancias relacionadas a remifentanilo.

En estudios clínicos, la concentración de remifentanilo en la sangre del feto representa un 50% de la concentración de la sangre materna. La proporción de concentración arteriovenosa de remifentanilo en el feto es de aproximadamente del 30%, lo que implica que el remifentanilo es metabolizado en el recién nacido.

Anestesia para cirugía cardíaca: La depuración de remifentanilo se reduce en alrededor de un 20% durante el bypass cardiopulmonar hipotérmico (28°C). El descenso de la temperatura corporal disminuye la depuración de eliminación en un 3% por °C.

Insuficiencia renal: El estado de la función renal no afecta la recuperación rápida luego de una sedación y analgesia con remifentanilo.

La farmacocinética de remifentanilo no se modifica significativamente en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, aún luego de una administración de hasta 3 días en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En pacientes con insuficiencia renal, la depuración del metabolito ácido carboxílico disminuye. En los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos con insuficiencia renal moderada o severa, la concentración del metabolito ácido carboxílico puede exceder 250 veces a la de remifentanilo en el estado de equilibrio en algunos pacientes. En estos pacientes, los datos clínicos muestran que la acumulación del metabolito no resulta en efectos mu-opioides clínicamente significativos, aún luego de hasta 3 días de infusión con remifentanilo. No se dispone de datos de la tolerancia y del perfil farmacocinético del metabolito en infusiones de remifentanilo de más de 3 días.

No se ha comprobado que el remifentanilo se elimine por diálisis.

La hemodiálisis permite eliminar al menos un 30% del metabolito ácido carboxílico.

Insuficiencia hepática: El perfil farmacocinético de remifentanilo no se modifica en pacientes con insuficiencia hepática severa en espera de un trasplante hepático o durante la fase anhepática del trasplante.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de la depresión respiratoria de remifentanilo. Estos pacientes deben ser estrechamente vigilados y ajustar la dosis de remifentanilo de acuerdo a las necesidades individuales.

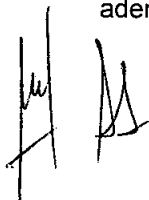
Pacientes pediátricos: La depuración media y el volumen de distribución en el estado de equilibrio de remifentanilo aumentan en niños y disminuyen hasta alcanzar valores comparables a los de los jóvenes adultos sanos a los 17 años de edad. La vida media de eliminación de remifentanilo en los recién nacidos no es significativamente diferente a la observada en jóvenes adultos sanos. Las variaciones del efecto analgésico luego de la modificación de la tasa de infusión de remifentanilo, deben ser rápidas y similares a las observadas en los jóvenes adultos sanos. La farmacocinética del metabolito ácido carboxílico en los pacientes pediátricos de entre 2 y 17 años de edad es comparable a la de los adultos, luego de ajustar la dosis en función del peso corporal.

Pacientes mayores: La depuración de remifentanilo se reduce ligeramente (25% aproximadamente) en personas mayores (más de 65 años de edad) en relación a la de los pacientes jóvenes.

La actividad farmacodinámica de remifentanilo aumenta con la edad.

En comparación con los pacientes más jóvenes, la concentración efectiva 50 (CE₅₀) necesaria en pacientes mayores para la formación de ondas delta en el electroencefalograma (EEG) está reducida en un 50%. Por este motivo, las dosis iniciales deben ser reducidas a la mitad en personas mayores, y además adaptadas a las necesidades individuales.


GlaxoSmithKline Argentina S.A. 2
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado





7931

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ultiva® debe ser administrado solamente en un ambiente totalmente equipado para el monitoreo y apoyo de la función respiratoria y cardiovascular, y por personal específicamente entrenado en el uso de drogas anestésicas y en el reconocimiento y manejo de los efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluyendo la resucitación cardíaca y respiratoria. Dicha formación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea permeable y asistencia ventilatoria. ✓

La infusión continua de **Ultiva®** debe ser administrada por un dispositivo de infusión calibrado a una vía i.v. de flujo rápido o a través de una vía i.v. exclusiva para tal fin. Esa vía de infusión debe ser conectada o estar junto a una cánula venosa y cebada para minimizar el espacio muerto potencial.

Se deberá tener cuidado para evitar la obstrucción o desconexión de las líneas de infusión y para despejar adecuadamente las líneas para eliminar la cantidad residual de **Ultiva®** después de su uso (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). ✓

Ultiva® es para uso por vía intravenosa únicamente y no debe ser administrado por inyección epidural o intratecal (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Ultiva® inyectable es estable durante 24 hs. a temperatura ambiente (25°C) después de su reconstitución y posterior dilución a una concentración de 20 a 250 µg/ml (la dilución recomendada para adultos es de 50 µg/ml y 20-25 µg/ml para pacientes pediátricos de 1 año de edad en adelante) con una de las siguientes soluciones para inyección intravenosa:

- Agua esterilizada para inyecciones.
- Dextrosa al 5%.
- Dextrosa al 5% y Solución de cloruro de sodio 0,9%.
- Solución de cloruro de sodio 0,9%.
- Solución de cloruro de sodio 0,45%.

La administración de **Ultiva®** deberá ser individual y basada en la respuesta del paciente. No se recomienda su uso como único agente en la anestesia general.

Adultos

La siguiente tabla resume las tasas de infusión iniciales y los rangos de dosis.

Guía de Dosificación para Adultos

Indicación	Infusión en bolo de remifentanilo (µg/kg)	Infusión continua de remifentanilo (µg/kg/min)	
		Tasa inicial	Rango
Inducción de la anestesia en pacientes ventilados	1 (administrada en no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	-
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados			
* Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
* Isoflurano (dosis de comienzo 0,5 MAC)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
* Propofol (dosis de comienzo 100 µg/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Anestesia en ventilación espontánea	No recomendado	0,04	0,025 a 0,1
Continuación de la analgesia dentro del post-operatorio inmediato	No recomendado	0,1	0,025 a 0,2

Eduardo D. Camino
GlaxoSmithKline Argentina S.A. 3
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

Cuando se administra por infusión en "bolo" **Ultiva**[®] debe ser administrado en un tiempo no menor a 30 segundos.

A las dosis antes recomendadas, remifentanilo reduce significativamente la cantidad del agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por lo tanto, isoflurano y propofol deberán ser administrados como se recomienda para evitar la excesiva profundización de la anestesia. No existen datos suficientes para recomendaciones posológicas para la administración simultánea de remifentanilo con otros hipnóticos.

Inducción de la anestesia: **Ultiva**[®] debe ser administrado junto con un agente hipnótico, tal como propofol, tiopental o isoflurano, para la inducción de la anestesia. **Ultiva**[®] puede ser administrado a una tasa de infusión de 0,5 a 1 µg/kg/min con o sin una infusión inicial en bolo de 1 µg/kg por un tiempo no menor a 30 segundos. No será necesaria una infusión en bolo si la intubación endotraqueal ocurre 8 a 10 minutos luego del comienzo de la infusión de **Ultiva**[®].

Mantenimiento de la anestesia: Luego de la intubación endotraqueal la tasa de infusión de **Ultiva**[®] deberá disminuir, de acuerdo a la técnica anestésica, como se indica en la guía. Debido al rápido comienzo y la corta duración de acción de **Ultiva**[®], la tasa de administración durante la anestesia puede ser titulada hacia arriba con incrementos de 25% a 100% o hacia abajo con decrementos de 25% a 50%, cada 2 a 5 minutos para lograr el nivel deseado de respuesta mu-opioide. Como respuesta a la anestesia superficial, una infusión suplementaria en bolo puede ser administrada cada 2 a 5 minutos.

Anestesia en pacientes anestesiados que respiran espontáneamente con una vía aérea segura (por ejemplo: Máscara de anestesia laríngea): En pacientes anestesiados que respiran espontáneamente con una vía aérea segura puede ocurrir depresión respiratoria. Será necesario especial cuidado para ajustar la dosis a los requerimientos del paciente y podrá ser necesario ayuda ventilatoria. La tasa de infusión inicial recomendada para la analgesia suplementaria en pacientes anestesiados que respiran espontáneamente es de 0,04 µg/kg/min titulada hasta la obtención del efecto. Han sido estudiados rangos de tasas de infusión de 0,025 a 0,1 µg/kg/min. La administración de inyecciones en bolo no está recomendada en pacientes anestesiados que respiran espontáneamente.

Continuación dentro del período post-operatorio inmediato: Para el caso que no se haya instituido analgesia de acción prolongada antes del fin de la cirugía, puede ser necesaria la continuidad de **Ultiva**[®] para el mantenimiento de la analgesia durante el período post-operatorio inmediato hasta que se alcance el máximo efecto de los analgésicos de acción prolongada.

En los pacientes ventilados la tasa de infusión debe continuar siendo titulada hasta la obtención del efecto.

En pacientes que están respirando espontáneamente la tasa de infusión de **Ultiva**[®] inicialmente deberá disminuir a una tasa de 0,1 µg/kg/min. La tasa de infusión puede ser incrementada o disminuida a razón de no más de 0,025 µg/kg/min cada cinco minutos, para equilibrar los niveles de analgesia y la frecuencia respiratoria del paciente. **Ultiva**[®] debe ser administrado solamente dentro de ambientes completamente equipados para el monitoreo y la asistencia de las funciones respiratorias y cardiovasculares, bajo la estricta supervisión de personal especialmente entrenado para la detección y tratamiento de los efectos respiratorios de potentes opiáceos.

Ultiva[®], usada en bolo de infusión, no está recomendada para el tratamiento del dolor durante el período post-operatorio en pacientes que respiran espontáneamente.

Medicación concomitante: **Ultiva**[®] disminuye las cantidades o dosis de anestésicos inhalados, hipnóticos y benzodiazepinas requeridas para la anestesia.

Las dosis de isoflurano, tiopental, propofol y temazepan pueden reducirse hasta en un 75% cuando se administran concomitantemente con **Ultiva**[®].

Guía para la Interrupción: Debido a la rápida desaparición de la acción de **Ultiva**[®], no quedará actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos después de la interrupción. Para los pacientes sometidos a



7931

procedimientos quirúrgicos para los que se espera dolor post-operatorio, los analgésicos deben administrarse antes o inmediatamente después de interrumpir **Ultiva**®.

Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

Inducción de la anestesia: No existen datos suficientes como para realizar recomendaciones posológicas.

Mantenimiento de la anestesia:

Guía de Dosificación para el mantenimiento de la anestesia en pacientes pediátricos (1-12 años)

Agente anestésico concomitante	Infusión en bolo de remifentanilo (µg/kg)	Infusión Continua de remifentanilo (µg/kg/min)	
		Tasa inicial	Tasas típicas de mantenimiento
Óxido nitroso (70%)	1	0,4	0,4 a 3 ✓
Halotano (dosis de inicio: 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 1,3 ✓
Sevoflurano (dosis de inicio: 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 0,9 ✓
Isoflurano (dosis de inicio: 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 a 0,9 ✓

Cuando se utiliza **Ultiva**® como infusión en "bolo" debe ser administrado en no menos de 30 segundos. La cirugía no debiera comenzar hasta por lo menos 5 minutos después del inicio de la infusión de **Ultiva**®, si la inyección en bolo simultánea no se hubiese efectuado.

Para la administración de óxido nitroso (70%) con **Ultiva**®, las tasas de infusión de mantenimiento normales deben estar entre 0,4 y 3 µg/kg/min, y aunque no han sido específicamente estudiadas, la información en adultos sugiere que 0,4 µg/kg/min es una apropiada dosis de inicio. Los pacientes pediátricos deben ser monitoreados y las dosis tituladas de acuerdo a la profundidad de la analgesia para el procedimiento quirúrgico.

Medicación concomitante: A las dosis recomendadas **Ultiva**® reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por lo tanto isoflurano, halotano y sevoflurano deben ser administrados según se recomienda en la tabla para evitar una excesiva profundidad de la anestesia. No existe información disponible sobre recomendaciones de dosis para uso simultáneo de otros hipnóticos con **Ultiva**® (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN - Adultos - Medicación concomitante**).

Manejo del paciente en el período post-operatorio inmediato:

Debido a la rápida desaparición de la acción de **Ultiva**®, no habrá actividad residual en 5 a 10 minutos luego de su interrupción. Por lo tanto, los pacientes sometidos a intervención quirúrgica en los que se espera tendrán dolores post-operatorios se administran analgésicos antes de interrumpir **Ultiva**®.

Guía para la interrupción: Luego de la interrupción de la infusión, la desaparición del efecto analgésico de **Ultiva**® es rápido y similar al observado en pacientes adultos. Debe anticiparse e implementarse un

Gilman Kline Argentina S.A.S
Eduardo Camino
Director Técnico
Apeadero

7931



apropiado suministro de analgésicos post-operatorios (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Adultos – Guía para la interrupción**).

Neonatos / Niños pequeños (menores de 1 año de edad)

El perfil farmacocinético de **Ultiva®** en neonatos / niños pequeños (menores de 1 año de edad) es similar a la presentada en adultos, luego de un ajuste en función del peso corporal. Sin embargo, no existe suficiente información clínica para dar recomendaciones de dosis para este grupo etario.

Anestesia cardíaca:

Adultos:

Guía de dosificación para anestesia cardíaca

Indicación	Infusión en bolo de remifentanilo (µg/kg)	Infusión Continua de remifentanilo (µg/kg/min)	
		Tasa inicial	Tasas típicas de infusión
Intubación	No recomendada	1	-
Mantenimiento de la anestesia			
- Isoflurano (dosis de inicio: 0,4 MAC)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
- Propofol (dosis de inicio: 50 µg/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 4,3
Continuación de analgesia post-operatoria, previa a la extubación	No recomendada	1	0 a 1

Período de Inducción de la anestesia: Después de la administración de hipnóticos para lograr la pérdida de conciencia, **Ultiva®** debiera ser administrado con una tasa de infusión inicial de 1 µg/kg/min. El uso de **Ultiva®** en bolo de infusión durante la inducción en pacientes que serán sometidos a cirugía cardíaca no es recomendado. La intubación endotraqueal no deberá ocurrir hasta por lo menos 5 minutos después del comienzo de la infusión.

Período de Mantenimiento de la anestesia: Después de la intubación endotraqueal, la tasa de infusión de **Ultiva®** debe ser ajustada de acuerdo a las necesidades del paciente. Dosis en bolo suplementarias pueden ser administradas, según se requiera. A los pacientes cardíacos de alto riesgo, como los que poseen una pobre función ventricular o que han sido intervenidos a nivel de las válvulas cardíacas, se les debe administrar una dosis en bolo máxima de 0,5 µg/kg. Estas recomendaciones de dosis también se aplican durante el bypass cardiopulmonar hipotérmico (Ver **Farmacocinética**).

Medicación concomitante: A las dosis antes recomendadas, **Ultiva®** reduce significativamente la cantidad del agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por lo tanto, isoflurano y propofol deberán ser administrados como se recomienda en la tabla para evitar la excesiva profundidad de la anestesia, debido a un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia. No se dispone de datos sobre las recomendaciones de dosaje para el uso simultáneo de otros hipnóticos con **Ultiva®** (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Adultos – Medicación concomitante**).

[Handwritten signature]
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

7931



Continuación de Ultiva® en el post-operatorio para proveer analgesia previa a la extubación: Se recomienda que la infusión de Ultiva® sea mantenida a la tasa final intra-operatoria durante la transferencia de los pacientes al área de cuidados post-operatorios. Hasta la llegada a esta área, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe ser monitoreado de cerca y la tasa de infusión de Ultiva® ajustada a los requerimientos individuales del paciente.

La administración post-operatoria de Ultiva® a largo plazo en pacientes con complicaciones médicas significativas tales como falla orgánica múltiple no ha sido estudiada.

Analgesia alternativa previa a la discontinuación de Ultiva®: Debido a la rápida desaparición del efecto de Ultiva®, no quedará actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos después de la interrupción. Previamente a la discontinuación de Ultiva®, los pacientes deben contar con agentes sedativos y analgésicos alternativos con la suficiente antelación como para permitir que los efectos terapéuticos de los mismos se instalen.

Guía para la interrupción de Ultiva®: Debido a la rápida desaparición de Ultiva®, han sido reportados en pacientes cardíacos hipertensión, temblores y dolores inmediatamente después de la discontinuación de Ultiva® (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Para minimizar el riesgo de su aparición, se debe establecer un tratamiento analgésico alternativo adecuado antes de interrumpir la infusión de Ultiva®. La tasa de infusión debe reducirse en decrementos de 25% en intervalos de al menos 10 minutos hasta que se interrumpa la infusión.

Durante la retirada del equipo de ventilación la tasa de infusión de Ultiva® no debe ser aumentada y sólo deberá producir una reducción de la titulación, suplementada con analgésicos alternativos según sea necesario. Se recomienda tratar de modo apropiado con analgésicos alternativos las modificaciones hemodinámicas, tales como la hipertensión y la taquicardia.

Cuando otros agentes opioides son administrados como parte del régimen de transición a la analgesia alternativa, el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado. El beneficio de proveer una adecuada analgesia post-operatoria debe ser siempre balanceado con el potencial riesgo de depresión respiratoria con este tipo de agentes.

Utilización en la Unidad de Cuidados Intensivos:

Ultiva® puede ser utilizado para la analgesia de pacientes ventilados en la Unidad de Cuidados Intensivos. De ser necesario, se añadirían agentes sedantes.

En ensayos clínicos controlados, se establecieron la tolerancia y la eficacia de la utilización de remifentanilo en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos durante 3 días (Ver **Pacientes con insuficiencia renal en la Unidad de Cuidados Intensivos y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). Debido a esto, no se aconseja la utilización de Ultiva® por más de 3 días.

En adultos se recomienda comenzar con una tasa de infusión de 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) hasta 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). La tasa de infusión debe ser incrementada a razón de 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) hasta alcanzar el nivel de analgesia y sedación deseado. Se debe permitir un intervalo de al menos 5 minutos entre ajustes posológicos. Se deberá vigilar cuidadosamente el nivel de analgesia y sedación, revisarlos regularmente y ajustar la tasa de infusión de Ultiva® en consecuencia. Si se alcanza una tasa de infusión de 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) y no se alcanza el nivel de sedación deseado, se recomienda iniciar la administración con un sedante apropiado. La dosis del sedante debe adaptarse al nivel de sedación deseado. La tasa de infusión de Ultiva® puede ser nuevamente incrementada a razón de 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) si es necesario analgesia suplementaria.

Las tablas siguientes resumen las tasas de infusión iniciales y los intervalos posológicos en pacientes individuales para la analgesia y sedación.

Guía de dosificación para la utilización en la Unidad de Cuidados Intensivos

Perfusión continua
µg/kg/min (µg/kg/h)

[Handwritten Signature]
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

[Handwritten initials]

7931



Infusión inicial	Intervalo
0,1(6) a 0,15(9)	0,006(0,38) a 0,74(44,6)

La administración de **Ultiva**[®] en bolo no se recomienda en la Unidad de Cuidados Intensivos. ✓

La utilización de **Ultiva**[®] reduce las dosis de los sedantes asociados. A continuación se detallan las dosis de los sedantes en caso de ser necesario. ✓

Dosis inicial recomendada de sedantes, si es necesario

Sedantes	Bolo (mg/kg)	Infusión (mg/kg/h)
Propofol	Hasta 0,5	0,5
Midazolam	Hasta 0,03	0,03

Los sedantes deben ser administrados independientemente para permitir su graduación.

Analgesia complementaria para los pacientes ventilados sometidos a procedimientos de estimulación:

La tasa de infusión de **Ultiva**[®] puede ser aumentada para proporcionar una cobertura analgésica en los pacientes sometidos a procedimientos de estimulación y/o dolorosos, como las aspiraciones endotraqueales, curaciones y fisioterapia. Antes del inicio del procedimiento, se recomienda mantener durante al menos 5 minutos la tasa de infusión de 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h). Nuevos ajustes de dosis pueden hacerse cada 2 a 5 minutos en incrementos de 25% a 50% en anticipación a, o en respuesta a, requerimientos de una analgesia adicional. Durante procesos de estimulación, se ha administrado una tasa media de infusión de 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h) con un máximo de 0,75 µg/kg/min (45 µg/kg/h) para suministrar una analgesia adicional. ✓

Establecimiento de una analgesia alternativa antes de la discontinuación de **Ultiva**[®]: Debido a la rápida desaparición de la acción de **Ultiva**[®], no quedará actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos después de la interrupción independientemente de la duración de la infusión. Se debe tener en cuenta que después de la administración de **Ultiva**[®] existe la posibilidad de que aparezca tolerancia e hiperalgesia. Debido a esto, antes de la interrupción de **Ultiva**[®], se le deben administrar analgésicos y sedantes alternativos a los pacientes a fin de evitar una posible hiperalgesia y modificaciones hemodinámicas asociadas. Deberán ser administrados respetando un lapso de tiempo suficiente para que se manifieste su efecto terapéutico. Dentro de las diferentes posibilidades de analgesia, se pueden administrar analgésicos de larga duración por vía oral, intravenosa o regional, esta administración deberá ser controlada por la enfermera o el paciente. Estas técnicas deberán estar sistemáticamente adaptadas a las necesidades del paciente, de acuerdo a la reducción de la tasa de infusión de **Ultiva**[®]. Antes de la supresión de **Ultiva**[®] se recomienda la elección de los analgésicos, las dosis y el momento de la administración. ✓

Con el tiempo, puede desarrollarse tolerancia por la utilización prolongada de agonistas mu-opioides.

Recomendaciones para la extubación y discontinuación de **Ultiva**[®]: Con el fin de asegurar una salida paulatina del régimen con **Ultiva**[®], se recomienda que la tasa de infusión de **Ultiva**[®] se ajuste gradualmente hasta 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) durante un periodo de hasta 1 hora antes de la extubación.

Después de la extubación, la tasa de infusión debe disminuirse en reducciones del 25% en intervalos de por lo menos 10 minutos hasta finalizar la infusión. Durante la supresión de la ventilación, no debe incrementarse la tasa de infusión de **Ultiva**[®] y sólo puede ser disminuida, de ser necesario se suplementará con analgésicos alternativos. ✓

Tras la discontinuación de **Ultiva**[®], la cánula IV se debe limpiar o quitar para evitar una posterior administración inadvertida. ✓

Cuando se administran otros agentes opioides como parte del régimen para la transición a la analgesia alternativa, los pacientes deben ser atentamente observados. El beneficio de obtener una óptima analgesia siempre debe evaluarse en función del riesgo potencial de depresión respiratoria. ✓

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

7931



Uso en niños en la Unidad de Cuidados Intensivos: No hay disponible datos del uso de **Ultiva**[®] en niños en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Pacientes con insuficiencia renal en la Unidad de Cuidados Intensivos: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos sometidos a diálisis. Sin embargo, la depuración del metabolito carboxílico del remifentanilo, se ve disminuida en pacientes con insuficiencia renal (Ver **Farmacocinética**).

Poblaciones especiales:

Pacientes mayores de 65 años de edad: La dosis inicial de **Ultiva**[®] administrada a pacientes mayores de 65 años de edad debe ser la mitad de la recomendada para los adultos y luego titulada de acuerdo a las necesidades individuales del paciente, dado que se ha observado una sensibilidad incrementada al efecto farmacológico de **Ultiva**[®] en esta población de pacientes.

Este ajuste de dosis se aplica para todas las fases de la anestesia, incluyendo inducción, mantenimiento y analgesia post-operatoria inmediata.

No es necesario disminuir la dosis inicial en la Anestesia Cardíaca (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Anestesia Cardíaca – Guía de dosificación**) y en la Unidad de Cuidados Intensivos (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Utilización en la Unidad de Cuidados Intensivos**).

Pacientes obesos: Se recomienda que la dosis de **Ultiva**[®] sea reducida y basada en el peso ideal ya que la depuración y el volumen de distribución de remifentanilo están mejor correlacionados con el peso ideal que con el peso actual de este tipo de pacientes.

Insuficiencia renal: No son necesarios ajustes de dosis, en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo los sometidos a diálisis, en relación a la utilizada en adultos sanos, ya que el perfil farmacocinético de **Ultiva**[®] no se modifica en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática: No son necesarios ajustes de dosis, en relación a la usada en adultos sanos, ya que el perfil farmacocinético de **Ultiva**[®] no se modifica en esta población de pacientes. Sin embargo, los pacientes con severo daño hepático pueden ser ligeramente más sensibles al efecto depresor respiratorio de remifentanilo. Estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados y la dosis de **Ultiva**[®] debe ser titulada de acuerdo a la necesidad individual del paciente.

Neurocirugía:

La limitada experiencia clínica ha demostrado que no son necesarias recomendaciones posológicas particulares en pacientes sometidos a neurocirugía.

Pacientes Grado III/IV de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA):

Anestesia General: Se recomienda precaución en la administración de **Ultiva**[®] en estos pacientes, ya que los efectos hemodinámicos de los opioides potentes puede esperarse que sean más pronunciados. Se recomienda reducción en la dosis inicial y la subsecuente titulación hasta el efecto.

Anestesia cardíaca: No es necesario reducir la dosis inicial (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Anestesia cardíaca – Guía de dosificación para anestesia cardíaca**).

CONTRAINDICACIONES:

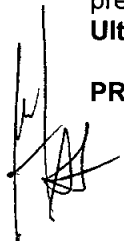
Debido a la presencia de glicina en su formulación, **Ultiva**[®] está contraindicado para uso epidural e intratecal (Ver **Datos de seguridad preclínica**).

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la preparación y a otros análogos fentanílicos.

Ultiva[®] está contraindicado como agente único para la inducción de la anestesia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino 9
Director Técnico
Apoderado



Ultiva® debe ser administrado solamente en condiciones de equipamiento técnico adecuado para el monitoreo y apoyo de la función respiratoria y cardiovascular, y deberá ser controlado por personal específicamente entrenado en el uso de drogas anestésicas, y en el reconocimiento y manejo de los efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluyendo la resucitación cardíaca y respiratoria. Dicha formación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea permeable y asistencia ventilatoria. La utilización de **Ultiva®** en pacientes ventilados mecánicamente no se recomienda para una duración de tratamiento mayor de 3 días en la Unidad de Cuidados Intensivos. Al igual que todos los opioides, **Ultiva®** no se recomienda para uso como único agente en anestesia general.

Desaparición rápida del efecto/Transición a la analgesia alternativa: Debido a la rápida desaparición del efecto de **Ultiva®**, no quedará actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos después de discontinuar **Ultiva®**. Para aquellos pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico para el cual se espera dolor post-operatorio, se deben administrar analgésicos antes de la discontinuación de **Ultiva®**. En la Unidad de Cuidados Intensivos debe considerarse la posibilidad de tolerancia, hiperalgesia y modificaciones hemodinámicas asociadas. Antes de discontinuar **Ultiva®**, se les debe administrar a los pacientes analgésicos y sedantes alternativos. Se debe permitir el tiempo suficiente para que el analgésico de acción prolongada alcance su efecto terapéutico. La elección de analgésicos, la dosis y el momento de la administración deben ser previamente planificados y adaptados individualmente para que sean adecuados para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de cuidados post-operatorios previstos. Cuando otros agentes opioides son administrados como parte del régimen para la transición a la analgesia alternativa, el beneficio de brindar una analgesia post-operatoria adecuada siempre debe ser equilibrado contra el riesgo potencial de la depresión respiratoria con estos agentes.

Rigidez muscular. Prevención y manejo: A las dosis recomendadas puede ocurrir rigidez muscular. Como sucede con otros opioides, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por lo tanto, la infusión en bolo deberá ser administrada en un tiempo no menor a 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por **Ultiva®** debe ser tratada en el contexto de la condición clínica del paciente con medidas de apoyo adecuadas.

La excesiva rigidez muscular que ocurre durante la inducción de la anestesia deberá ser tratada por la administración de un agente bloqueante neuromuscular y/o hipnóticos adicionales. La rigidez muscular que aparece durante el uso de **Ultiva®** como analgésico puede ser tratado suspendiendo o disminuyendo la tasa de administración de **Ultiva®**. La resolución de la rigidez ocurre minutos después de suspendida la infusión de **Ultiva®**.

De manera alternativa puede administrarse un antagonista opioideo, sin embargo, esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico de remifentanilo.

Depresión respiratoria. Prevención y manejo: Como sucede con todos los opioides potentes, la analgesia profunda está acompañada de depresión respiratoria acentuada. Por ello, **Ultiva®** debe ser usado en áreas donde existan las condiciones de monitoreo adecuadas y sea factible el manejo de la depresión respiratoria. La aparición de depresión respiratoria debe ser manejada apropiadamente incluyendo disminuciones de la tasa de infusión de hasta el 50% o la interrupción temporaria de la infusión. A diferencia de otros análogos fentanílicos, **Ultiva®** no ha mostrado causar depresión respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. Sin embargo, y dado que muchos factores pueden afectar la recuperación post-operatoria, es importante asegurarse de que se ha logrado la recuperación total de la conciencia y una ventilación espontánea adecuada antes que el paciente sea retirado del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares: La hipotensión y la bradicardia (Ver **REACCIONES ADVERSAS**) puede manejarse reduciendo la tasa de infusión de **Ultiva®** o la dosis de los anestésicos concurrentes o utilizando líquidos IV o agentes vasopresores o anticolinérgicos según corresponda. Los pacientes añosos, debilitados, hipotensos y los hipovolémicos pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares de remifentanilo.

ARGENTOLIA

Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

Desaparición rápida del efecto: Debido a la rápida desaparición del efecto, no habrá residuos de actividad opioide luego de 5 a 10 minutos de la interrupción de la administración de **Ultiva**[®]. Tener en cuenta que para los pacientes en los que se anticipa un post-operatorio doloroso se deberá administrar analgésicos antes o inmediatamente después de la suspensión de **Ultiva**[®]. Debe permitirse el paso de suficiente tiempo para que los analgésicos de acción prolongada alcancen su máximo efecto.

Discontinuación del tratamiento: Se han informado infrecuentemente síntomas que incluyen taquicardia, hipertensión y agitación luego del cese abrupto, particularmente luego de la administración prolongada de remifentanilo. Cuando esto se ha reportado, la reintroducción y la disminución gradual de la infusión ha sido beneficiosa.

Administración inadvertida: Puede quedar una cantidad suficiente de **Ultiva**[®] en el espacio muerto de la vía endovenosa y/o cánula como para provocar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular si la vía endovenosa se lava con otras drogas o líquidos endovenosos. Esto puede ser evitado si **Ultiva**[®] se administra por una vía IV rápida o por una vía IV exclusiva para tal fin, la cual deberá limpiarse de droga residual o retirarse luego de la discontinuación de remifentanilo.

Abuso de droga: Como con otros agentes opioides, **Ultiva**[®] puede producir dependencia.

Neonatos y lactantes: No existe suficiente información clínica con respecto al uso de **Ultiva**[®] en los recién nacidos y lactantes menores de 1 año.

Interacciones medicamentosas:

Ultiva[®] no es metabolizado por la colinesterasa plasmática, por lo tanto no se espera que se produzcan interacciones con drogas metabolizadas por dicha enzima.

Como sucede con otros opioides, **Ultiva**[®] disminuye la cantidad o dosis de anestésicos inhalados e intravenosos y benzodiazepinas requeridas para la anestesia. Si las dosis de depresores del Sistema Nervioso Central administradas conjuntamente no fuesen reducidas, los pacientes pueden experimentar un incremento en la incidencia de los eventos adversos asociados con dichos agentes.

Los efectos cardiovasculares de **Ultiva**[®] (hipotensión y bradicardia) pueden exacerbarse en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos depresores cardíacos como los beta-bloqueantes y agentes bloqueantes de los canales de calcio.

Embarazo y lactancia:

No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas. **Ultiva**[®] debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

Se desconoce si el remifentanilo es excretado en la leche humana. Sin embargo, y dado que los análogos fentanílicos se excretan en la leche humana y como se encontró material relacionado con remifentanilo en leche de rata luego de la administración de remifentanilo, se deberá tener precaución cuando se administre **Ultiva**[®] durante la lactancia.

Trabajo de parto y alumbramiento: El perfil de seguridad de **Ultiva**[®] durante el trabajo de parto o alumbramiento no ha sido demostrado. Existe información insuficiente como para recomendar el uso de **Ultiva**[®] durante el parto o cesárea. Remifentanilo atraviesa la barrera placentaria y los análogos fentanílicos pueden causar depresión respiratoria en el recién nacido.

Efectos sobre la capacidad de manejar y operar máquinas:

Luego de una anestesia con **Ultiva**[®], el paciente no deberá manejar ni operar máquinas. El médico decidirá el momento en que dichas actividades podrán ser retomadas. Se aconseja que el paciente siempre esté acompañado al regresar a su domicilio y evitar bebidas alcohólicas.



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

7931



✓
REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas enumeradas más abajo, han sido clasificadas por sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias son definidas como: Muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raramente ($< 1/10.000$).

Información de estudios clínicos:

Los eventos adversos más comúnmente asociados a **Ultiva**[®] están directamente relacionados con los efectos farmacológicos de los agonistas mu-opioides. La incidencia global informada, determinada a partir de todas las fases controladas de los estudios de anestesia a la dosis recomendada, se presenta a continuación.

Los eventos adversos citados se resuelven a los pocos minutos de la interrupción o disminución de la tasa de administración de **Ultiva**[®].

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: Rigidez de los músculos esqueléticos.

Raramente: Sedación (durante la recuperación de la anestesia general). ✓

Trastornos cardíacos:

Comunes: Bradicardia.

Trastornos vasculares:

Muy comunes: Hipotensión.

Comunes: Hipertensión post-operatoria.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Comunes: Depresión respiratoria aguda, apnea.

Poco comunes: Hipoxia.

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: Náuseas, vómitos.

Poco comunes: Constipación.

Trastornos de la piel y del tejido conectivo:

Comunes: Prurito.

Trastornos generales y del sitio de administración:

Comunes: Escalofríos post-operatorios.

Poco comunes: Dolores post-operatorios.

Información post-comercialización:

Los siguientes eventos adversos y las frecuencias informadas han sido determinados a partir de reportes de post-comercialización.

Trastornos del sistema inmune:

Raramente: Reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis se reportaron en pacientes que recibieron **Ultiva**[®] en forma concomitante con uno o más agentes anestésicos.

Trastornos cardíacos:

Raramente: Asistolia/paro cardíaco, usualmente precedido por bradicardia, se reportaron en pacientes que recibieron **Ultiva**[®] en conjunción con otros agentes anestésicos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Como sucede con todos los analgésicos opioides potentes, se manifiesta como una extensión del efecto farmacológico predecible de remifentanilo. Debido a la muy corta duración de la acción de **Ultiva**[®], la posibilidad de efectos deletéreos debidos a una sobredosificación está limitada al período de tiempo

[Handwritten signature]
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

7931



inmediato luego de la administración del fármaco. La respuesta a la interrupción de la droga es rápida, con retorno a la línea basal dentro de los 10 minutos.

En caso de sobredosis o de sospecha de la misma, las medidas a adoptar son las siguientes: Suspender la administración de **Ultiva**[®], mantener las vías aéreas permeables, instaurar una ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener una función cardiovascular adecuada. Si la depresión respiratoria estuviese acompañada de una rigidez muscular, puede ser necesario administrar un bloqueante neuromuscular para facilitar la respiración asistida o controlada. Se pueden administrar líquidos endovenosos o un vasopresor para tratar la hipotensión y recurrir a otras medidas de apoyo.

Se puede recurrir a la administración endovenosa de un antagonista del opiáceo tal como la naloxona como antídoto específico para tratar una depresión respiratoria o una rigidez muscular severa.

La duración de la depresión respiratoria luego de una sobredosis con **Ultiva**[®] no parece exceder la duración de la acción del antagonista opioide.

Ante la eventualidad 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.

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones

Datos de seguridad preclínica:

Toxicidad aguda:

Han sido observadas las manifestaciones esperadas de intoxicaciones por antagonistas de los receptores mu-opioides en ratón, rata y perro no ventilados, luego de la administración de una fuerte dosis de remifentanilo inyectado en bolo intravenoso.

En estos estudios, la especie más sensible, la rata macho, ha sobrevivido a la administración de una dosis de 50 mg/kg.

Se han observado en perros microhemorragias provocadas por la hipoxia. Estos efectos se revirtieron transcurridos 14 días luego de la administración con remifentanilo.

Toxicidad a dosis repetidas:

Se ha observado en la rata y el perro no ventilados, depresión respiratoria tras la administración en bolo de remifentanilo y microhemorragias cerebrales reversibles en el perro.

Investigaciones más profundas, han demostrado que las microhemorragias serían resultado de la hipoxia y no específicas del remifentanilo.

Las microhemorragias cerebrales no han sido observadas en los estudios de infusión en rata y perro no ventilados ya que éstos se realizaron a dosis que no provocan depresión respiratoria severa.

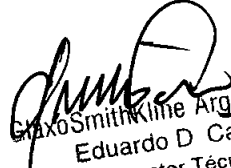
Los resultados de los estudios preclínicos muestran que la depresión respiratoria y las secuelas asociadas son las causas más probables de los efectos indeseables potencialmente severos en el hombre.

La administración intratecal de glicina sola a perros, sin remifentanilo, produjo agitación, dolor, disfunción e incoordinación de los miembros posteriores. Estos efectos podrían ser atribuidos a la glicina. Debido a la capacidad buffer de la sangre, de la dilución más rápida y de la baja concentración de glicina en **Ultiva**[®], estas observaciones no tienen significado clínico durante su administración intravenosa.

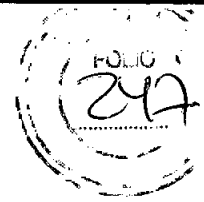
Al igual que otros agonistas opioides, el remifentanilo incrementa la duración del potencial de acción (APD) en las fibras de Purkinje aisladas de perro. Para el remifentanilo, estos efectos se observaron a concentraciones de 1µM o mayores (mayores a las concentraciones plasmáticas observadas en la práctica clínica). No se observó efecto a concentraciones de 0,1 µM.

El principal metabolito ácido del remifentanilo no ha mostrado efecto en la APD hasta la concentración máxima testeada de 10 µM.

Estudios de toxicidad sobre la reproducción:


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camintz
Director Técnico
Apoderado

7931



El remifentanilo provoca una disminución de la fertilidad en la rata macho, después de una inyección intravenosa diaria, durante al menos 70 días. No se evidenció una dosis sin efecto sobre la fertilidad.

La fertilidad en la rata hembra no se ha visto modificada.

Ningún efecto teratogénico se ha observado en la rata o el conejo.

La administración de remifentanilo en la rata al final de la gestación o durante la lactancia no ha producido un efecto significativo en la supervivencia, el desarrollo o la reproducción de la generación F1 (1° generación).

Genotoxicidad:

El remifentanilo no produce una respuesta positiva en una serie de tests de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, a excepción del test *in vitro* sobre el linfoma TK del ratón que se reveló positivo con activación metabólica.

El tratamiento con remifentanilo no es considerado de riesgo genotóxico para el paciente ya que los resultados del test sobre el linfoma TK del ratón no han sido confirmados por otros tests realizados *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad:

No se han realizados estudios de carcinogénesis a largo plazo.

Incompatibilidades:

Ultiva® sólo debe ser mezclado con las soluciones recomendadas (Ver **Instrucciones para la utilización y manipulación**). No deberá ser administrado junto a solución Lactato de Ringer o la combinación de Lactato de Ringer más Dextrosa al 5%. **Ultiva®** no deberá ser mezclado con propofol en la misma línea de administración intravenosa. ✓

No se recomienda la administración de **Ultiva®** en la misma línea intravenosa con sangre/plasma/suero. Las esterases no específicas de la sangre pueden llevar a la hidrólisis de remifentanilo hacia sus metabolitos inactivos.

Ultiva® no debe ser mezclado con otros agentes terapéuticos antes de su administración.

Precauciones para el almacenamiento:

Almacenar por debajo de los 25°C. La solución reconstituida de **Ultiva®** es química y físicamente estable por 24 horas a temperatura ambiente (25°C). **Ultiva®** no contiene preservante antimicrobiano y por ello se deberá tener precaución para asegurar la esterilidad de la preparación. El producto reconstituido debe ser usado rápidamente, descartando todo el material que no se utilizó. ✓

Instrucciones para la utilización y manipulación:

Ultiva® debe ser reconstituido con el agregado de 1 ml, 2 ml ó 5 ml de solución inyectable para obtener una solución límpida, incolora y prácticamente libre de partículas obteniendo una concentración de 1mg/ml.

Luego de la reconstitución, la solución debe ser inspeccionada visualmente a fin de verificar que sea nítida, incolora y prácticamente exenta de partículas. Una vez reconstituida, la solución debe ser utilizada de una sola vez.

La solución de **Ultiva®** debe ser diluida hasta una concentración de entre 20 a 250 µg/ml (la dilución recomendada para adultos es de 50 µg/ml y 20-25 µg/ml para pacientes pediátricos de 1 año de edad en adelante) con una de las siguientes soluciones para inyección intravenosa.

- Agua esterilizada para inyecciones
- Dextrosa al 5%
- Dextrosa al 5% y Solución de cloruro de sodio 0,9%
- Solución de cloruro de sodio 0,9%
- Solución de cloruro de sodio 0,45%

La dilución dependerá de las características técnicas del material de infusión y de las necesidades del paciente.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino 14
Director Técnico
Apoderado



248

7931

Se ha demostrado que **Ultiva®** es compatible con las siguientes soluciones para administración intravenosa durante la administración continua de infusión IV:

- Solución de Lactato Ringer para inyección
- Solución de Lactato Ringer y dextrosa al 5% para inyección

Ultiva® ha demostrado ser compatible con el propofol durante una administración continua de infusión IV.

Las siguientes tablas muestran las tasas de infusión de **Ultiva®** a emplear:

Tabla 1. Tasa de infusión de Ultiva® (ml/kg/h)

Tasa de administración (µg/kg/min)	Tasa de infusión (ml/kg/h)			
	Para soluciones de concentración de:			
	20 µg/ml 1 mg/50ml	25 µg/ml 1 mg/40ml	50 µg/ml 1 mg/20ml	250 µg/ml 10 mg/40ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	No recomendada
0,025	0,075	0,06	0,03	No recomendada
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabla 2. Tasa de infusión de Ultiva® (ml/h) para una solución de 20 µg/ml

Tasa de infusión (µg/kg/min)	Peso del paciente (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
 Max SmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

7931



0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

Tabla 3. Tasa de infusión de Ultiva® (ml/h) para una solución de 25 µg/ml

Tasa de infusión (µg/kg/min)	Peso del paciente (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico Apoderado 16

7931



Tabla 4. Tasa de infusión de Ultiva® (ml/h) para una solución de 50 µg/ml

Tasa de infusión (µg/kg/min)	Peso del paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

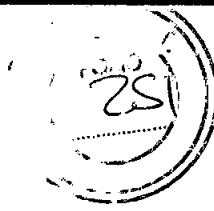
Tabla 5. Tasa de infusión de Ultiva® (ml/h) para una solución de 250 µg/ml

Tasa de infusión (µg/kg/min)	Peso del paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
0,5	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
0,75	5,40	7,20	9,00	10,80	12,60	14,40	16,20	18,00
1,0	7,20	9,60	12,00	14,40	16,80	19,20	21,60	24,00
1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

Presentaciones:

- 1 unidad de 1 mg de polvo liofilizado de Remifentanilo en vial de 3 ml.

Eduardo D. Camino
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino 7
 Director Técnico
 Apoderado



- 1 unidad de 2 mg de polvo liofilizado de Remifentanilo en vial de 5 ml.
- 1 unidad de 5 mg de polvo liofilizado de Remifentanilo en vial de 10 ml.

- 5 unidades de 1 mg de polvo liofilizado de Remifentanilo cada una en viales de 3 ml.
- 5 unidades de 2 mg de polvo liofilizado de Remifentanilo cada una en viales de 5 ml.
- 5 unidades de 5 mg de polvo liofilizado de Remifentanilo cada una en viales de 10 ml.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra.

ó

Elaborado por: Pharmacia nv, Bélgica.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Italia.

Acondicionado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra- GlaxoSmithKline, Italia

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.250.

INFORMACION ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE AL DEPARTAMENTO MÉDICO DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) - 4725-8900.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

GDS15-IP103

Fecha de la última revisión: .../.../.... Disp. N°


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico Apoderado 18