

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

DISPOSICIÓN Nº 0 0 2 5

BUENOS AIRES, 0 4 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016618-09-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones KILAB SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.





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

DISPOSICIÓN Nº 0 0 2 5

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.





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

DISPOSICIÓN Nº

0025

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Técnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial REMIFENTANILO KILAB y nombre/s genérico/s REMIFENTANILO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por KILAB SRL, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

5



Secretaría de Políticas.

Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 0 0 2 5

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Registrese. Inscribase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-016618-09-2

DISPOSICIÓN Nº: 0 0 2 5

Dr OFO A ORSINGHER NTERVENTOR

A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 7 7 7

Nombre comercial: REMIFENTANILO KILAB

Nombre/s genérico/s: REMIFENTANILO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ESTADOS UNIDOS 5105 ESQ. LUIS SULLIVAN - EL TRIANGULO MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: REMIFENTANILO KILAB 5MG.

Clasificación ATC: N01AH06.

Indicación/es autorizada/s: AGENTE ANALGESICO PARA UTILIZARSE DURANTE LA INDUCCION Y/O MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL BAJO ESTRICTA SUPERVISIÓN. PARA LA PROVISION DE ANESTESIA Y SEDACION EN LOS PACIENTES CON UNA EDAD MAYOR E IGUAL A LOS 18 AÑOS, SOMETIDOS A RESPIRACION MECANICA ASISTIDA EN UNIDADES DE CIUDADOS INTENSIVOS.



Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

Concentración/es: 5.484 MG de REMIFENTANILO COMO CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: REMIFENTANILO COMO CLORHIDRATO 5.484 MG.

Excipientes: GLICINA 15 MG, ACIDO CLORHIDRICO - C.S.P. pH.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON

TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMINIO Y TAPA FLIP OFF

Presentación: ENVASES CON 1, 5, 50, 100, 500 Y 1000 FRASCO AMPOLLAS,

SIENDO LAS CUATRO ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 5, 50, 100, 500 Y 1000

FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LAS CUATRO ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO

EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 10°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA OFICIAL Y DECRETO.

DISPOSICIÓN Nº:

0025

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



Ministerio de Salud Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

0025

BI. OTTO A. ORSINGHER SUB-INTERVENTOR A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud Secretaría de Políticas.

Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente No: 1-0047-0000-016618-09-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición No 0 0 2 5, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite No 1.2.1., por KILAB SRL, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: REMIFENTANILO KILAB

Nombre/s genérico/s: REMIFENTANILO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ESTADOS UNIDOS 5105 ESQ. LUIS SULLIVAN - EL TRIANGULO MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

0

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: REMIFENTANILO KILAB 5MG.

Clasificación ATC: N01AH06.

Indicación/es autorizada/s: AGENTE ANALGESICO PARA UTILIZARSE DURANTE LA INDUCCION Y/O MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL BAJO





Secretaría de Políticas.

Regulación e Institutos

A.N.M. A. 7.

ESTRICTA SUPERVISIÓN. PARA LA PROVISION DE ANESTESIA Y SEDACION EN LOS PACIENTES CON UNA EDAD MAYOR E IGUAL A LOS 18 AÑOS, SOMETIDOS A RESPIRACION MECANICA ASISTIDA EN UNIDADES DE CIUDADOS INTENSIVOS.

Concentración/es: 5.484 MG de REMIFENTANILO COMO CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: REMIFENTANILO COMO CLORHIDRATO 5.484 MG.

Excipientes: GLICINA 15 MG, ACIDO CLORHIDRICO - C.S.P. pH.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON

TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMINIO Y TAPA FLIP OFF

Presentación: ENVASES CON 1, 5, 50, 100, 500 Y 1000 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LAS CUATRO ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 5, 50, 100, 500 Y 1000 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LAS CUATRO ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 10°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA OFICIAL Y DECRETO.

Se extiende a KILAB SRL el Certificado Nº $\underline{5603.2}$, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de $\underline{0.4 \ ENE\ 2011}$ de _____ ,

siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

0025

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

0025

PROYECTO DE PROSPECTO



REMIFENTANILO KILAB REMIFENTANILO POLVO LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACIÓN IV

Industria Argentina

Venta bajo receta oficial y decreto

FORMULA CUALICUANTITATIVA. Cada frasco ampolla contiene:

Remifentanilo (Como clorhidrato)

Ácido Clorhídrico c.s.p pH

5.00 mg

15.00 ma

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anestésico y analgésico opiáceo.

Código ATC: N01AH06.

INDICACIONES:

Remifentanilo está indicado en las siguientes indicaciones:

Agente analgésico para utilizarse durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general bajo estricta supervisión.

Para la provisión de anestesia y sedación en los pacientes con una edad mayor e igual a 18 años sometidos a respiración mecánica asistida en unidades de cuidados

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Farmacodinamia:

Remifentanilo es un agonista selectivo de los receptores morfínicos de tipo µ de rápido comienzo y muy baja duración de la acción. La actividad morfínica del Remifentanilo es antagonizada por los antagonistas morfínicos como la Naloxona.

Estudios realizados en pacientes y en voluntarios sanos, no demostraron que el Remifentanilo administrado en bolo en dosis mayores de 30 mcg/kg eleve los niveles de histamina.

Farmacocinética:

La concentración sanguínea de Remifentanilo dentro de las dosis recomendadas, es proporcional a la dosis administrada. Cada aumento del débito de perfusión de 0.1 mcg/kg/min produce una elevación de la tasa plasmática de Remifentanilo de 2.5 ng/ml. El volumen central de distribución es de 100 mllkg. El volumen de distribución en la fase de equilibrio es de 350 ml/kg. La unión a proteínas plasmáticas es del orden del 70%.

El Remifentanilo es hidrolizado por las estearasas sanguíneas y tisulares no específicas en un derivado inactivo del ácido carbónico (1/4600 de la actividad), que posee una vida media de eliminación de 2 horas en el adulto sano. Alrededor del 95% de la dosis de Remifentanilo administrada es recuperada en la orina bajo la forma de carboxilato (metabolito). El Remifentanilo no se degrada por la colinesterasa plasmática.

En el adulto sano el clearence promedio es de 40 ml/kg/min. La vida media biológica efectiva del Remifentanilo es de 3 a 10 minutos, luego de la administración de las dosis

Cinética de situaciones particulares:

Cirugía cardiaca: El clearence de Remifentanilo disminuye aproximadamente en un 20% durante el by pass cardiopulmonar hipotérmico (28°C). Una disminución de la temperatura corporal del orden de 1°C se traduce en una reducción del clearence de eliminación del 3%.

Insuficiencia renal:

La recuperación rápida de la sedación y analgesia inducida por el Remifentanilo no se ve afectada por el estado de la funcionalidad renal.

La farmacocinética no se modifica en forma significativa en pacientes con diversos grados de deterioro de la función renal incluso después de su empleo por más de 3 días en las unidades de cuidados intensivos.

El clearence del metabolito ácido carboxílico se encuentra disminuido en los pacientes con deterioro de la función renal. En los pacientes de unidades de cuidados intensivos con moderado a severo deterioro de la función renal, la concentración de este metabolito puede alcanzar un nivel 100 veces mayor al nivel del Remifentanilo en estado de equilibrio. Sin embargo no existen evidencias clínicas relevantes de que la

ALBERTO SOCSTEL SOCIO GERENTE وقديداء المدان



acumulación del metabolito, ejerza en el paciente algún efecto opiáceo-N, aún luego de la infusión del fármaco por más de 3 días en estos pacientes.

No existen evidencias de que el Remifentanilo se extraiga durante la terapia sustitutiva renal (depuración extrarenal).

El metabolito ácido carboxílico se extrae en el orden de un 25-35% durante la

Deterioro de la función hepática:

La farmacocinética del Remifentanilo no se ve modificada en pacientes con deterioro importante de la función renal en plan de transplante hepático o durante la fase anhepática de la cirugía de transplante hepático. Pacientes con deterioro severo de la función hepática, son levemente más susceptibles a los efectos depresores respiratorios del fármaco. Estos pacientes deben ser controlados rigurosamente y las dosis de Remifentanilo debe ser titulada de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.

Pacientes pediátricos:

En los pacientes pediátricos con edades entre 5 y 17 años, el clearence promedio y el volumen de distribución del Remifentanilo en estado de equilibrio, puede verse incrementado, siendo más notable este incremento en los niños más jóvenes. Aproximadamente a los 17 años, estos parámetros farmacocinéticos declinan hasta igualarse a los valores hallados en adultos jóvenes. La vida media de eliminación del Remifentanilo en neonatos no es significativamente diferente a la hallada en los adultos jóvenes sanos.

Los cambios en el efecto analgésico luego de las variaciones en la velocidad de infusión son rápidos y comparables a los observados en un adulto joven sano. La farmacocinética del metabolito ácido carboxílico en pacientes de entre 2-17 años de edad es similar a la de los adultos luego de realizados los ajustes en base al peso corporal.

Pacientes añosos (> 65 años):

En este grupo etario, el clearence del Remifentanilo se encuentra disminuido en el orden del 25% con respecto a los pacientes adultos jóvenes. La actividad farmacodinámica del Remifentanilo, se incrementa con el aumento de la edad. Por tal motivo, la posología inicial debe reducirse aproximadamente en un 50% en los pacientes añosos y debe adaptarse a la respuesta de cada paciente. Pacientes obesos:

Cuando la dosis se ajusta al peso corporal del paciente, la farmacocinética en los pacientes obesos no se distingue de la observada en los sujetos con pese corporal dentro de los límites normales.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE EMPLEO:

Remifentanilo debe ser administrado cuando se cuente con un equipo completo para el monitoreo y el soporte de la función respiratoria y cardiovascular. Este fármaco debe ser administrado por profesionales especializados y entrenados en el uso de este tipo de drogas anestésicas y que tengan conocimiento de los efectos adversos de los opiáceos potentes, incluyendo las medidas de resucitación cardiaca y pulmonar.

El Remifentanilo no debe utilizarse como anestésico general único (Ver Contraindicaciones).

Remifentanilo es para uso endovenoso exclusivo por lo tanto no debe administrarse por via epidural o intratecal (Ver Contraindicaciones).

Modo de empleo:

Remifentanilo originalmente viene preparado como un polvo liofilizado para preparar una solución para uso intravenoso a una concentración de 1 mg/ml de Remifentanilo. A temperatura ambiente el fármaco conserva su estabilidad por 24 horas luego de su reconstitución o dilución a concentraciones de 20-250 mcg/ml (50 mcg/ml es la dilución recomendada en adultos y 20-25 mcg/ml para pacientes con edad ≤ 1 año). Las soluciones de Remifentanilo puede prepararse con los siguientes diluyentes:

- Agua para inyección estéril
- Dextrosa al 5%
- Solución de Cloruro de Sodio al 0.9%
- Solución de Cloruro de Sodio al 0.45%

Posología - Dosificación:

Guía para la dosificación en Adultos.





Indicación	inyección en bolo (mcg/Kg peso)	Perfusión continua (mcg/Kg/minuto)	
		Tasa inicial	Rango
Inducción de la anestesia	1 (administración en no menos de 30 segundos)	0,5 – 1	
Mantenimiento de la anestesia en pacientes con ventilación asistida			
Óxido Nítroso (66%).	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
Isofluorano (Dosis inicial de 0,5 CAM*)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Propofol (dosis inicial de 100 mcg/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Anestesia con ventilación espontánea	No recomendado	0,04	0,025 a 0,
Continuación de la analgesia en la fase costoperatoria inmediata	No recomendado	0,1	0,025 a 0,2

(*) CAM: Concentración alveolar mínima.

Cuando el Remifentanilo sea inyectado en bolo, la administración debe ser realizada en un mínimo de 30 segundos.

A las dosis recomendadas, Remifentanilo puede reducir la cantidad de hipnóticos necesarios para el mantenimiento de la anestesia. Para evitar una anestesia más profunda, el isofluorano y el propofol, deben ser administrados a las posologías recomendadas.

Inducción de la anestesia: Remifentanilo debe ser administrado con un agente hipnótico como el propofol, el tiopental o el isofluorano para la inducción anestésica. La administración del Remifentanilo luego del agente hipnótico reduce la incidencia de rigidez muscular.

Remifentanilo puede ser administrado con una tasa de administración de 0.5 a 1 mcglkg/min, pudiendo o no administrar un bolo inicial de 1 mcg/kg administrado en no menos de 30 segundos. Si la intubación endotraqueal ocurre pasados los 8-10 minutos de iniciada la infusión del fármaco, la inyección del bolo no es necesaria.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados: Luego de la intubación endotraqueal, se debe disminuirla tasa de infusión de acuerdo a la técnica anestésica indicada en la tabla anterior considerando la acción rápida y corta del fármaco, el débito de perfusión puede ser ajustado cada 2 a 5 minutos, con incrementos de un 25 al 100% o descensos de un 25 al 50% hasta obtener un nivel deseado de respuesta opioide. Un bolo suplementario puede ser administrado cada 2 a 5 minutos si la anestesia se debilita.

Anestesia con ventilación espontánea: En la anestesia con ventilación espontánea, puede ocurrir una depresión respiratoria. Un especial cuidado debe tenerse, siendo necesario individualizar la dosis en cada paciente. La respiración puede ser eventualmente en forma asistida.

Continuación de la analgesia en la fase postoperatoria inmediata: Si al finalizar la cirugía, una analgesia de acción prolongada no es eficaz, el uso de Remifentanilo puede ser necesario en el período postoperatorio inmediato hasta que el analgésico de acción prolongada ejerza su efecto máximo. La administración en bolo en el postoperatorio inmediato no es recomendado.

Sugerencias para la suspensión de Remifentanilo: En virtud de su rápida y corta duración de la acción, el efecto opiáceo del fármaco desaparece entre los 5 y 10 minutos de suspendida su administración. En aquellos pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos en los cuales se anticipe un postoperatorio doloroso, los analgésicos deben ser administrados antes de discontinuar el Remifentanilo. Se debe calcular un tiempo óptimo hasta que el máximo efecto del analgésico de larga duración sea alcanzada. La opción del analgésico debe se apropiada considerando el tipo de procedimiento quirúrgico realizado y el tipo de manejo postoperatorio.

Tratamiento asociado: El uso de Remifentanilo, disminuye las dosis necesarias de los anestésicos inhalatorios, hipnóticos y benzodiazepinas requeridas para la anestesia. Las dosis de los siguientes agentes usados en anestesia: isofluorano, tiopental, propofol y temazepam pueden disminuirse en más de un 75% cuando se los administra concomitantemente con Remifentanilo.

KILAB S.R.L.
ALBERTO SOCSTEL
SOCIO GERENTE
U.G.I. (1.5/2.054

MARCELA GONZALEZ
ARMACEUTICA
M.N. 11949
DIRECTORA TECNICA

Guía para la dosificación en pacientes pediátricos (1-12 años de edad):

La co-administración de Remifentanilo con agentes inductores no ha sido hasta el momento estudiada. La administración del fármaco en bolo, debe realizarse en no menos de 30 segundos. La cirugía no debe iniciarse hasta al menos 5 minutos después del inicio de la infusión de Remifentanilo. Los pacientes pediátricos deben ser monitoreados y se debe titular la dosis hasta lograr la profundidad analgésica

Inducción anestésica: el uso de Remifentanilo para la inducción anestésica en pacientes de 1 a 12 años no es recomendado ya que no existen hasta el momento información suficiente acerca de su uso en este grupo etario.

Mantenimiento de la anestesia: Las siguientes dosis de Remifentanilo son las recomendadas para el mantenimiento de la anestesia:

Analgésico asociado Peróxido de nitrógeno (70%)	inyección en bolo (mcg/Kg peso)	Perfusión continua (mcg/Kg/minuto)	
		Tasa inicial	Rango
	1	0,4	0.4 a 3
Halotano (dosis inicial 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 1,3
Servofluorano (dosis inicial 0,3 CAM)	1	0,25	
Isofluorano (dosis inicial 0,5 CAM)		 	0,05 a 0,9
(COOK WHOLE O,O OPHE)	1	0,25	0,06 a 0,9

Medicación concomitante:

A las dosis recomendadas anteriormente, el uso de Remifentanilo disminuye la dosis de agentes hipnóticos necesaria para el mantenimiento de la anestesia. Por lo tanto, isofluorano, halotano, y sevofluorano, deben ser administrados a las dosis citadas anteriormente para evitar una profundidad excesiva de la anestesia. No existe hasta el momento información del uso simultáneo de Remifentanilo con otros agentes

Sugerencias para la suspensión de Remifentanilo: (Ver Sugerencias para la suspensión del Remifentanilo en pacientes adultos).

Neonatos y ninos con edad < 1 año: Los parámetros farmacocinéticos en este grupo etario son comparables a los observados en los adultos jóvenes luego de realizar el ajuste o corrección por peso corporal. Sin embargo no existen hasta el momento suficientes datos clínicos para establecer una recomendación de dosificación en este grupo de pacientes. Se desaconseja el uso de Remifentanilo para el mantenimiento anestésico en pacientes menores al año de edad.

Guía para la dosificación en pacientes añosas (mayores de 65 años):

Anestesia general: Debe observarse un especial cuidado cuando se administre Remifentanilo en este grupo de pacientes. La dosis inicial debe ser del 50% de la dosis recomendada para los pacientes adultos. La dosis debe ser titulada en forma individual de acuerdo a la respuesta .

Cirugía cardiaca: No es necesario disminuir la dosis inicial (Ver dosificación anestesia cardíaca).

Terapia intensiva: No es necesario disminuir la dosis inicial (Ver dosificación pacientes UTI).

Guía para la dosificación en anestesia cardiaca:

Indicación Inducción de la anestesia	Inyección en bolo (mcg/Kg peso)	Perfusión continua (mcg/Kg/minuto)	
		Tasa inicial	Rango
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados	No recomendado	1	
Isofluorano (Dosis inicial de 0,4 CAM)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
Propofol (dosis inicial de 50 mcg/kg/min)	0,5 a 1	1 1	0,01 a 4,3
Continuación de la analgesia en la fase postoperatoria inmediata	No recomendado	1	0 a 1

No se recomienda el uso de Remifentanilo en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del VI menor a 0.35), debido a que la iséguridad del





fármaco en este tipo de pacientes no ha sido establecida. No existen hasta el momento datos suficientes para avalar el uso de Remifentanilo en pacientes menores de 18 años que sean sometidos a cirugía cardiaca.

Inducción de la anestesia: Luego de la administración de un hipnótico, Remifentanilo puede administrarse a una tasa de perfusión inicial de 1 mcg/kg/min. En cirugía cardiaca no se aconseja el uso de Remifentanilo en bolo. La intubación endotraqueal no debe realizarse al menos durante los primeros 5 minutos de iniciada la infusión del fármaco.

Mantenimiento de la anestesia: Luego de la intubación endotraqueal, la tasa de infusión debe ser ajustada en base a la respuesta individual de cada paciente. Las inyecciones en bolo pueden ser practicadas en forma suplementaria. En los pacientes cardiacos de alto riesgo, como por ejemplo los que van a ser sometidos a cirugías valvulares, puede administrarse una dosis máxima en bolo de 0.5 mcg/kg. Esta recomendación de dosis son igualmente aplicables durante una cirugía de by-pass cardiopulmonar hipotérmico. Continuación de Remifentanilo previo a la entubación: La dosis será ajustada en forma individual de acuerdo al nivel de sedación y analgesía.

Sugerencias para la suspensión de Remifentanilo: Luego de la suspensión del Remifentanilo en pacientes cardiacos, se han reportado la aparición en forma inmediata de hipertensión, temblores y dolor. Con el fin de minimizar el riesgo de que aparezcan estos síntomas, una adecuada analgesia alternativa debe ser establecida antes de que la infusión del Remifentanilo sea discontinuada. La tasa de infusión debe reducirse en un 25% a intervalos de 10 minutos hasta que la infusión sea discontinuada en forma definitiva. Durante el destete del respirador, la infusión de Remifentanilo no debe incrementarse, realizando la suplementación necesaria con analgésicos alternativos. Los cambios hemodinámicos, como la hipertensión y taquicardia deben ser tratados con los agentes apropiados.

Uso de Remifentanilo en cirugía cardiaca pediátrica: No existen hasta el momento antecedentes relevantes de su empleo en este grupo etario, lo que no permite una recomendación posológica.

Guía para la dosificación en Unidades de Terapia intensiva (UTI):

Remifentanilo puede ser inicialmente utilizado como monodroga, para la provisión de analgesia y sedación en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica en UTI. Se recomienda iniciar a una tasa de infusión de 0.1 mcg/kg/min (6 mcg/kg/hora) a 0.15 mcg/kg/min (mcg/kg/hora). La tasa de infusión debe ser titulada a incrementos de 0.025 mcg/kg/min (1.5 mcg/kg/hora) para lograr en nivel de analgesia y sedación adecuado. Un intervalo de 5 minutos debe aguardarse para entre los ajustes de dosis. El nivel de sedación y analgesia debe ser monitoreado cuidadosamente. Si se alcanza una tasa de infusión de 0.2 mcg/kg/min, sin obtener la intensidad de sedación esperada, se recomienda instaurar el tratamiento con un agente sedante apropiado. Si una analgesia adicional es requerida, la tasa de infusión de Remifentanilo puede realizarse a incrementas de 0.025 mcg/kg/min (1.5 mcg/kg/hora).

En base a la experiencia clínica en los pacientes en UTI, el Remifentanilo puede ser utilizado en estos pacientes por un lapso no mayor a 3 días, debido a que la seguridad y eficacia del fármaco para tratamientos prolongados no ha sido hasta el momento establecida.

La siguiente tabla indica la tasa de infusión para permitir la analgesia y sedación en pacientes individuales:

Perfusión continua (mcg/Kg/minuto) Tasa inicial de 0,1 a 0,15 Rango 0,006 a 0,74
--

La infusión en bolo de Remifentanilo no está recomendada en pacientes internados en UTI. El uso de este fármaco, puede requerir dosis menores de otros agentes sedativos concomitantes. Las dosis iniciales de los agentes sedativos más usuales son indicadas en la siguiente tabla:

Sedante	Bolo (mg/Kg)	Perfusión continua (mcg/Kg/minuto)
Propofol Midazolam	Hasta 0,5	0,6
	Hasta 0,03	0,03

Analgesia adicional en pacientes ventilados que van a ser sometidos a procedimientos estimulante (aspiración endotraqueal, curaciones de heridas, fisioterapia): En estos casos, un incremento en la tasa de infusión puede requerirse para proveer una





0025

cobertura analgésica adicional. Se recomienda mantener una tasa de perfusion de 0.1 mcg/kg/min (6 mcg/kg/hora) por lo menos 5 minutos previos a realizar el procedimiento. Los ajustes de dosis subsiguientes deberán realizarse cada 2 a 5 minutos y a incrementos del 25-50% en base a la anticipación de o en respuesta a, los requerimientos analgésicos adicionales. La tasa media de infusión de 0.25 mcg/kg/min (15 mcg/kg/hora) con un máximo de 0.75 mcg/kg/min (45 mcg/kg/hora) pueden ser administrados para proveer una analgesia adicional durante los procedimientos estimularies.

Analgesia previa a la descontinuación del Remifentanilo: Se debe administrar los analgésicos y anestésicos alternativos con el tiempo suficiente para lograr el efecto terapéutico.

Recomendaciones para la extubación y descontinuación del Remifentanilo: Con el fin de lograr un despertar suave luego del tratamiento con Remifentanilo, se recomienda que la tasa de infusión se titule en estadios de 0.1 mcg/kg/min (6 mcg/kg/hora) durante un período por lo menos mayor a 1 hora previa a la extubación.

Durante la extubación, la tasa de infusión deberá reducirse en un 25% a intervalos de 10 minutos hasta que la infusión sea discontinuada.

Pacientes pediátricos internados en Unidades de cuidados Intensivos: El uso de Remifentanilo en UTI, en pacientes menores a 18 años no es recomendado debido a que no se dispone hasta el momento de experiencia clínica en este grupo de pacientes. Pacientes internados en UTI con deterioro de la función renal: No se recomienda realizar un ajuste de dosis (Ver cinética de situaciones particulares).

Pacientes con deterioro de la función hepática: No es necesario realizar modificaciones a la dosis inicial, debido a que el perfil, farmacocinético no se ve modificado en los casos de insuficiencia hepática. Sin embargo los pacientes con insuficiencia hepática severa, pueden presentar una sensibilidad mayor a la eventual depresión respiratoria.

Pacientes ASA III/IV:

Anestesia general: los efectos hemodinámicos de los opioides pueden ser más pronunciados en este tipo de pacientes, por lo tanto la administración de Remifentanilo debe realizarse con precaución. Una reducción de la dosis inicial con una titulación posterior es recomendado.

Anestesia cardiaca: No se requiere una reducción de la dosis inicial.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o componentes de la preparación o a otros análogos del fentanilo. Uso intratecal y epidural. Inducción de la anestesia como agente único.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Advertencias:

El Remifentanilo debe ser utilizado por profesionales especialmente entrenados en el uso de drogas anestésicas, que conozcan los efectos adversos de drogas con gran potencia opioide y contando con las medidas de apoyo y sostén necesario para realizar un monitoreo y soporte respiratorio y cardiovascular. Como con otros opiáceos, no se recomienda el usos de Remifentanilo como único agente en anestesia general.

Debido al muy rápido inicio de la acción, los pacientes se recuperan rápidamente de la anestesia y no presentan actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos luego de que el fármaco es discontinuado.

Se debe considerar el tiempo del inicio de acción de los analgésicos acción prolongada. La elección de este analgésico estará dado en base al tipo de cirugía y el nivel analgésico en el manejo postoperatorio. Los eventos postoperatorios más comunes en la recuperación anestésica son agitación, temblores, taquicardia, hipertensión y pueden ocurrir rápidamente luego de que el Remifentanilo sea discontinuado.

Una suficiente cantidad de Remifentanilo puede estar presente en la tubuladura y/o en la aguja de perfusión pudiendo causar depresión respiratoria, apnea o rigidez muscular si la tubuladura es prefundida o lavada con fluidos I.V. u otras drogas. Por tal motivo cuando el Remifentanilo sea discontinuado, se recomienda reemplazar la tubuladura que fue utilizada durante la administración.

Precauciones:

Rigidez muscular, prevención y manejo: A las dosis recomendadas, puede observarse rigidez muscular. Como con otros opiodes, la incidencia de este fenómeno esta relacionada con la dosis y la velocidad de infusión. Por tal motivo, las inyecciones en bolo deben ser administradas en no menos de 30 segundos. La rigidez muscular inducida por Remifentanilo debe ser tratada con las mediadas apropiadas de acuerdo a





KILAB SRL MARCELA GGNZAL=7 PARMA GEUTICA M.N. 11009 DIRECTORA TEGNICA

0025

la respuesta clínica del paciente. La excesiva rigidez muscular que puede observarse durante la inducción anestésica puede ser tratada con la administración de agentes bloqueantes neuromusculares y/o agentes hipnóticos adicionales. La rigidez muscular inducida por el fármaco puede manejarse con la suspensión o disminución de la velocidad de administración. La resolución de la rigidez muscular, ocurre por lo general luego de algunos minutos de suspendida la infusión.

Depresión respiratoria. Manejo: Como con otros opioides, la analgesia profunda se acompaña por pina marcada depresión respiratoria. Por tal motivo, el Remifentanilo debe administrarse en áreas donde el monitoreo y el manejo de la depresión respiratoria sea el adecuado. La aparición de depresión respiratoria debe ser manejada en forma apropiada, incluyendo la disminución de la velocidad de infusión del Remifentanilo en un 50%, o la discontinuación en forma temporaria. Como ocurre con otros análogos del fentanilo, no está demostrado que el Remifentanilo probó que depresión respiratoria recurrente luego de la administración prolongada.

<u>Efectos cardiovasculares</u>: La hipotensión y bradicardia pueden ser manejadas reduciendo la velocidad de infusión de Remifentanilo o de los otros anestésicos concomitantes o utilizando fluidos endovenosos o agentes vasopresores o anticolinérgicos aprobiados.

Los pacientes hipovolémicos, debilitados y añosos, son más propensos a presentar efectos cardiovasculares asociados al Remifentanilo.

Abuso y dependencia: Como ocurre con otros opiáceos, el Remifentanilo puede provocar dependencia.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Al no existir estudios controlados en la mujer embarazada, Remifentanilo no debe ser administrado durante el embarazo salvo que el beneficio potencial de su uso justifique el riego potencial en el feto.

Remifentanilo atraviesa la barrera placentaria y como otros análogos del fentanilo, puede causar depresión respiratoria en el recién nacido.

Lactancia: No se conoce hasta el momento si Remifentanilo se excreta en la leche materna. Sin embargo, se conoce que los análogos del fentanilo se excretan en la leche materna. Por tal motivo, se debe tener un especial cuidado cuando se administre el fármaco durante la lactancia.

<u>Interacciones medicamentosas</u>: El Remifentanilo no es metabolizado por las colinesterasas plasmáticas, por lo tanto es de esperar que no existan interacciones con drogas metabolizadas por esta enzima.

Como ocurre con otros opioides, Remifentanilo disminuye las dosis terapéuticas necesarias de los anestésicos inhalatorios e intravenosos y las benzodiazepinas requeridas para la anestesia (Ver Posología y Modo de administración). Si las dosis de drogas depresoras del SNC administradas en forma concomitantemente no son reducidas, el paciente pueden experimentar un incremento en la incidencia de efectos adversos asociados con estos agentes.

Los efectos cardiovasculares del Remifentanilo (hipotensión y bradicardia) pueden exacerbarse en pacientes que reciban en forma concomitante drogas depresoras cardíacas como los beta bloqueantes y los bloqueantes cálcicos.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos adversos más comúnmente observados con la administración de Remifentanilo, son los relacionados con la actividad agonista opiode-u. Estos efectos incluyen: nauseas (24%), vómitos (11%), hipotensión (12%). Los efectos adversos con una incidencia menor al 10% son los siguientes:

Frecuentes (>5%): Fiebre acompañada de escalofríos, rigidez muscular, depresión respiratoria aguda.

Ocasionales (0.1 al 5%): Prurito, apnea, hipoxia, vértigo, cefaleas, hipertensión arterial postoperatoria, transpiración, constipación, bradicardia, dolores postoperatorios. Raros (<0.1%):Sedación (en la recuperación de la anestesia general).

Los efectos indeseables desaparecen luego de algunos minutos de la reducción de la dosis o la suspensión del fármaco.

Muy raramente, se han reportado reacciones alérgicas, inclusive anafilaxia en pacientes que recibieron Remifentanilo asociado a uno o más agentes anestésicos.

En común con otros agentes opioides, se han reportado casos aislados de asistolia, por lo general precedida de bradicardia, en los pacientes que recibieron Remifentanilo concomitantemente con otros agentes anestésicos.

KILAB S.R.L.
ALBERTO SOCSTEL
SOCIO GERENTE
DIAL (1.0.12.25)

AB SRL

AGONZALEZ

MACEUTICA

M.N. 11989

DIRECTORA TECNICA



SOBREDOSIFICACIÓN:

Como ocurre con otros potentes analgésicos opiodes, la sobredosis puede ser manifestada como una extensión de las acciones farmacológicas del Remifentanilo. 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

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no de tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 minutos luego del C.A).

Tratamiento específico de la sobredosificación: En razón de la muy corta duración de la acción, el potencial efecto deletéreo de la sobredosis es limitado al período inmediatamente consecutivo a la administración del medicamento. La respuesta a la suspensión de la droga es rápida, con un retorno a los niveles basa les dentro de los 10 minutos. En el caso de sobredosis, se recomienda tomar las siguientes medidas: discontinuar la administración de Remifentanilo, mantener la vía aérea permeable, iniciar la ventilación mecánica asistida con oxígeno y mantener los parámetros de la función cardiovascular Si la depresión muscular se asocia con rigidez muscular, se puede administrar un agente bloqueante neuromuscular.

La administración intravenosa de antagonistas opiodes como la naloxona, puede ser realizada como antidoto específica asociada al soporte ventilatorio.

PRESENTACIONES:

Remifentanilo Kilab 5 mg se comercializara en envases conteniendo 1, 5, 50, 100, 500 y 1000 frascos ampolla, siendo las cinco ultimas de uso hospitalario exclusivo.

Conservar a temperatura no mayor de 25°C en su envase original. El producto reconstituido puede conservarse durante 24 hs a temperatura no mayor a 25°C. Descartar las soluciones conservadas durante mas de 24 horas. Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado Nº

Kilab S.R.L.

Carlos María Ramírez 1544/46. Capital Federal. (C1437FMN) Directora técnica: Marcela González - Farmacéutica.

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

KILAB S.R.L. LBERTO SOCSTEL SOCIO GERENTE

ICELA GONZALEZ ECNICA

0 0 2 5

PROYECTO DE ROTULO

REMIFENTANILO KILAB 5 mg REMIFENTANILO 5 mg POLVO LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACIÓN IV

Industria Argentina

Venta bajo receta oficial y decreto

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Remifentanilo (Como clorhidrato)

Glicina

Acido Clorhídrico c.s.p pH

5,00 mg

15,00 mg

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo un frasco ampolla (*).

LOTE:

VENCIMIENTO:

Conservar a temperatura no mayor de 25°C en su envase original. El producto reconstituido puede conservarse durante 24 hs a temperatura no mayor a 25°C. Descartar las soluciones conservadas durante mas de 24 horas. Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Kilab S.R.L.

Carlos María Ramírez 1544/46. Capital Federal. (C1437FMN) Directora técnica: Marcela González - Farmacéutica.

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

(*) Rótulo válido para los envases conteniendo 1, 5, 50, 100, 500 y 1000 frascos ampollas siendo las cinco ultimas de uso hospitalario exclusivo.

KILAS S.R.L. ALBERTO SOCSTEL SOCIO GERMANIE MARIE A GONZALEZ
MARIE A GONZALEZ
MAN. 11668
SIRESTORA TECNICA