



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

DISPOSICIÓN N° 0200

BUENOS AIRES, 11 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019244-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REMICIT / REMIFENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 1 mg - 2 mg - 5 mg, aprobada por Certificado N° 52.831.

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 Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

SP

4



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

DISPOSICIÓN N°

0200

Que a fojas 162 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 REMICIT / REMIFENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 1 mg - 2 mg - 5 mg, aprobada por Certificado N° 52.831 y Disposición N° 1361/06, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 53 a 103.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1361/06 los prospectos autorizados por las fojas 53 a 69, de 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

S,

A



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

DISPOSICIÓN Nº

0200

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.831 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019244-11-7

DISPOSICIÓN Nº

js

0200

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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0200** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.831 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REMICIT / REMIFENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 1 mg - 2 mg - 5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1361/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018735-04-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 1361/06.-	Prospectos de fs. 53 a 103, corresponde desglosar de fs. 53 a 69.-

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

1
4



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.831 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **11 ENE. 2012** del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-019244-11-7

DISPOSICIÓN N°

0200

js

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

b)
A

PROYECTO DE PROSPECTO**REMICIT®****REMIFENTANILO 1 mg; 2 mg; 5 mg**

Inyectable Liofilizado

Industria Argentina

Venta Bajo Receta y Decreto

COMPOSICION

Cada frasco ampolla de 1mg contiene:

Remifentanilo (como clorhidrato) 1mg

Excipientes: Glicina 15 mg; Acido Clorhídrico c.s.p. ajustar pH

Cada frasco ampolla de 2 mg contiene:

Remifentanilo (como clorhidrato) 2 mg

Excipientes: Glicina 15 mg; Acido Clorhídrico c.s.p. ajustar pH

Cada frasco ampolla de 5 mg contiene:

Remifentanilo (como clorhidrato) 5 mg

Excipientes: Glicina 15 mg; Acido Clorhídrico c.s.p. ajustar pH


ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: N01AH06

Anestésico opioide.

INDICACIONES**REMICIT®** está indicado como agente analgésico para uso durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general bajo supervisión estricta.**REMICIT®** está indicado para proporcionar analgesia y sedación en pacientes en cuidados intensivos con ventilación mecánica de 18 años de edad y mayores.**CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS****Propiedades farmacodinámicas**Remifentanilo es un agonista μ -opioide selectivo con un inicio rápido y duración de acción muy corta. La actividad μ -opioide de remifentanilo es antagonizada por antagonistas narcóticos tales como naloxona.

Las determinaciones de histamina en pacientes y voluntarios normales no han mostrado ningún aumento de los niveles de histamina, tras administración de dosis de hasta 30 microgramos/kg de remifentanilo en bolo.

Neonatos/lactantes (menores de 1 año):En un estudio aleatorizado (proporción de 2:1, el remifentanilo: halotano), abierto, de grupos paralelos, multicéntrico en 60 niños pequeños y neonatos \leq 8 semanas de edad (media de 5,5 semanas) con un estado físico según ASA de I-II de la que fueron sometidos a piloromiotomía, la eficacia y seguridad de remifentanilo (dado como 0,4 mg/kg/min de infusión continua inicial más dosis suplementarias o cambio de velocidad de infusión, según necesidad) se comparó con halotano (dada en el 0,4%, con aumentos complementarios según necesidad). El mantenimiento de la anestesia se logró con la administración adicional de óxido nitroso (N₂O) al 70% más 30% de oxígeno. Los tiempos de recuperación fueron superiores en los grupos de remifentanilo en relación con los de halotano (no significativo).**Uso de anestesia Intravenosa Total (TIVA) - niños de 6 meses a 16 años**

GERMAN S. PEZZENETI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.I. 12.711



Se comparó TIVA con remifentanilo en cirugía pediátrica frente a anestesia de inhalación en tres estudios abiertos aleatorizados. Los resultados se resumen en la tabla a continuación.

Intervención quirúrgica	Edad (a), (N)	Condición del estudio (mantenimiento)	Extubación (min) (media(DE))
Cirugía abdominal baja/urológica	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanilo (0,125 - 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anestesia de inhalación: sevoflurano (1,0 - 1,5 CAM) y remifentanilo (0,125 - 1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) p<0,05
Cirugía ENT	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanilo (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Anestesia de inhalación: desflurano (1,3CAM) y mezcla de N ₂ O	9,4 (2,9) No significativa
Cirugía general o ENT	2-12 (153)	TIVA: remifentanilo (0,2 - 0,5 µg/kg/min) + propofol (100-200 mg/kg/h)	Tiempos de extubación comparables
		Anestesia de inhalación: sevoflurano (1,0 - 1,5 CAM) y mezcla de N ₂ O	(basados en datos limitados)

En el estudio en cirugía abdominal baja/urológica que comparó remifentanilo/propofol con remifentanilo/sevoflurano, ocurrió hipotensión significativamente más a menudo con remifentanilo/sevoflurano, y ocurrió bradicardia significativamente más a menudo con remifentanilo/propofol. En el estudio de cirugía ENT que comparó remifentanilo/propofol con desflurano/óxido nitroso, se observó una frecuencia cardíaca significativamente más alta en sujetos que recibieron desflurano/óxido nitroso en comparación con remifentanilo/propofol y con los valores en condiciones iniciales.

Propiedades farmacocinéticas

Tras administración de las dosis recomendadas de remifentanilo, la vida media biológica es de 3-10 minutos. La depuración promedio de remifentanilo en adultos jóvenes sanos es de 40 ml/min/kg, el volumen de distribución en el compartimiento central es de 100 ml/kg y el volumen de distribución en estado estacionario es de 350 ml/kg.

Las concentraciones sanguíneas de remifentanilo son proporcionales a la dosis administrada a lo largo del intervalo de dosis recomendado. Por cada aumento en la velocidad de infusión de 0,1 microgramos/kg/min, la concentración en sangre de remifentanilo aumenta 2,5 ng/ml. Remifentanilo se une en un 70% aproximadamente a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Remifentanilo es un opiode metabolizado por esterasas que es susceptible al metabolismo por esterasas no específicas de sangre y tejidos. El metabolismo de remifentanilo da como resultado la formación de un metabolito ácido carboxílico esencialmente inactivo (1/4600ava parte de la potencia de remifentanilo). La vida media del metabolito en adultos sanos es de 2 horas. Aproximadamente el 95% de remifentanilo se recupera en la orina como el metabolito ácido carboxílico. Remifentanilo no es un sustrato para la colinesterasa plasmática.

Anestesia cardiaca

La depuración de remifentanilo se reduce aproximadamente en un 20% durante el bypass cardiopulmonar hipotérmico (28°C). Un descenso en la temperatura corporal disminuye la depuración de eliminación del orden de hasta un 3% por cada grado centígrado.

Insuficiencia renal

Handwritten marks: a circle and a signature.

Handwritten signature and stamp:
 GERMAN E. PEZZENATI
 Farmacéutico
 Director Técnico Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711



La recuperación rápida de la sedación y analgesia proporcionada por remifentanilo no se ve afectada por el estado renal del paciente.

Los parámetros farmacocinéticos de remifentanilo no cambian significativamente en pacientes con grados variables de insuficiencia renal, incluso tras la administración en infusión continua por hasta 3 días en unidades de cuidados intensivos.

La depuración del metabolito ácido carboxílico está reducida en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes en unidades de cuidados intensivos con insuficiencia renal moderada/grave, se espera que la concentración del metabolito ácido carboxílico alcance aproximadamente 100 veces el nivel de remifentanilo en el estado estacionario. Los datos clínicos demuestran que la acumulación del metabolito no provoca, efectos μ -opiáceos clínicamente relevantes incluso tras la administración de infusiones de remifentanilo por hasta 3 días en estos pacientes.

No existe evidencia de que remifentanilo se extraiga durante la terapia de reemplazo renal.

El metabolito ácido carboxílico se extrae durante la hemodiálisis en al menos un 30%.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de remifentanilo no cambia en pacientes con insuficiencia hepática grave en espera de trasplante hepático o durante la fase anhepática de la cirugía de trasplante hepático. Los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria de remifentanilo. Estos pacientes deberán vigilarse estrechamente y la dosis deberá ajustarse a la necesidad individual del paciente.

Pacientes pediátricos

La depuración media y el volumen de distribución de remifentanilo en el estado estacionario se encuentran aumentados en niños de menor edad, y disminuyen hasta alcanzar los valores que se dan en adultos jóvenes sanos a partir de los 17 años. La vida media de eliminación de remifentanilo en recién nacidos no es significativamente distinta a la de los adultos jóvenes sanos. Los cambios en los efectos analgésicos después de cambiar la velocidad de infusión del remifentanilo deben ser rápidos y semejantes a los observados en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética del metabolito ácido carboxílico en pacientes pediátricos de 2 a 17 años es similar a la observada en adultos después de corregir las diferencias en el peso corporal.

Ancianos

La depuración de remifentanilo está ligeramente reducida (aproximadamente en un 25%) en pacientes ancianos (>65 años), en comparación con pacientes jóvenes. La actividad farmacodinámica de remifentanilo aumenta con el aumento de la edad. Los pacientes ancianos tiene una CE_{50} para la formación de ondas delta en el electroencefalograma (EEG) que es un 50% inferior al de pacientes jóvenes; por consiguiente, la dosis inicial de remifentanilo deberá reducirse en un 50% en pacientes ancianos y, posteriormente, ajustarse cuidadosamente según la necesidad individual del paciente.

Datos pre-clínicos de seguridad

La administración intratecal de la formulación de glicina sin remifentanilo a perros provocó agitación, dolor, y disfunción y falta de coordinación en las extremidades posteriores. Se cree que estos efectos son secundarios al excipiente de glicina. La glicina es un excipiente de uso común en productos intravenosos y este hallazgo no tiene relevancia para la administración intravenosa de **REMICIT®**.

Remifentanilo, al igual que otros agonistas opiáceos, produjo aumentos en la duración del potencial de acción (APD) en fibras de Purkinje aisladas de perro. Para remifentanilo, los efectos se vieron a concentraciones de 1 μ M o superiores (que son más altas que las concentraciones plasmáticas en la práctica clínica). No se observaron efectos a una concentración de 0.1 μ M.

El principal metabolito ácido remifentanilo no tuvo efecto sobre APD hasta la concentración máxima probada de 10 μ M.

Estudios de toxicidad de la reproducción

Se ha demostrado que remifentanilo reduce la fertilidad en ratas macho cuando se administra diariamente por vía intravenosa durante un mínimo de 70 días a una dosis de 0,5mg/kg, o aproximadamente 250 veces la dosis en bolo máxima recomendada en humanos de 2 microgramos/kg. La fertilidad de ratas hembra no se vio afectada con dosis de hasta 1mg/kg cuando se administró por lo menos 15 días antes del apareamiento. No se observaron efectos teratogénicos con remifentanilo a dosis de hasta 5 mg/kg en ratas y 0,8 mg/kg en conejos. La administración de remifentanilo a ratas a lo largo de la gestación avanzada y lactancia a dosis de hasta 5 mg/kg IV no tuvo efecto significativo sobre la supervivencia, el desarrollo o el rendimiento reproductivo de la generación F1.

Genotoxicidad

Remifentanilo no presentó actividad genotóxica en bacterias y en hígado de rata o células de médula ósea de ratón in vivo. Sin embargo, se observó una respuesta positiva in vitro en diferentes sistemas de células de mamíferos en presencia de un sistema de activación metabólica. Esta actividad sólo se observó a concentraciones de más de tres órdenes de magnitud superiores a los niveles terapéuticos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

REMICIT® debe administrarse únicamente en un ambiente bien equipado para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular y por personal específicamente capacitado en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y manejo de los efectos adversos esperados de opiáceos potentes, incluyendo reanimación respiratoria y cardiaca. Dicha capacitación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea permeable y de ventilación asistida.

Las infusiones continuas de **REMICIT®** deben administrarse mediante un dispositivo de infusión calibrado al interior de una vía intravenosa de flujo rápido o a través de una vía intravenosa exclusiva. Esta vía de infusión debe conectarse con o estar cerca de la cánula venosa, así como cebarse, para minimizar el espacio muerto potencial.

REMICIT® también puede administrarse mediante infusión controlada en función de una concentración plasmática objetivo (TCI - target-controlled infusion) con un dispositivo de infusión aprobado que incorpore el modelo farmacocinético Minto con covarianzas en función de la edad y de la masa magra corporal (Anesthesiology 1997; 86: 10 - 23).

Debe tenerse cuidado de evitar la obstrucción o desconexión de las vías de infusión y de limpiarlas adecuadamente para eliminar la cantidad residual de **REMICIT®** que quedara tras la utilización (ver Advertencias y Precauciones).

REMICIT® es para uso intravenoso únicamente y no debe administrarse mediante inyección epidural o intratecal (ver Contraindicaciones).

Dilución

REMICIT® puede diluirse adicionalmente después de la reconstitución.

Para infusiones controladas manualmente **REMICIT®** puede diluirse a concentraciones de 20 a 250 microgramos/ml (50 microgramos/ml es la dilución recomendada para adultos y 20 a 25 microgramos/ml para pacientes pediátricos de más de 1 año de edad).

La dilución de **REMICIT®** recomendada para TCI es de 20 a 50 microgramos/ml.

Anestesia General



La administración de **REMICIT**[®] debe individualizarse en base a la respuesta del paciente. En la sección a continuación, se proporcionan guías específicas de dosificación para pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Adultos

Administración mediante Infusión Controlada Manualmente

La tabla siguiente resume las velocidades iniciales de inyección/infusión y el intervalo de dosis:

ORIENTACIONES DE DOSIFICACIÓN EN ADULTOS

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	INFUSIÓN (microgramos/kg/min) CONTINUA	
		Velocidad de inicio	Rango
Inducción de anestesia	1 (dada en no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	--
Mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados			
• Óxido nítrico (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
• Isoflurano (dosis inicial 0,5 CAM)	0,5 a 1 0	0,25	0,05 a 2
• Propofol (dosis Inicial 100 microgramos /kg/min)	0,5 a 1 0	0,25	0,05 a 2

Cuando se da por inyección en bolo en la inducción **REMICIT**[®] debe administrarse en no menos de 30 segundos.

A las dosis anteriormente recomendadas, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerida para el mantenimiento de la anestesia. Por consiguiente, isoflurano y propofol deben administrarse como se recomienda anteriormente a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos tales como hipotensión y bradicardia (ver Tratamiento concomitante a continuación).

Inducción de la anestesia: **REMICIT**[®] debe administrarse con una dosis estándar de un agente hipnótico tal como propofol, tiopental o isoflurano, para la inducción de anestesia. **REMICIT**[®] puede administrarse a una velocidad de infusión de 0,5 a 1 microgramos/kg/min con o sin una inyección en bolo lenta inicial de 1 microgramo/kg administrada en no menos de 30 segundos. Si se va a practicar una intubación endotraqueal después de más de 8 a 10 minutos del comienzo de la infusión de **REMICIT**[®], entonces la inyección en bolo no es necesaria.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados: Tras la intubación endotraqueal, debe reducirse la velocidad de infusión de **REMICIT**[®], de acuerdo con la técnica anestésica, tal como indica la tabla anterior. Debido al comienzo rápido y corta duración de acción de **REMICIT**[®], la velocidad de administración durante la anestesia puede graduarse hacia arriba, con incrementos de 25% al 100% o hacia abajo, con reducciones del 25% al 50%, cada 2 a 5 minutos hasta alcanzar el nivel deseado de respuesta en los receptores opioideos. Como respuesta a la anestesia superficial, pueden administrarse inyecciones en bolo lentas complementarias cada 2 a 5 minutos.

Anestesia en pacientes anestesiados con respiración espontánea con una vía aérea asegurada (por Ej., anestesia por máscara laríngea): En pacientes anestesiados con respiración espontánea con una vía aérea asegurada, es probable que aparezca depresión respiratoria. Se requiere cuidado especial para ajustar la dosis en función de los requerimientos del paciente, y puede requerirse apoyo ventilatorio. La velocidad de infusión inicial recomendada para la analgesia complementaria en pacientes

anestesiados que respiran espontáneamente es 0,04 microgramos/kg/min con ajuste en función al efecto. Se han estudiado una serie de velocidades de infusión desde 0,025 a 0,1 microgramos/kg/min. No se recomiendan las inyecciones en bolo en pacientes anestesiados que respiran espontáneamente.

REMICIT® no debe utilizarse como un analgésico en procedimientos donde los pacientes permanezcan conscientes o no reciban ninguna vía aérea de apoyo durante el procedimiento.

Medicación concomitante: **REMICIT®** disminuye las cantidades o dosis de fármacos anestésicos por inhalación, hipnóticos y benzodiazepinas requeridos en anestesia (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Las dosis de los siguientes agentes utilizados en anestesia: isoflurano, tiopentona, propofol y temazepam han sido reducidas hasta un 75% cuando se utilizaron concurrentemente con remifentanilo.

Orientaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato: Debido a la muy rápida neutralización de acción de **REMICIT®**, en 5 a 10 minutos no habrá ninguna actividad opioide residual alguna tras la interrupción de la administración. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se anticipa la existencia de dolor postoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de **REMICIT®**. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto máximo del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección del analgésico deberá ser la apropiada en función del procedimiento quirúrgico al que se sometió al paciente y del nivel de atención postoperatoria.

Debe tenerse cuidado de evitar la administración inadvertida de **REMICIT®** que pudiera permanecer en la vía o la cánula IV (ver Advertencias y precauciones).

En el caso de que el efecto del analgésico de mayor duración de acción no se haya instaurado antes de finalizar la intervención quirúrgica, puede ser necesario continuar administrando **REMICIT®** para mantener la analgesia durante el periodo postoperatorio inmediato, hasta que el analgésico de duración más prolongada haya alcanzado su máximo efecto.

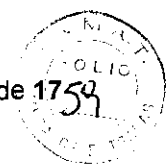
En la sección a continuación se proporcionan orientaciones sobre cómo proporcionar analgesia y sedación a pacientes con ventilación mecánica ingresados en unidades de cuidados intensivos.

En pacientes con respiración espontánea, la velocidad de infusión de **REMICIT®** debe reducirse inicialmente a 0,1 microgramos/kg/min. La velocidad de infusión puede, luego aumentar o disminuir en no más de 0,025 microgramos/kg/min cada 5 minutos, para equilibrar el nivel de analgesia y la frecuencia respiratoria del paciente. **REMICIT®** debe utilizarse solamente en un ambiente bien equipado para la supervisión y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, bajo la estrecha supervisión de personas con formación específica en el reconocimiento y manejo de los efectos respiratorios de opiáceos potentes.

No se recomienda el uso de inyecciones en bolo de **REMICIT®** para tratamiento del dolor durante el postoperatorio en pacientes con respiración espontánea.

Administración mediante TCI (target-controlled infusión)

Inducción y mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados: **REMICIT®** TCI debe utilizarse en asociación con agentes hipnóticos intravenosos o por inhalación durante la inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos con ventilación (Ver tabla en *Orientaciones de Dosificación Para Adultos*). En asociación con estos agentes se puede alcanzar una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia y generalmente se puede realizar la operación quirúrgica con concentraciones de remifentanilo en sangre de 3 a 8 nanogramos/ml. **REMICIT®** debe ajustarse en función de la respuesta individual de cada paciente. Para cirugía de zonas particularmente



estimuladas se pueden necesitar concentraciones sanguíneas objetivo de hasta 15 nanogramos/ml.

El remifentanilo, administrado a las dosis recomendadas anteriormente, reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico necesario para mantener la anestesia. Por lo tanto, se recomienda administrar las cantidades indicadas *anteriormente de isoflurano y propofol para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos* tales como hipotensión y bradicardia (ver Tabla y subsección de Medicación concomitante).

Para información sobre las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas con la infusión controlada manualmente ver la tabla 6.

Existen datos suficientes, para hacer recomendaciones sobre la utilización de TCI para la anestesia con ventilación espontánea.

Orientaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato: al final de la operación quirúrgica, cuando se detiene la infusión por TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable que la respiración espontánea retorne a las concentraciones de remifentanilo calculadas en la región de 1 a 2 nanogramos/ml. Al igual que ocurre con la infusión controlada manualmente, se debe establecer analgesia postoperatoria con analgésicos de acción más prolongada antes del final de la cirugía (Ver *Orientaciones para la interrupción bajo Administración por infusión controlada manualmente*).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la utilización de **REMICIT®** vía TCI para el manejo de la analgesia post-operatoria.

Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

No se ha estudiado en detalle la administración concomitante de **REMICIT®** y un agente anestésico para inducción de anestesia y, por lo tanto, no se recomienda.

No se ha estudiado **REMICIT®** TCI en pacientes pediátricos y por lo tanto no se recomienda la administración de **REMICIT®** mediante TCI en estos pacientes.

Cuando la inyección de **REMICIT®** se da en bolo, la administración deberá realizarse en no menos de 30 segundos. El proceso quirúrgico no debe comenzar hasta, al menos, 5 minutos después del inicio de la infusión de **REMICIT®**, en el caso que no se administre simultáneamente una dosis en bolo. Para la administración única de óxido nitroso (70%) con **REMICIT®**, las velocidades habituales de mantenimiento deberán estar entre 0,4 y 3 microgramos/kg/min, y aunque no ha sido específicamente estudiado, los datos en adultos sugieren que 0,4 microgramos/kg/min es una velocidad de inicio adecuada. Los pacientes pediátricos deben ser monitoreados, ajustándose la dosis en función de la profundidad de la analgesia adecuada para cada proceso quirúrgico.


Inducción de anestesia: El uso de remifentanilo para la inducción de anestesia en pacientes de 1 a 12 años de edad no se recomienda dado que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

Mantenimiento de la anestesia: Se recomiendan las siguientes dosis de **REMICIT®** para el mantenimiento de la anestesia:

ORIENTACIONES DE DOSIFICACIÓN PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS (1-12 años de edad)

*AGENTE ANESTÉSICO CONCOMITANTE	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	INFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Velocidad Inicial	Rango
Halotano (dosis inicial 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dosis inicial 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dosis	1	0,25	0,06 a 0,9

GA


 GERMANO E. ESTEBAN
 Farmacéutico
 Director Técnico-Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711



inicial 0,5 CAM)			
------------------	--	--	--

*co-administrado con óxido nítrico/ oxígeno en una proporción 2:1

Medicación concomitante: A las dosis recomendadas anteriormente, remifentanilo reduce significativamente la cantidad necesaria de agente hipnótico para el mantenimiento de la anestesia. En consecuencia, isoflurano, halotano y sevoflurano deben administrarse como se recomienda arriba para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia. No se dispone de datos sobre el uso simultáneo con otros agentes hipnóticos distintos a los indicados en la tabla con remifentanilo, (ver Adultos - Medicación concomitante).

Orientaciones para el manejo de pacientes en el periodo postoperatorio inmediato / Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de REMICIT®: Debido a la muy rápida neutralización de acción de REMICIT®, no quedará actividad opiode residual en los 5-10 minutos siguientes a la interrupción de la administración. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se espera la existencia de dolor postoperatorio, debe administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de REMICIT®. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de acción más prolongada. La elección, dosis y tiempo de administración del agente(s) deberán ser planeados con antelación y ajustados individualmente para que sean adecuados tanto para la intervención quirúrgica a la que se someterá el paciente como al nivel de cuidados postoperatorios previstos (ver Advertencias y precauciones).

Neonatos/lactantes (de menos de 1 año de edad)

Existe experiencia limitada de ensayos clínicos de remifentanilo en neonatos y lactantes (de menos de 1 año de edad, ver Características Farmacológicas). El perfil farmacocinético del remifentanilo en neonatos/lactantes (de menos de 1 año de edad) es comparable al observado en adultos tras las correcciones por diferencias de peso corporal (ver Características Farmacológicas). Sin embargo, como no se dispone de datos clínicos suficientes, la administración de REMICIT® no se recomienda en este grupo de edad.

Uso de Anestesia Total Intravenosa (TIVA): Existe experiencia limitada de ensayos clínicos de remifentanilo de TIVA en lactantes (ver Características Farmacológicas). Sin embargo, hay datos clínicos insuficientes para realizar recomendaciones de dosificación.

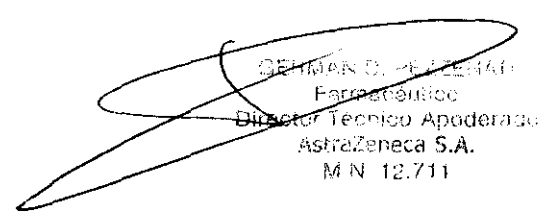
Anestesia Cardíaca

Administración mediante Infusión Controlada Manualmente

ORIENTACIONES DE DOSIFICACIÓN PARA ANESTESIA CARDÍACA

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	INFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Rango
Inducción de anestesia	No recomendada	1	--
Mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados			
Isoflurano (dosis inicial 0,4 CAM)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
Propofol (dosis inicial 50 microgramos/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 4,3
Continuación de la analgesia postoperatoria previa a la extubación	No recomendada	1	0 a 1

9
4


 GERMAN O. PELLEGRINI
 Farmacéutico
 Director Técnico Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711



1200

Periodo de inducción de la anestesia: Tras la administración del hipnótico para lograr la pérdida de consciencia, **REMICIT**[®] debe administrarse con una velocidad de infusión inicial de 1 microgramo/kg/min. En pacientes sometidos a cirugía cardiaca no se recomienda el uso de inyecciones en bolo de **REMICIT**[®] durante la inducción. La intubación endotraqueal no se debe realizar hasta al menos, 5 minutos después del inicio de la infusión.

Periodo de mantenimiento de la anestesia: Tras la intubación endotraqueal la velocidad de infusión de **REMICIT**[®] puede ajustarse hacia arriba en aumentos del 25% al 100%, o hacia abajo en disminuciones del 25% al 50%, cada 2 a 5 minutos según las necesidades del paciente. En caso necesario también se pueden dar dosis suplementarias en bolo lento, administradas en no menos de 30 segundos, cada 2 a 5 minutos. A los pacientes cardíacos de alto riesgo, como los que presentan una función ventricular deficiente o los que van a someterse a cirugía valvular, se les debe administrar una dosis máxima en bolo de 0,5 microgramos/kg. Estas recomendaciones de dosificación también son aplicables durante bypass cardiopulmonar hipotérmico (ver Propiedades farmacocinéticas - Anestesia cardiaca).

Medicación concomitante: A las dosis anteriormente recomendadas, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de fármaco hipnótico necesaria para mantener la anestesia. Por tanto, isoflurano y propofol deben administrarse a las dosis anteriormente recomendadas a fin de evitar una profundidad excesiva de la anestesia. No se dispone de datos para realizar recomendaciones de dosificación para uso simultáneo de otros hipnóticos distintos a los indicados en la tabla con remifentanilo (ver Adultos - Medicación concomitante).

Orientaciones para el manejo postoperatorio de los pacientes

*Continuación de **REMICIT**[®] en forma postoperatoria para proporcionar analgesia previa a la extubación:* Se recomienda que la infusión de **REMICIT**[®] se mantenga a la velocidad intraoperatoria final durante la transferencia de los pacientes al área de cuidados postoperatorios. Tras la llegada a dicho área, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe ser vigilado estrechamente y la velocidad de infusión de **REMICIT**[®] debe ajustarse según los requerimientos del paciente (ver para mayor información sobre el manejo de pacientes en unidades de cuidados intensivos).

*Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de **REMICIT**[®]:* Debido a la muy rápida neutralización de acción de **REMICIT**[®], no quedará actividad opioide residual alguna en los 5 a 10 minutos siguientes a la interrupción de la administración. Previo a la interrupción de **REMICIT**[®], se deberá administrar al paciente agentes analgésicos y sedantes alternativos, con el suficiente tiempo de antelación como para que permita el establecimiento de los efectos terapéuticos de dichos agentes. Se recomienda, por tanto, que la elección, dosis y tiempo de administración del fármaco(s) estén previstos antes de retirar al paciente del ventilador.

*Orientaciones para la interrupción de **REMICIT**[®]:* Debido a la muy rápida neutralización de acción de **REMICIT**[®], se han comunicado casos de hipertensión, temblores y dolor en pacientes tras cirugía cardiaca inmediatamente después de la interrupción de **REMICIT**[®] (ver Reacciones adversas). Para minimizar el riesgo de su aparición, se deberá establecer una analgesia alternativa adecuada (tal y como se ha indicado anteriormente), antes de la interrupción de la infusión de **REMICIT**[®]. La velocidad de infusión deberá reducirse en cantidades del orden del 25%, a intervalos de al menos 10 minutos, hasta que se interrumpa la infusión de **REMICIT**[®]. Durante la retirada del ventilador, no se debe incrementar la infusión de **REMICIT**[®], y solo deben realizarse disminuciones, suplementados si fuera necesario con analgésicos alternativos. Los cambios hemodinámicos tales como hipertensión y taquicardias deben tratarse, cuando se requiera, con agentes alternativos.

GERMANO PEZZENÁ
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

Cuando se administren otros agentes opiáceos como parte del régimen de transición a una analgesia alternativa, el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado. El beneficio de proporcionar una analgesia postoperatoria adecuada debe sopesarse frente al riesgo potencial de depresión respiratoria con estos agentes.

Administración mediante TCI

Inducción y mantenimiento de la anestesia: **REMICIT**[®] TCI debe utilizarse en asociación con un agente hipnótico de administración intravenosa o inhalatoria durante la inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos con ventilación (ver tabla en *Orientaciones de Dosificación en Anestesia Cardíaca*). En asociación con estos agentes, generalmente se alcanza la analgesia adecuada para cirugía cardíaca en el límite superior del intervalo de las concentraciones sanguíneas objetivo de remifentanilo utilizadas para procedimientos de cirugía general. Tras la titulación del remifentanilo en función de la respuesta individual de cada paciente, se han utilizado concentraciones sanguíneas tan elevadas como de 20 nanogramos/ml en estudios clínicos. A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce de manera significativa la cantidad de agente hipnótico necesario para mantener la anestesia. Por lo tanto, isoflurano y propofol se deben administrar tal y como se recomienda anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver Tabla y subsección de Medicación concomitante).

Para información sobre las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas mediante infusiones controladas manualmente ver Tabla 6.

Orientaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato:

Al final de la operación quirúrgica, cuando se detiene la infusión por TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable que la respiración espontánea retorne a concentraciones de remifentanilo calculadas en la región de 1 a 2 nanogramos/ml. Al igual que ocurre con la infusión controlada manualmente, se debe establecer analgesia postoperatoria con analgésicos de acción más prolongada antes del final de la cirugía (Ver Orientaciones para la interrupción bajo Administración por infusión controlada manualmente).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la administración de TCI para el manejo de la analgesia post-operatoria.

Uso en Unidades de Cuidados Intensivos

REMICIT[®] puede utilizarse para proporcionar analgesia a pacientes con ventilación mecánica que se encuentren ingresados en Unidades de Cuidados intensivos. Se deben administrar sustancias sedantes cuando sea necesario.

REMICIT[®] ha sido estudiado en pacientes de Cuidados Intensivos con ventilación mecánica en ensayos clínicos bien controlados por hasta tres días. Dado que los pacientes no fueron estudiados más allá de los tres días, no se ha establecido evidencia de la seguridad y eficacia para tratamiento más prolongado. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **REMICIT**[®] durante para una duración de tratamiento mayor a tres días.

No se ha estudiado **REMICIT**[®] TCI en pacientes de Cuidados Intensivos, por lo que no se recomienda la administración de **REMICIT**[®] por TCI en estos pacientes.

En adultos, se recomienda que la administración de **REMICIT**[®] se inicie a una velocidad de infusión de 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h) a 0,15 microgramos/kg/min (9 microgramos/kg/h). La velocidad de infusión se debe ajustar con incrementos de 0,025 microgramos/kg/min (1,5 microgramos/kg/h) hasta conseguir el nivel deseado de analgesia. Se debe permitir un periodo de al menos 5 minutos entre los ajustes realizados en las dosis. El nivel de sedación y analgesia debe monitorearse cuidadosamente, reevaluarse regularmente y la velocidad de infusión de **REMICIT**[®] debe ajustarse en función de las necesidades. Si se alcanza una velocidad



de infusión de 0,2 microgramos/kg/min (12 microgramos/kg/h), y no se logra el nivel de sedación requerido, se recomienda que se inicie la administración con un fármaco sedante adecuado (ver a continuación). La dosis de agente sedante debe ajustarse para obtener el nivel de sedación deseado. Se pueden realizar incrementos adicionales en la velocidad de infusión de **REMICIT**[®], del orden de 0,025 microgramos/kg/min (1,5 microgramos/kg/h), en caso que se requiera una analgesia adicional.

La tabla siguiente resume las velocidades de infusión iniciales y los intervalos de dosis habituales para proporcionar analgesia y sedación en pacientes individuales.

ORIENTACIONES DE DOSIFICACIÓN PARA USO DE **REMICIT[®] EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS**

INFUSIÓN CONTINUA microgramos/kg/min (microgramos/kg/h)	
Velocidad inicial	Rango
0,1 (6) a 0,15 (9)	0,006 (0,38) a 0,74 (44,6)

Las dosis en bolo de **REMICIT**[®] no se recomiendan en unidades de cuidados intensivos.

El empleo de **REMICIT**[®] reducirá la dosis necesaria de cualquier fármaco sedante concomitante. A continuación se proporcionan las dosis iniciales habituales para fármacos sedantes, en caso de requerirse su administración.

DOSIS INICIAL RECOMENDADA DE AGENTES SEDANTES, SI SE REQUIERE

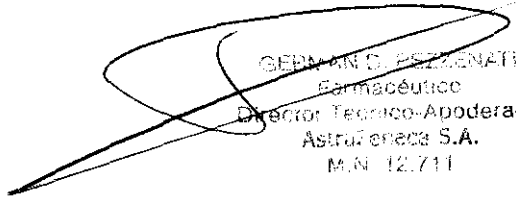
Agente sedante	Bolo (mg/kg)	Infusión (mg/kg/h)
Propofol	Hasta 0,5	0,5
Midazolam	Hasta 0,03	0,03

Para permitir el ajuste por separado de los agentes respectivos, los sedantes no se deben administrar como una mezcla.

Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos de estimulación: Puede ser necesario incrementar la velocidad de infusión existente de **REMICIT**[®] a fin de proporcionar una cobertura analgésica adicional para pacientes ventilados sometidos a procesos de estimulación y/o dolorosos tales como aspiración endotraqueal, curaciones y fisioterapia. Se recomienda que se mantenga una velocidad de infusión de **REMICIT**[®] de al menos 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h), durante al menos 5 minutos antes del inicio del procedimiento de estimulación. Se pueden hacer ajustes de dosis posteriores, cada 2 a 5 minutos, en incrementos del 25 al 50%, anticipándose a, o como respuesta a, requerimientos de analgesia adicional. Durante los procesos de estimulación se ha administrado una velocidad de infusión media de 0,25 microgramos/kg/min (15 microgramos/kg/h), como máximo 0,74 microgramos/kg/min (45 microgramos/kg/h) para proporcionar analgesia adicional.

*Establecimiento de una analgesia alternativa antes de la interrupción de **REMICIT**[®]:* Debido a la muy rápida neutralización de acción de **REMICIT**[®], no quedará actividad opioide residual transcurridos 5 a 10 minutos del cese de la administración del fármaco independientemente de la duración de la infusión. Se debe tener en cuenta que después de la administración de **REMICIT**[®] existe la posibilidad de que aparezca tolerancia e hiperalgesia. Por lo tanto, antes de interrumpir la administración de **REMICIT**[®], los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos asociados. Estos agentes deben administrarse con tiempo suficiente a fin de permitir el establecimiento de los efectos terapéuticos de los mismos. El rango de opciones para analgesia incluye analgésicos de acción prolongada de administración oral, intravenosa o regional, controlados por las enfermeras o los pacientes. Estas técnicas siempre deben ajustarse a las necesidades individuales de los pacientes, a medida que se reduce la infusión de **REMICIT**[®]. Se

4


 GERMAN D. PISZCEK
 Farmacéutico
 Director Técnico-Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711

recomienda que la elección, dosis y momento de la administración del(los) agente(s) se planifiquen antes de interrumpir la administración de **REMICIT®**.

Existe la posibilidad de desarrollo de tolerancia con el tiempo durante la administración prolongada de agonistas de los μ -opioides.

*Orientaciones para la extubación y discontinuación de **REMICIT®**:* Con el fin de asegurar una salida paulatina del régimen de dosificación con **REMICIT®**, se recomienda que la velocidad de infusión de **REMICIT®** se ajuste gradualmente hasta 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h) en un periodo de hasta 1 hora antes de la extubación.

Tras la extubación, la velocidad de infusión deberá reducirse en disminuciones del 25%, a intervalos de al menos 10 minutos, hasta discontinuar la infusión. Durante la retirada del ventilador, no se debe incrementar la infusión de **REMICIT®** y sólo pueden producirse ajustes en descenso, completándose si fuera necesario con analgésicos alternativos.

Tras la interrupción de la administración de **REMICIT®**, la cánula IV se debe enjuagar o bien retirarse a fin de evitar una administración posterior inadvertida.

Cuando se administran otros agentes opiáceos como parte del régimen de transición a una analgesia alternativa, el paciente debe ser cuidadosamente controlado. El beneficio de proporcionar una analgesia apropiada siempre se debe sopesar frente al riesgo potencial de aparición de depresión respiratoria.

Pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos

No se recomienda el uso de remifentanilo en pacientes en unidades de cuidados intensivos menores de 18 años dado que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal en unidades de cuidados intensivos

No es necesario realizar ajustes a las dosis recomendadas anteriormente en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos que se encuentran sometidos a renal replacement therapy, sin embargo, la depuración del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducida en pacientes con insuficiencia renal (ver Propiedades farmacocinéticas).

Poblaciones de pacientes especiales

Ancianos (más de 65 años)

Anestesia general: La dosis inicial de partida de remifentanilo administrada a pacientes de más de 65 años debe ser la mitad de la recomendada para adultos y, posteriormente, debe ajustarse en función de la necesidad individual del paciente, puesto que en esta población de pacientes se ha observado un aumento de la sensibilidad a los efectos farmacológicos de remifentanilo. Este ajuste de dosis se aplica a todas las fases de la anestesia incluyendo inducción, mantenimiento y analgesia postoperatoria inmediata.

Debido al aumento de la sensibilidad de los pacientes ancianos a **REMICIT®**, la concentración inicial a alcanzar cuando se les administra **REMICIT®** TCI debe ser de 1,5 a 4 ng/ml y posterior ajuste en función de la respuesta,

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

Cuidados intensivos: No se requiere una reducción de la dosis inicial.

Pacientes obesos

Para infusión controlada manualmente en pacientes obesos se recomienda que la dosificación de **REMICIT®** debe reducirse y basarse en el peso corporal ideal, ya que la depuración y el volumen de distribución de remifentanilo se correlacionan mejor con el peso corporal ideal que con el peso corporal real.

Con el cálculo de la masa corporal magra utilizada en el modelo Minto, es posible que la masa corporal magra se esté subestimando en pacientes femeninos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m² y en pacientes masculinos con un IMC

superior a 40kg/m². Para evitar una infradosificación en estos pacientes se recomienda ajustar cuidadosamente el remifentanilo administrado por TCI en función de la respuesta individual de cada paciente.

Insuficiencia renal

En base a las investigaciones realizadas hasta la fecha, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal, incluyendo pacientes en cuidados intensivos.

Insuficiencia hepática

Los estudios realizados con un número limitado de pacientes con alteración de la función hepática no justifican la existencia de recomendaciones especiales para la posología. No obstante, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria de remifentanilo (ver Advertencias y Precauciones). Estos pacientes deben ser estrechamente vigilados y la dosis de remifentanilo debe ajustarse en función de la necesidad individual del paciente.

Neurocirugía

La limitada experiencia clínica con pacientes sometidos a neurocirugía ha demostrado que no se requieren recomendaciones de dosificación especiales.

Pacientes de los grupos III/IV de la clasificación de la ASA

Anestesia general: Como es de esperar que los efectos hemodinámicos de los opiáceos potentes sean más pronunciados en pacientes de los grupos III/IV de la clasificación de la ASA, debe tenerse precaución cuando se administre **REMICIT**[®] en esta población. Por consiguiente, se recomienda, la reducción de la dosis inicial y el ajuste posterior en función al efecto. No hay datos suficientes en pacientes pediátricos para establecer recomendaciones de dosificación.

En el caso de la administración mediante TCI, debe utilizarse una concentración inicial menor, de 1,5 a 4 ng/ml en pacientes pertenecientes III y IV de ASA y posteriormente ajustarse en función de la respuesta.

Anestesia cardíaca: No se requiere una reducción en la dosis inicial.

CONTRAINDICACIONES

Dado que la glicina está presente en la formulación, **REMICIT**[®] está contraindicada para uso epidural e intratecal (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

La administración de **REMICIT**[®] está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a otros análogos de fentanilo o a alguno de los excipientes.

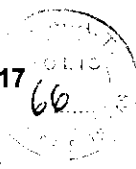
Está contraindicada la utilización de **REMICIT**[®] como único medicamento para la inducción en anestesia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

REMICIT[®] debe administrarse únicamente en un ambiente bien equipado para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular y por personal específicamente capacitado en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y manejo de los efectos adversos esperados de opiáceos potentes, incluyendo reanimación respiratoria y cardíaca. Dicha capacitación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea permeable y de ventilación asistida. No se recomienda el uso de **REMICIT**[®] en pacientes con ventilación mecánica en Unidades de Cuidados Intensivos en tratamientos de duración superior a tres días.

Rápida neutralización de la acción/Transición a analgesia alternativa

Debido a la muy rápida neutralización de acción de **REMICIT**[®], en 5 a 10 minutos no habrá ninguna actividad opioide presente tras la interrupción de **REMICIT**[®]. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en



las que se anticipa la existencia de dolor postoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de **REMICIT®**. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto máximo del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección, dosis y tiempo de administración del(los) agente(s) deberá planificarse con anticipación y ser apropiada en función del procedimiento quirúrgico al que se sometió al paciente y del nivel previsto de atención postoperatoria. Cuando se administren otros agentes opiáceos como parte del régimen de transición a la analgesia alternativa, siempre se deberá evaluar el beneficio de proporcionar una analgesia adecuada postoperatoria frente al riesgo potencial de depresión respiratoria debida a estos agentes.

Discontinuación del tratamiento

Se han informado con poca frecuencia síntomas tras la retirada de **REMICIT®** incluyendo taquicardia, hipertensión y agitación después de la cesación abrupta, particularmente después de la administración prolongada por más de tres días. Donde se reportó, la reintroducción y disminución gradual de la infusión ha sido beneficiosa. No se recomienda el uso de **REMICIT®** en pacientes con ventilación mecánica en Unidades de Cuidados Intensivos en tratamientos de duración superior a tres días.

Administración Inadvertida

En el espacio muerto de la vía para la administración intravenosa y/o en la cánula puede haber suficiente cantidad de **REMICIT®** como para causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular si se drena el conducto con fluidos intravenosos u otros fármacos. Esto puede evitarse administrando **REMICIT®** en una vía para administración intravenosa rápida o mediante una vía para administración intravenosa al efecto, que se retira cuando se interrumpe la administración de **REMICIT®**.

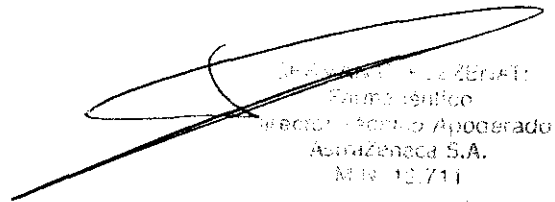
Rigidez muscular - prevención y manejo

A las dosis recomendadas, puede aparecer rigidez muscular. Como con otros opiáceos, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por tanto, las inyecciones en bolo lentas se administrarán en no menos de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por remifentanilo debe tratarse en el contexto del estado clínico del paciente con medidas de apoyo adecuadas. La excesiva rigidez muscular que aparece durante la inducción de la anestesia debe tratarse mediante la administración un fármaco bloqueante neuromuscular y/o hipnóticos adicionales. La rigidez muscular observada durante el uso de remifentanilo como analgésico puede ser tratada interrumpiendo o disminuyendo la velocidad de administración de remifentanilo. La resolución de la rigidez muscular tras interrumpir la infusión de remifentanilo tiene lugar en minutos. Alternativamente, puede administrarse un antagonista opiáceo, no obstante, esto puede anular o atenuar el efecto analgésico de remifentanilo.

Depresión respiratoria - prevención y manejo

Como con todos los opiáceos potentes, la analgesia profunda está acompañada por una notable depresión respiratoria. Por consiguiente, sólo se utilizará remifentanilo en áreas provistas de instalaciones para el seguimiento y tratamiento de la depresión respiratoria. Deberá prestarse una atención especial en pacientes con disfunción respiratoria. La aparición de una depresión respiratoria se tratará convenientemente, incluyendo una disminución de hasta un 50% de la velocidad de infusión o interrumpiendo temporalmente la infusión. A diferencia de otros análogos de fentanilo, remifentanilo no ha mostrado ser causante de depresión respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. No obstante, dado que son muchos los factores que pueden afectar a la recuperación postoperatoria, es importante asegurarse


Pharmacovigilance
Farmacovigilância
Director - Centro Apoiado
AstraZeneca S.A.
M10 12/11



de que se alcance un estado de consciencia total y una ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente sea retirado del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

El riesgo de aparición de efectos cardiovasculares tales como hipotensión y bradicardia (ver Reacciones adversas), que muy raramente pueden conducir a asistolia/paro cardíaco puede reducirse disminuyendo la velocidad de infusión de **REMICIT**[®] o las dosis de anestésicos concurrentes, o mediante el uso de fluidos IV, fármacos vasopresores o anticolinérgicos, a conveniencia.

Los pacientes debilitados, hipovolémicos, hipotensos y ancianos pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares de remifentanilo.

Neonatos/lactantes

Existen datos disponibles limitados sobre uso en neonatos/lactantes de menos de 1 año de edad (ver Posología y Características Farmacológicas).

Abuso de fármacos

Como con otros fármacos opiáceos, remifentanilo puede producir dependencia.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Remifentanilo no se metaboliza por la colinesterasa plasmática, por lo que no se anticipa la existencia de interacciones con fármacos que sean metabolizados por esta enzima.

Como con otros fármacos opiáceos, el remifentanilo, administrado mediante infusión controlada manualmente o mediante TCI, reduce las dosis de anestésicos por vía inhalatoria o intravenosa así como de las benzodiazepinas que se requieren en anestesia (ver Posología). Si no se reducen las dosis de los fármacos depresores del SNC administrados concomitantemente, los pacientes pueden experimentar un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas al uso de estos fármacos.

Los efectos cardiovasculares de **REMICIT**[®] (hipotensión y bradicardia) pueden estar exacerbados en pacientes que reciban tratamiento concomitante con fármacos depresores del sistema cardíaco, tales como beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio.

Embarazo y Lactancia

No hay estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. **REMICIT**[®] deberá utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si remifentanilo se excreta en leche humana. No obstante, como los análogos de fentanilo se excretan en leche humana y como se ha detectado la presencia de material relacionado con remifentanilo en leche de rata tras administración de remifentanilo, se advertirá a las madres en periodo de lactancia que dejen de amamantar durante las 24 horas siguientes a la administración de remifentanilo.

Para un resumen de los hallazgos de estudios de toxicidad reproductiva referirse a la Datos de seguridad preclínica.

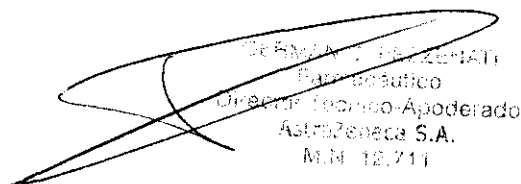
Trabajo de parto y parto

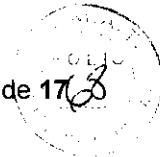
No se ha demostrado el perfil de seguridad durante el trabajo de parto o parto. Se dispone de un número de datos suficiente para recomendar el uso de remifentanilo durante un parto o cesárea. Remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos de fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

Tras utilizar remifentanilo para anestesia, el paciente no deberá conducir o utilizar maquinaria. El médico decidirá cuándo pueden reanudarse estas actividades. Se

9
4


SERGIO J. HERRERA
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.M. 12.711



aconseja acompañar al paciente al volver a su domicilio y evitar que se consuman bebidas alcohólicas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comúnmente relacionadas con la administración de remifentanilo son consecuencia directa de su acción farmacológica de los fármacos que actúan en los receptores opioides. Estas reacciones adversas desaparecen a los pocos minutos de interrumpir o de disminuir la velocidad de administración de remifentanilo. Se definen a continuación las frecuencias: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 y < 1/10), poco frecuentes (1/1.000 y < 1/100), raras (> 1/10.000 y < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Se han notificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, en pacientes que recibieron remifentanilo junto con uno o más agentes anestésicos.

Trastornos psiquiátricos

Desconocidos: Dependencia de fármacos

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Rigidez musculoesquelética

Rara: Sedación (durante recuperación de anestesia general)

Desconocida: Convulsiones

Trastornos cardíacos

Frecuente: Bradicardia

Rara: Se ha notificado asistolia/paro cardiaca, generalmente precedida por bradicardia, en pacientes que recibieron remifentanilo junto con otros fármacos anestésicos.

Desconocida: Bloqueo aurículoventricular

Trastornos vasculares

Muy frecuente: Hipotensión

Frecuente: Hipertensión postoperatoria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: Depresión respiratoria aguda, apnea

Poco frecuente: Hipoxia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas, vómitos

Poco frecuente: Constipación

Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo

Frecuente: Prurito

Trastornos generales y del sitio de administración

Frecuente: Escalofríos postoperatorios

Poco frecuente: Dolor postoperatorio

Desconocida: Tolerancia al fármaco

Discontinuación del tratamiento:

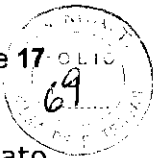
Se han informado con poca frecuencia síntomas tras la retirada de remifentanilo incluyendo taquicardia, hipertensión y agitación después de la cesación abrupta, particularmente después de la administración prolongada por más de tres días (ver Advertencias y Precauciones).

SOBREDOSIS

Como con todos los analgésicos opiáceos potentes, una sobredosis se manifestaría por un incremento de las acciones farmacológicamente previsibles de remifentanilo. Debido a la muy corta duración de acción de **REMICIT®**, el potencial de aparición de efectos

Handwritten marks: a vertical line and a stylized signature.

Handwritten signature
 Director Técnico Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 ASP 12711



perjudiciales debidos a una sobredosis está limitado al periodo de tiempo inmediato siguiente a la administración del fármaco. La respuesta a la interrupción de la administración del fármaco es rápida, regresándose la condición inicial a los 10 minutos.

En caso de sobredosis o de sospecha de sobredosis, realizar lo siguiente: interrumpir la administración de **REMICIT**[®], mantener una vía respiratoria abierta, comenzar a instaurar ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener adecuadamente la función cardiovascular. Si la depresión respiratoria se asocia con rigidez muscular, puede requerirse un bloqueante neuromuscular para facilitar una respiración asistida o controlada. Para el tratamiento de la hipotensión pueden emplearse fluidos intravenosos y fármacos vasopresores así como otras medidas de soporte.

Puede administrarse por vía intravenosa un antagonista opiáceo tal como la naloxona como antídoto específico para tratar la depresión respiratoria grave y la rigidez muscular. Es improbable que la duración de la depresión respiratoria tras sobredosis con **REMICIT**[®] sea más prolongada que la acción del antagonista opiáceo

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

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 25°C, no congelar, proteger de la luz, mantener en su envase original hasta el momento de su uso. El producto reconstituido (50 µg/ml) en cual-quiera de las siguientes soluciones es estable durante 24 hs a temperatura ambiente (15 - 25 °C):

- Agua para Inyectables
- Cloruro de sodio 0.9 %
- Cloruro de sodio 0.45%
- Dextrosa 5%
- Dextrosa 5% y Cloruro de sodio 0.9%.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 1, 5, 10, 25, 50, 100 y 500 frascos ampolla.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.831

Elaborado en: Gral. Martín Rodríguez 4085/93, Ituzaingó, Prov. Buenos Aires
AstraZeneca S.A., Argerich 536, (B1706EQL) Haedo, Prov. Buenos Aires.

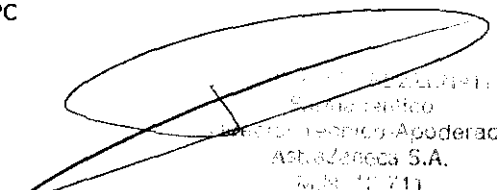
Tel.: 0800 333 1247

Director Técnico: Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

Fecha de revisión: Octubre 2011

Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 21/12/2010. www.medicines.org.uk/emc/medicine/14766/SPC



Germán D. Pezzenati
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
Tel.: 0800 333 1247