



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8928

BUENOS AIRES,

27 OCT. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007041-15-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ULTIVA / REMIFENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACION I.V., REMIFENTANILO (COMO CLORHIDRATO) 2 mg - 5 mg, aprobada por Certificado N° 46.250.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

1 R.
C.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8928

Que a fojas 226 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ULTIVA / REMIFENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACION I.V., REMIFENTANILO (COMO CLORHIDRATO) 2 mg - 5 mg, aprobada por Certificado N° 46.250 y Disposición N° 2757/97, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 149 a 208.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2757/97 los prospectos autorizados por las fojas 149 a 168, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

Handwritten signatures and initials:
A large signature on the left, possibly "G".
A signature on the right, possibly "F".
A large oval mark below the signatures.



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

DISPOSICIÓN N° **8928**

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007041-15-8

DISPOSICIÓN N° **8928**

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1
Rp.
G



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº... **8928** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.250 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ULTIVA / REMIFENTANILO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACION I.V., REMIFENTANILO (COMO CLORHIDRATO) 2 mg - 5 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2757/97.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-001922-97-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 8602/14.	Prospectos de fs. 149 a 208, corresponde desglosar de fs. 149 a 168.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



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

Autorización N° 46.250 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de **2.7.OCT. 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-007041-15-8

DISPOSICIÓN N° **8928**

Jfs


Ing **ROGELIO LOPEZ**
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



8928

27 OCT. 2015



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

Venta bajo receta y decreto (Est. 1)

Industria Italiana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anestésico opiode (Código ATC N01AH06).

INDICACIONES:

Remifentanilo está indicado como agente analgésico para ser utilizado durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general bajo estricta supervisión.

Remifentanilo está indicado para la provisión de analgesia y sedación en pacientes, ≥ 18 años de edad, ventilados mecánicamente en la Unidad de Cuidados Intensivos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

Remifentanilo es un agente agonista mu-opioides selectivo con una rápida y muy corta duración de acción. La actividad mu-opioides de remifentanilo, es neutralizada por antagonistas narcóticos, tales como naloxona.

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

Neonatos/Infantes (menores de 1 año de edad):

En un estudio randomizado (tasa de 2:1, remifentanilo:halotano), abierto, de grupos paralelos, multicéntrico, llevado a cabo en 60 infantes y neonatos ≤ 8 semanas de edad (media de 5,5 semanas) con un estado físico ASA de I-II que fueron sometidos a piloromiotomía, la eficacia y seguridad de remifentanilo (administrado como una infusión inicial continua de 0,4 mcg/kg/min más dosis suplementarias o cambios en la tasa de infusión según sea necesario) fue comparada con halotano (administrado a 0,4% con incrementos suplementarios según sea necesario). El mantenimiento de la anestesia fue alcanzado con la administración adicional del 70% de óxido nítrico (N_2O) más 30% de oxígeno. Los tiempos de recuperación fueron superiores en el grupo remifentanilo relativo al grupo halotano (no significativo).

Uso para anestesia intravenosa total (TIVA – del inglés Total Intravenous Anaesthesia) – niños de 6 meses a 16 años de edad

TIVA con remifentanilo en cirugía pediátrica fue comparado con anestesia inhalatoria en tres estudios randomizados y abiertos. Los resultados se resumen en la tabla a continuación.

Intervención quirúrgica	Edad (años) (N)	Condición de estudio (mantenimiento)	Extubación (min) (media (DS))
Cirugía abdominal baja/urológica	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanilo (0,125-1,0 mcg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anestesia inhalatoria: sevoflurano (1,0-1,5 MAC) y remifentanilo (0,125-1,0 mcg/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)

4

Cirugía ENT	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanilo (0,5 mcg/kg/min)	11 (3,7)
		Anestesia inhalatoria: desflurano (1,3 MAC) y mezcla N ₂ O	9,4 (2,9) No significativo
Cirugía general o ENT	2-12 (153)	TIVA: remifentanilo (0,2-0,5 mcg/kg/min) + propofol (100-200 mcg/kg/min)	Tiempos de extubación comparables (basado en datos limitados)
		Anestesia inhalatoria: sevofluano (1-1,5 MAC) + mezcla N ₂ O	

En el estudio en cirugía abdominal baja/urológica comparando remifentanilo/propofol con remifentanilo/sevoflurano, ocurrió hipotensión significativamente más frecuente bajo remifentanilo/sevoflurano, y ocurrió bradicardia significativamente más frecuente bajo remifentanilo/propofol. En el estudio en cirugía ENT comparando remifentanilo/propofol con desflurano/óxido nitroso, una significativamente mayor tasa cardíaca fue observada en sujetos que recibieron desflurano/óxido nitroso comparado con remifentanilo/propofol y con valores basales.

Propiedades Farmacocinéticas

Luego de la administración de la dosis recomendada de remifentanilo, la vida media biológica efectiva es de 3 a 10 minutos. El clearance promedio en adultos jóvenes sanos es 40 ml/min/kg, el volumen central de distribución es 100 ml/kg y el volumen de distribución en estado estacionario es 350 ml/kg. En niños entre 1 y 12 años de edad, el clearance de remifentanilo y el volumen de distribución disminuyen con el aumento de la edad; los valores de estos parámetros en neonatos son aproximadamente dos veces a los valores en adultos jóvenes sanos.

Las concentraciones sanguíneas de remifentanilo son proporcionales a la dosis administrada a lo largo de los rangos de dosis recomendados. Por cada 0,1 mcg/kg/min de incremento en la tasa de infusión, la concentración sanguínea de remifentanilo subirá 2,5 ng/ml. Remifentanilo se une a las proteínas plasmáticas en un porcentaje aproximado al 70%.

Metabolismo: Remifentanilo es un opioide metabolizado por esterasas, que es susceptible de ser metabolizado por esterasas sanguíneas o tisulares no específicas. El metabolismo de remifentanilo resulta en la formación de metabolitos ácido-carboxílicos esencialmente inactivos (1/4.600 veces la potencia que remifentanilo). La vida media de los metabolitos en adultos sanos es de 2 horas. Aproximadamente 95% del remifentanilo se recupera en la orina como metabolitos ácido-carboxílicos. Remifentanilo no es sustrato para la colinesterasa plasmática.

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

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

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

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

No hay evidencia que remifentanilo se elimine por terapia de reemplazo renal.

El metabolito ácido carboxílico es eliminado por diálisis en un 25-35%.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de remifentanilo no se modifica en pacientes con insuficiencia hepática severa en espera de un trasplante hepático o durante la fase anhepática del trasplante. Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de la depresión respiratoria de remifentanilo. Estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados y la dosis de remifentanilo debe titularse de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.

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

Pacientes mayores: El clearance de remifentanilo se reduce ligeramente (25% aproximadamente) en personas mayores (más de 65 años de edad) en comparación a la de los pacientes jóvenes. La actividad farmacodinámica de remifentanilo aumenta con la edad.

En comparación con los pacientes más jóvenes, la concentración efectiva 50 (CE₅₀) necesaria en pacientes mayores para la formación de ondas delta en el electroencefalograma (EEG) está reducida en un 50%; por este motivo, las dosis iniciales deben ser reducidas en un 50% en personas mayores, y luego cuidadosamente tituladas para alcanzar las necesidades del paciente.

Paso a la placenta y leche materna: En un estudio clínico humano, la tasa media de concentración arterial materna a venosa umbilical indica que el neonato estuvo expuesto a una concentración de aproximadamente el 50% de la concentración de remifentanilo en la madre. La tasa de concentraciones de remifentanilo arterio-venosa umbilical fue aproximadamente del 30% sugiriendo un metabolismo de remifentanilo en el neonato.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

La infusión continua de Remifentanilo debe ser administrada por un dispositivo de infusión calibrado a una vía IV de flujo rápido o a través de una vía i.v. exclusiva para tal fin. Esa vía de infusión debe ser conectada o estar junto a una cánula venosa y cebada para minimizar el espacio muerto potencial (Ver **Precauciones especiales de disposición y otros manejos** para información adicional, incluyendo tablas con ejemplos de tasas de infusión por peso corporal para ayudar a la titulación de Remifentanilo de acuerdo a las necesidades anestésicas del paciente).

Remifentanilo además puede ser administrado mediante una infusión controlada target (TCI, del inglés target controlled infusion) con un dispositivo de infusión aprobado incorporando el modelo de farmacocinética Minto con covariables por edad e índice de masa corporal (IMC) (Anesthesiology 1997; 86; 10-23).

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

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

Dilución

Remifentanilo puede ser diluida adicionalmente luego de su reconstitución (ver **CONSERVACIÓN y Precauciones especiales de disposición y otros manejos** para las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido y los diluyentes recomendados).

Para infusión controlada manualmente Remifentanilo puede diluirse a concentraciones de 20 a 250 mcg/ml (la dilución recomendada para adultos es de 50 mcg/ml y 20 a 25 mcg/ml para pacientes pediátricos de 1 año de edad en adelante).

Para TCI la dilución recomendada de Remifentanilo es 20 a 50 mcg/ml.

(Ver **Precauciones especiales de disposición y otros manejos** por información adicional, incluyendo tablas para ayudar a la titulación de Remifentanilo de acuerdo a la necesidad del paciente).

Anestesia General

La administración de Remifentanilo debe ser individualizada basada en la respuesta del paciente. Guías de dosificación específicas para pacientes sometidos a cirugía cardíaca se proveen en la siguiente sección.

Adultos

Administración mediante infusión manualmente controlada

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

Guía de Dosificación para Adultos

Indicación	Inyección en bolo de remifentanilo (mcg/kg)	Infusión continua de remifentanilo (mcg/kg/min)	
		Tasa inicial	Rango
Inducción de la anestesia	1 (administrada en no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	-
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados			
* Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
* Isoflurano (dosis de comienzo 0,5 MAC)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
* Propofol (dosis de comienzo 100 µg/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

Cuando se administra por inyección en "bolo" Remifentanilo debe ser administrado en un tiempo no menor a 30 segundos.

A las dosis antes recomendadas, remifentanilo reduce significativamente la cantidad del agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por lo tanto, isoflurano y propofol deberán ser administrados como se recomienda arriba para evitar un incremento en los efectos hemodinámicos tales como hipotensión y bradicardia (Ver abajo Medicación concomitante).

Inducción de la anestesia: Remifentanilo debe ser administrado junto con una dosis estándar de un agente hipnótico, tal como propofol, tiopental o isoflurano, para la inducción de la anestesia. La administración de Remifentanilo luego de un agente hipnótico reducirá la incidencia de la rigidez muscular. Remifentanilo puede ser administrado a una tasa de infusión de 0,5 a 1 mcg/kg/min con o sin una inyección inicial en bolo de 1 mcg/kg por un tiempo no menor a 30 segundos. No será necesaria una inyección en bolo si la intubación endotraqueal ocurre más de 8 a 10 minutos luego del comienzo de la infusión de Remifentanilo.

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

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

Remifentanilo no debe ser usado como un analgésico en procedimientos donde los pacientes permanezcan conscientes o que no reciban ningún soporte de vía aérea durante el procedimiento.

4

Medicación concomitante: Remifentanilo disminuye las cantidades o dosis de anestésicos inhalados, hipnóticos y benzodiazepinas requeridas para la anestesia (Ver **Interacciones**).

Las dosis de los siguientes agentes usados en anestesia: isoflurano, tiopental, propofol y temazepam se han reducido hasta en un 75% cuando se administran concomitantemente con Remifentanilo.

Lineamientos para discontinuación/continuación dentro del período post-operatorio inmediato: Debido a la muy rápida neutralización de acción de Remifentanilo, no habrá actividad opiode residual dentro de los 5 a 10 minutos posteriores a la discontinuación. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas donde se espera un dolor postoperatorio, deben administrarse analgésicos previo a la discontinuación de Remifentanilo. Se debe dejar transcurrir el tiempo necesario para permitir el máximo efecto del analgésico de acción más prolongada. La elección del analgésico debe ser apropiada en función del procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de cuidado post-operatorio.

Debe tenerse precaución de evitar la administración inadvertida de Remifentanilo remanente en las vías IV y en las cánulas (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Para el caso que no se haya instituido analgesia de acción prolongada antes del fin de la cirugía, puede ser necesaria la continuidad de Remifentanilo para el mantenimiento de la analgesia durante el período postoperatorio inmediato hasta que se alcance el máximo efecto de los analgésicos de acción prolongada.

El lineamiento para la provisión de analgesia y sedación en pacientes ventilados mecánicamente en la unidad de cuidados intensivos se provee en **Utilización en la Unidad de Cuidados Intensivos**.

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

Remifentanilo, usada en inyecciones en bolo, no está recomendada para el tratamiento del dolor durante el período postoperatorio en pacientes que respiran espontáneamente.

Administración mediante TCI (del inglés Target-Controlled Infusion)

Inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados: Remifentanilo TCI debe ser usado en asociación con un agente hipnótico intravenoso o inhalatorio durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados (Ver la tabla ubicada en **Administración mediante infusión manualmente controlada**). En asociación con estos agentes, puede alcanzarse generalmente una analgesia adecuada para inducción de anestesia y cirugía con concentraciones sanguíneas de remifentanilo en el rango de 3 a 8 ng/ml. Remifentanilo debe ser titulado hasta la respuesta individual del paciente. Particularmente para estimular procedimientos quirúrgicos pueden requerirse concentraciones sanguíneas de hasta 15 ng/ml.

A las dosis recomendadas arriba, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerido para mantener anestesia. Por lo tanto, isoflurano y propofol deben ser administrados como se recomienda arriba para evitar el incremento de efectos hemodinámicos tales como hipotensión y bradicardia (Ver la Tabla y Medicación concomitante en **Administración mediante infusión manualmente controlada**).

Ver la **Tabla 6** para información sobre las concentraciones sanguíneas alcanzadas con la infusión controlada manualmente.

Hay datos insuficientes para hacer recomendaciones sobre el uso de TCI para anestesia en ventilación espontánea.

Lineamientos para discontinuación/continuación dentro del período postoperatorio inmediato: Al final de la cirugía cuando la infusión TCI se detiene o se reduce la concentración objetivo, es probable que aparezca respiración espontánea en el intervalo de concentraciones calculadas de remifentanilo entre 1 y 2 ng/ml. Como en la infusión controlada manualmente, la analgesia postoperatoria debe establecerse antes del final de la cirugía con analgésicos de acción prolongada (Ver Lineamientos para discontinuación en **Administración mediante infusión manualmente controlada**).

Como hay datos insuficientes, la administración de Remifentanilo mediante TCI para el manejo de la analgesia post-operatoria no es recomendada.

Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

La coadministración de Remifentanilo y un agente anestésico intravenoso para inducción de la anestesia no ha sido estudiada en detalle y por lo tanto no se recomienda.

Remifentanilo TCI no ha sido estudiado en pacientes pediátricos y por lo tanto no se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI en estos pacientes.

Cuando Remifentanilo se administra en inyección por bolo, debe ser administrado en un periodo no menor a 30 segundos. La cirugía no debe comenzar hasta al menos 5 minutos después del inicio de la infusión de Remifentanilo, si no se ha administrado una dosis en bolo simultánea. Para la administración exclusiva de óxido nitroso (70%) con Remifentanilo, las tasas de infusión típicas de mantenimiento deben estar entre 0,4 y 3 mcg/kg/min, y aunque no se ha estudiado específicamente, los datos en adultos sugieren que 0,4 mcg/kg/min es una tasa de inicio apropiada. Los pacientes pediátricos deben ser monitoreados y la dosis titulada para una analgesia profunda apropiada para el procedimiento quirúrgico.

Inducción de la anestesia: El uso de remifentanilo para inducción de la anestesia en pacientes entre 1 y 12 años de edad no está recomendado ya que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

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

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

Agente anestésico concomitante*	Inyección en bolo (mcg/kg)	Infusión Continua (mcg/kg/min)	
		Tasa inicial	Rango
Halotano (dosis de inicio: 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dosis de inicio: 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dosis de inicio: 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 a 0,9

*coadministrado con óxido nitroso/oxígeno en una tasa 2:1.

Medicación concomitante: A las dosis recomendadas arriba, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por lo tanto isoflurano, halotano y sevoflurano deben ser administrados según se recomienda en la tabla para evitar un incremento en los efectos hemodinámicos tales como hipotensión y bradicardia. No existe información disponible sobre recomendaciones de dosis para uso simultáneo de otros hipnóticos distintos de los listados en la tabla con Remifentanilo (Ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Adultos – Medicación concomitante**).

Lineamientos para el manejo del paciente en el período postoperatorio inmediato/Establecimiento de analgesia alternativa previo a la discontinuación de Remifentanilo: Debido a la rápida desaparición de la acción de Remifentanilo, no habrá actividad residual en 5 a 10 minutos luego de su interrupción. Para aquellos pacientes sometidos a intervención quirúrgica en los que se espera tendrán dolores postoperatorios se les debe administrar analgésicos antes de iniciar Ampir

4

Remifentanilo. Se debe dejar transcurrir el tiempo necesario para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de mayor acción prolongada. La elección del agente, la dosis y el tiempo de administración deben ser planeados de antemano e individualizado para ser apropiado para la cirugía del paciente y el nivel de cuidado post-operatorio anticipado (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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

Hay datos limitados en la experiencia de remifentanilo en estudios clínicos en neonatos e infantes (menores de 1 año de edad; ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**). El perfil farmacocinético de Remifentanilo en neonatos / infantes (menores de 1 año de edad) es comparable al observado en adultos, luego de un ajuste en función de las diferencias en el peso corporal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**). Sin embargo, dado que no existe suficiente información clínica, la administración de Remifentanilo en este grupo no está recomendada.

Uso de Anestesia Total Intravenosa (TIVA, del inglés Total Intravenous Anaesthesia): Hay datos limitados en la experiencia en estudios clínicos de remifentanilo en TIVA en infantes (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**). Sin embargo, hay datos clínicos insuficientes para hacer recomendaciones posológicas.

Anestesia cardíaca

Administración mediante infusión manualmente controlada

Guía de dosificación para anestesia cardíaca

Indicación	Inyección en bolo (mcg/kg)	Infusión Continua (mcg/kg/min)	
		Tasa inicial	Rango
Inducción de la anestesia	No recomendada	1	-
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados:	• Isoflurano (dosis de inicio: 0,4 MAC)	1	0,003 a 4
	• Propofol (dosis de inicio: 50 mcg/kg/min)	1	0,01 a 4,3
Continuación de analgesia postoperatoria, previa a la extubación	No recomendada	1	0 a 1

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

Período de Mantenimiento de la anestesia: Después de la intubación endotraqueal, la tasa de infusión de Remifentanilo puede ser titulada de manera ascendente en incrementos de 25% a 100%, o de manera descendente en decrementos de 25% a 50%, cada 2 a 5 minutos de acuerdo a las necesidades del paciente. Dosis en bolo lento suplementarias, administradas en no menos de 30 segundos, pueden ser administradas también cada 2 a 5 minutos, según se requiera. A los pacientes cardíacos de alto riesgo, como los que poseen una pobre función ventricular o que han sido intervenidos a nivel de las válvulas cardíacas, se les debe administrar una dosis en bolo máxima de 0,5 mcg/kg. Estas recomendaciones de dosis también se aplican durante el bypass cardiopulmonar hipotérmico (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Medicación concomitante: A las dosis antes recomendadas arriba, Remifentanilo reduce significativamente la cantidad del agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por lo tanto, isoflurano y propofol deberán ser administrados como se recomienda en la tabla para evitar la excesiva profundidad de la anestesia. No hay datos disponibles sobre recomendaciones de dosis para uso simultáneo de otros hipnóticos distintos a los listados en la tabla, con Remifentanilo (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Adultos – Medicación concomitante**).

Lineamientos para el manejo post-operatorio del paciente

Continuación de Remifentanilo en el postoperatorio para proveer analgesia previa a la extubación: Se recomienda que la infusión de Remifentanilo sea mantenida a la tasa final intra-operatoria durante la transferencia de los pacientes al área de cuidados postoperatorios. Hasta la llegada a esta área, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe ser monitoreado de cerca y la tasa de infusión de Remifentanilo ajustada a los requerimientos individuales del paciente (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN - Utilización en la Unidad de Cuidados Intensivos** para mayor información sobre el manejo de los pacientes en cuidado intensivo).

Establecimiento de una analgesia alternativa previa a la discontinuación de Remifentanilo: Debido a la rápida desaparición de la acción de Remifentanilo, no quedará actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos después de la discontinuación. Previamente a la discontinuación de Remifentanilo, los pacientes deben contar con agentes sedativos y analgésicos alternativos con la suficiente antelación como para permitir que los efectos terapéuticos de los mismos se instalen. Por lo tanto, se recomienda que la elección del agente, la dosis y el tiempo de administración sean planeados, antes de retirarle el ventilador al paciente.

Guía para la discontinuación de Remifentanilo: Debido a la rápida desaparición de la acción de Remifentanilo, han sido reportados en pacientes cardíacos hipertensión, temblores y dolores inmediatamente después de la discontinuación de Remifentanilo (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Para minimizar el riesgo de ocurrencia de estos eventos, se debe establecer un tratamiento analgésico alternativo adecuado (como se describe arriba), antes de interrumpir la infusión de Remifentanilo. La tasa de infusión debe reducirse en decrementos de 25% en intervalos de al menos 10 minutos hasta que se interrumpa la infusión. Durante la retirada del equipo de ventilación la tasa de infusión de Remifentanilo no debe ser aumentada y sólo deberá ocurrir una reducción de la titulación, suplementada con analgésicos alternativos según sea necesario. Cambios hemodinámicos como hipertensión y taquicardia deben tratarse con agentes alternativos según sea apropiado.

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

Administración mediante TCI

Inducción y mantenimiento de la anestesia: Remifentanilo TCI debe ser usado en asociación con un agente hipnótico intravenoso o inhalatorio durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados (Ver la tabla ubicada en **Guía de dosificación para anestesia cardíaca**). En asociación con estos agentes, puede alcanzarse generalmente una analgesia adecuada para cirugía cardíaca en el límite superior del rango de concentraciones sanguíneas objetivo de remifentanilo usado para procedimientos quirúrgicos generales. Luego de la titulación de remifentanilo a la respuesta individual del paciente, en estudios clínicos se han usado concentraciones sanguíneas tan altas como 20 ng/ml. A las dosis recomendadas arriba, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerido para mantener anestesia. Por lo tanto, isoflurano y propofol deben ser administrados como se recomienda arriba para evitar el incremento de efectos hemodinámicos tales como hipotensión y bradicardia (Ver la Tabla y Medicación concomitante en **Anestesia cardíaca**).

Ver la **Tabla 6** para información sobre las concentraciones sanguíneas alcanzadas con la infusión controlada manualmente.

Lineamientos para discontinuación/continuación dentro del período postoperatorio inmediato: Al final de la cirugía cuando la infusión TCI se detiene o se reduce la concentración objetivo, es probable que vuelva la respiración espontánea en el intervalo de concentraciones calculadas de remifentanilo entre 1 y 2 ng/ml. Como en la infusión controlada manualmente, la analgesia postoperatoria debe establecerse antes del final de la cirugía con analgésicos de acción prolongada (Ver **Lineamientos**

para discontinuación en **Administración mediante infusión manualmente controlada en Anestesia cardíaca**.

Como hay datos insuficientes, la administración de Remifentanilo mediante TCI para el manejo de la analgesia postoperatoria no es recomendada.

Utilización en la Unidad de Cuidados Intensivos:

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

Remifentanilo ha sido estudiado en pacientes ventilados mecánicamente en la Unidad de Cuidados Intensivos en estudios clínicos bien controlados durante 3 días. Como los pacientes no fueron estudiados más allá de tres días, no se ha establecido evidencia de seguridad y eficacia para un tratamiento mayor. Debido a esto, no se aconseja la utilización de Remifentanilo por más de 3 días. Remifentanilo TCI no ha sido estudiado en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos y, por lo tanto, no se recomienda la administración de Remifentanilo TCI en estos pacientes.

En adultos, se recomienda que Remifentanilo sea iniciado con una tasa de infusión de 0,1 mcg/kg/min (6 mcg/kg/h) hasta 0,15 mcg/kg/min (9 mcg/kg/h). La tasa de infusión debe ser titulada en incrementos a razón de 0,025 mcg/kg/min (1,5 mcg/kg/h) hasta alcanzar el nivel de analgesia y sedación deseado. Se debe permitir un intervalo de al menos 5 minutos entre ajustes posológicos. Se deberá vigilar cuidadosamente el nivel de analgesia y sedación, revisarlos regularmente y ajustar la tasa de infusión de Remifentanilo apropiadamente. Si se alcanza una tasa de infusión de 0,2 mcg/kg/min (12 mcg/kg/h) y no se alcanza el nivel de sedación deseado, se recomienda iniciar la administración con un sedante apropiado (ver abajo). La dosis del agente sedante debe titularse para obtener el nivel de sedación deseado. La tasa de infusión de Remifentanilo puede ser nuevamente incrementada a razón de 0,025 mcg/kg/min (1,5 mcg/kg/h) si es necesario analgesia adicional.

La siguiente tabla resume las tasas de infusión iniciales y los intervalos posológicos típicos en pacientes individuales para la provisión de analgesia y sedación.

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

Infusión continua mcg/kg/min (mcg/kg/h)	
Tasa inicial	Intervalo
0,1 (6) a 0,15 (9)	0,006 (0,36) a 0,74 (44,4)

La administración de Remifentanilo en bolo no se recomienda en la Unidad de Cuidados Intensivos.

La utilización de Remifentanilo reduce el requerimiento de dosis de cualquier agente sedante concomitante. A continuación se detallan las dosis de inicio típicas de los agentes sedantes en caso de ser necesario:

Dosis inicial recomendada de sedantes, si es necesario

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

Para permitir la titulación separada de los respectivos agentes sedantes, los mismos no deben prepararse como una mezcla en la misma bolsa de infusión.

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

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

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

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

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

Tras la discontinuación de Remifentanilo, la cánula IV se debe limpiar o quitar para evitar una posterior administración inadvertida.

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

Pacientes pediátricos en la Unidad de Cuidados Intensivos

El uso de remifentanilo en Cuidados Intensivos en pacientes menores a 18 años de edad no está recomendado ya que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal en la Unidad de Cuidados Intensivos

No es necesario ajustar la dosis recomendada arriba en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos sometidos a tratamiento renal sustitutivo; sin embargo, la depuración del metabolito carboxílico de remifentanilo, se ve disminuida en pacientes con insuficiencia renal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Poblaciones especiales de pacientes:

Pacientes mayores de 65 años de edad:

Anestesia General: La dosis inicial de Remifentanilo administrada a pacientes mayores de 65 años de edad debe ser la mitad de la recomendada para los adultos y luego titulada de acuerdo a las necesidades individuales del paciente, dado que se ha observado una sensibilidad incrementada al efecto farmacológico de Remifentanilo en esta población de pacientes. Este ajuste de dosis se aplica para todas las fases de la anestesia, incluyendo inducción, mantenimiento y analgesia post-operatoria inmediata.

Debido a la sensibilidad incrementada de los pacientes mayores a Remifentanilo, cuando se administre Remifentanilo TCI en esta población la concentración inicial objetivo debe ser de 1,5 a 4 ng/ml con la subsecuente titulación de respuesta.

Anestesia Cardíaca: No es necesario disminuir la dosis inicial (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Anestesia Cardíaca – Guía de dosificación**).

Cuidado Intensivo: No es necesario disminuir la dosis inicial (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Utilización en la Unidad de Cuidados Intensivos**).

Pacientes obesos:

4

Para infusión controlada manualmente, se recomienda que la dosis de Remifentanilo sea reducida y basada en el peso ideal ya que la depuración y el volumen de distribución de remifentanilo están mejor correlacionados con el peso ideal que con el peso actual de este tipo de pacientes.

Con el cálculo de la masa corporal magra (MCM) usada en el modelo Minto, MCM es probable que sea subestimado en pacientes femeninos con un índice de masa corporal (IMC) mayor que 35 kg/m² y en pacientes masculinos con un IMC mayor que 40 kg/m². Para evitar la sub-dosificación en estos pacientes, remifentanilo TCI debe ser titulado cuidadosamente hasta la respuesta individual.

Insuficiencia renal:

Sobre la base de investigaciones llevadas a cabo a la fecha, no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo los pacientes en la unidad de cuidados intensivos.

Insuficiencia hepática:

Estudios llevados a cabo en un número limitado de pacientes con insuficiencia hepática, no justifican ninguna recomendación posológica especial. Sin embargo, los pacientes con severo daño hepático pueden ser ligeramente más sensibles al efecto depresor respiratorio de remifentanilo (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados y la dosis de Remifentanilo debe ser titulada de acuerdo a la necesidad individual del paciente.

Neurocirugía:

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

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

Anestesia General: Se recomienda precaución en la administración de Remifentanilo en estos pacientes, ya que los efectos hemodinámicos de los opioides potentes puede esperarse que sean más pronunciados en pacientes ASA III/IV. Por lo tanto, se recomienda reducción en la dosis inicial y la subsecuente titulación hasta el efecto. En pacientes pediátricos, hay datos insuficientes para hacer una recomendación posológica.

Para TCI, una dosis inicial objetivo de 1,5 a 4 ng/ml debe ser usada en pacientes ASA III o IV y subsecuentemente titulados hasta el efecto.

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

CONTRAINDICACIONES:

Debido a la presencia de glicina en su formulación, Remifentanilo está contraindicado para uso epidural e intratecal.

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

Remifentanilo está contraindicado como agente único para la inducción de la anestesia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

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

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a opioides de diferente clase pueden presentar una reacción de hipersensibilidad luego de la administración de Remifentanilo. Se debe tener precaución antes de administrar Remifentanilo en estos pacientes.

Desaparición rápida del efecto/Transición a la analgesia alternativa

Debido a la rápida desaparición del efecto de Remifentanilo, no quedará actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos después de discontinuar Remifentanilo. Para aquellos pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico para el cual se espera dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos antes de la discontinuación de Remifentanilo. En la Unidad de Cuidados Intensivos debe considerarse la posibilidad de

tolerancia, hiperalgesia y modificaciones hemodinámicas asociadas. Antes de discontinuar Remifentanilo, se les debe administrar a los pacientes analgésicos y sedantes alternativos. Se debe permitir el tiempo suficiente para que el analgésico de acción prolongada alcance su efecto terapéutico. La elección de analgésicos, la dosis y el momento de la administración deben ser previamente planificados y adaptados individualmente para que sean adecuados para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de cuidados postoperatorios previstos. Cuando otros agentes opioides son administrados como parte del régimen para la transición a la analgesia alternativa, el beneficio de brindar una analgesia postoperatoria adecuada siempre debe ser equilibrado contra el riesgo potencial de la depresión respiratoria con estos agentes.

Discontinuación del tratamiento

Se han informado infrecuentemente síntomas que incluyen taquicardia, hipertensión y agitación luego del cese abrupto, particularmente luego de la administración prolongada de más de 3 días. Cuando esto se ha reportado, la reintroducción y la disminución gradual de la infusión ha sido beneficiosa. El uso de Remifentanilo en pacientes ventilados mecánicamente en la unidad de cuidados intensivos no está recomendado para una duración mayor de 3 días.

Administración inadvertida

Puede quedar una cantidad suficiente de Remifentanilo en el espacio muerto de la vía endovenosa y/o cánula como para provocar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular si la vía endovenosa se lava con otras drogas o líquidos endovenosos. Esto puede ser evitado si Remifentanilo se administra por una vía IV rápida o por una vía IV exclusiva para tal fin, la cual deberá retirarse luego de la discontinuación de Remifentanilo.

Rigidez muscular – Prevención y manejo

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

La rigidez muscular inducida por remifentanilo debe ser tratada en el contexto de la condición clínica del paciente con medidas de apoyo adecuadas incluyendo soporte ventilatorio. La excesiva rigidez muscular que ocurre durante la inducción de la anestesia deberá ser tratada por la administración de un agente bloqueante neuromuscular y/o hipnóticos adicionales. La rigidez muscular que aparece durante el uso de remifentanilo como analgésico puede ser tratado suspendiendo o disminuyendo la tasa de administración de Remifentanilo. La resolución de la rigidez ocurre minutos después de suspendida la infusión de Remifentanilo. De manera alternativa puede administrarse un antagonista opioideo, sin embargo, esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico de remifentanilo.

Depresión respiratoria – Prevención y manejo

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

Efectos cardiovasculares

El riesgo de efectos cardiovasculares tales como hipotensión y bradicardia (Ver **REACCIONES ADVERSAS**), las cuales pueden conducir raramente a asístole o paro cardiaco, puede manejarse reduciendo la tasa de infusión de Remifentanilo o la dosis de los anestésicos concurrentes o utilizando líquidos IV o agentes vasopresores o anticolinérgicos según corresponda.

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

Neonatos/infantes

G

8928



No existe suficiente información clínica con respecto al uso de Remifentanilo en los recién nacidos y lactantes menores de 1 año de edad (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Anestesia General – Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**).

Abuso de drogas

Como con otros opiodeos, remifentanilo puede producir dependencia.

Interacciones:

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

Como sucede con otros opioides, Remifentanilo, tanto sea administrado por infusión controlada manualmente o TCI, disminuye la cantidad o dosis de anestésicos inhalados e intravenosos y benzodiazepinas requerida para la anestesia (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Anestesia General – Adultos, Pacientes pediátricos, y Anestesia Cardíaca**). Si las dosis de depresores del Sistema Nervioso Central administradas conjuntamente no fuesen reducidas, los pacientes pueden experimentar un incremento en la incidencia de los eventos adversos asociados con dichos agentes.

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

La administración intratecal de la formulación con glicina sin remifentanilo a perros causó agitación, dolor y disfunción e incoordinación de las extremidades posteriores. Estos efectos se cree que son secundarios al excipiente glicina. Glicina es un excipiente usado frecuentemente en productos intravenosos y este hallazgo no tiene relevancia para la administración intravenosa de Remifentanilo.

Al igual que otros agonistas opiodes, remifentanilo produce aumentos en la duración potencial de la acción (APD, del inglés action potential duration) en fibras de Purkinje aisladas de perro. Para remifentanilo, los efectos fueron observados a concentraciones de 1 mcM o mayores (las cuales son mayores a las concentraciones plasmáticas observadas en la práctica clínica). No hubo efectos a concentraciones de 0,1 mcM.

El metabolito principal remifentanilo ácido no tuvo efecto sobre APD hasta la concentración máxima testeada de 10 mcM.

Estudios de toxicidad reproductiva

Se ha demostrado que remifentanilo reduce la fertilidad en ratas macho cuando se administra diariamente por inyección intravenosa durante al menos 70 días a una dosis de 0,5 mg/kg, o aproximadamente 250 veces la dosis máxima recomendada en bolo en humanos de 2 mcg/kg. La fertilidad en ratas hembra no fue afectada a dosis de hasta 1 mg/kg cuando se administró durante al menos 15 días previo al 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 durante la gestación tardía y lactancia a dosis de hasta 5 mg/kg intravenoso no tuvo efecto significativo sobre la supervivencia, desarrollo o el desempeño reproductivo de la generación F1.

Genotoxicidad

Remifentanilo carece de actividad genotóxica *in vivo* en bacterias y en células de hígado de ratas o médula ósea de ratones. Sin embargo, una respuesta positiva fue observada *in vitro* en diferentes sistemas de células de mamíferos en presencia de un sistema de activación metabólico. Esta actividad fue observada sólo a concentraciones de más de tres veces la mayor magnitud que los niveles sanguíneos terapéuticos.

Embarazo y lactancia:

No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas. Remifentanilo debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto. Se desconoce si remifentanilo es excretado en la leche humana. Sin embargo, y dado que los análogos fentanílicos se excretan en la leche humana y como se encontró material relacionado con remifentanilo en leche de rata luego de la administración de remifentanilo, se deberá recomendarle a las madres lactantes que discontinúen la lactancia durante 24 horas luego de que se administre Remifentanilo.

GP

8928



Para un resumen de los hallazgos de toxicidad reproductiva en estudios por favor vea **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad.**

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

Efectos sobre la capacidad de manejar y operar máquinas:

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

REACCIONES ADVERSAS:

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con remifentanilo son extensiones directas de la farmacología de los agonistas mu-opioides. Estos eventos adversos resuelven en minutos luego de la discontinuación o disminución de la tasa de administración de remifentanilo. Las frecuencias a continuación son definidas como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raramente ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune:

Raramente: Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, se han reportado en pacientes tratados con remifentanilo en combinación con uno o más agentes anestésicos.

Trastornos psiquiátricos:

No conocida: Dependencia a la droga.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Rigidez de los músculos esqueléticos.

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

No conocida: Convulsiones.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Bradicardia.

Raramente: Asístole/paro cardíaco, usualmente precedido por bradicardia, se ha reportado en pacientes tratados con remifentanilo en combinación con otros agentes anestésicos.

No conocida: Bloqueo aurículo-ventricular.

Trastornos vasculares:

Muy frecuentes: Hipotensión.

Frecuentes: Hipertensión post-operatoria.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Frecuentes: Depresión respiratoria aguda, apnea.

Poco frecuentes: Hipoxia.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos.

Poco frecuentes: Constipación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Prurito.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Frecuentes: Escalofríos post-operatorios.

Poco frecuentes: Dolores post-operatorios.

No conocida: Tolerancia a la droga.

Discontinuación del tratamiento

G

Los síntomas luego de la discontinuación de remifentanilo, incluyendo taquicardia, hipertensión y agitación, se han reportado poco frecuentemente luego del cese abrupto, particularmente luego de una administración prolongada de más de tres días (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (011-4340-0866 ó www.anmat.gov.ar) y al Departamento Médico de GlaxoSmithKline Argentina S.A al 011-4725-8900.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Como sucede con todos los analgésicos opioides potentes, una sobredosificación se manifiesta como una extensión del efecto farmacológico predecible de remifentanilo. Debido a la muy corta duración de la acción de Remifentanilo, la posibilidad de efectos deletéreos debidos a una sobredosificación está limitada al período de tiempo inmediato luego de la administración del fármaco. La respuesta a la interrupción de la droga es rápida, con retorno a la línea basal dentro de los 10 minutos.

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

Se puede recurrir a la administración endovenosa de un antagonista del opiáceo tal como la naloxona como antídoto específico en adición a un soporte ventilatorio para manejar una depresión respiratoria severa. La duración de la depresión respiratoria luego de una sobredosis con Remifentanilo es poco probable que supere la duración de la acción del antagonista opioide.

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

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

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

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones

Incompatibilidades:

Remifentanilo sólo debe ser reconstituido y diluido con las soluciones de infusión recomendadas (Ver **Instrucciones para la utilización y manipulación**).

No deberá ser reconstituido, diluido o mezclado con la solución Lactato de Ringer o la combinación de Lactato de Ringer más Dextrosa al 5%.

Remifentanilo no deberá ser mezclado con propofol en la misma bolsa de infusión previo a la administración.

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

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

Precauciones especiales de disposición y otros manejos:

Remifentanilo debe ser preparado para uso intravenoso con el agregado de 2 ml ó 5 ml de solución inyectable según corresponda para obtener una solución reconstituida con una concentración de 1 mg/ml de remifentanilo. La solución reconstituida es límpida, incolora y prácticamente libre de partículas. Luego de la reconstitución, la solución debe ser inspeccionada visualmente (en tanto el envase lo permita) a fin de verificar material particulado, decoloración y daño del envase. Descartar cualquier solución donde se observen dichos defectos. Una vez reconstituida, la solución debe ser utilizada de una sola vez. Todo material no usado debe ser descartado.

La solución de Remifentanilo no debe ser administrada por infusión manualmente controlada, sin ser adicionalmente diluida hasta una concentración de entre 20 a 250 mcg/ml (la dilución

4

recomendada para adultos es de 50 mcg/ml y 20-25 mcg/ml para pacientes pediátricos de 1 año de edad en adelante).

La solución de Remifentanilo no debe ser administrada por TCI sin ser adicionalmente diluida (para TCI se recomienda una dilución de 20 a 50 mcg/ml).

La dilución depende de la capacidad técnica del dispositivo de infusión y de los requerimientos anticipados del paciente.

Una de las siguientes soluciones para inyección intravenosa debe ser usada para dilución:

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

Luego de la dilución, inspeccionar visualmente el producto para asegurarse que sea clara, incolora, prácticamente libre de partículas y el envase no esté dañado. Descartar cualquier solución en la que se observe alguno de estos defectos.

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

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

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

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho, debe descartarse de acuerdo a los requerimientos locales.

Las siguientes tablas muestran los lineamientos para las tasas **Remifentanilo** para infusión manualmente controlada:

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



8928



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

G4

Tabla 2. Tasa de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 20 mcg/ml

Tasa de infusión (mcg/kg/min)	Peso del paciente (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

Tabla 3. Tasa de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 25 mcg/ml

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

Tabla 4. Tasa de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 50 mcg/ml

Tasa de infusión (mcg/kg/min)	Peso del paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0

4

1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Tabla 5. Tasa de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 250 mcg/ml

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

La siguiente tabla provee la concentración sanguínea de remifentanilo equivalente usando una aproximación de TCI para varias tasas de infusión manualmente controladas en estado estacionario:

Tabla 6. Concentraciones sanguíneas de remifentanilo (ng/ml) estimados usando el Modelo Farmacocinético Minto (1997) en un paciente hombre de 70 kg, 170 cm y 40 años de edad para varias tasas de infusión manualmente controlada (mcg/kg/min) en estado estacionario

Tasa de infusión de Remifentanilo (mcg/kg/min)	Concentración sanguínea de remifentanilo (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

CONSERVACIÓN:

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

PRESENTACIONES:

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

4

8928



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Italia.

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

INFORMACION ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) - 4725-8900.

UK SmPC 22May2015 (V10)

Fecha de la última revisión: Disp. N°