

## Prospecto: información para el usuario

### Ultiva 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión Remifentanilo

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Ultiva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ultiva
3. Cómo usar Ultiva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ultiva
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Ultiva y para qué se utiliza

Ultiva contiene un principio activo llamado remifentanilo. Éste pertenece a un grupo de medicamentos denominado opiáceos, que se utilizan para aliviar el dolor. Ultiva difiere de otros medicamentos de su grupo por su comienzo muy rápido y muy corta duración de acción.

Ultiva se utiliza para:

- detener el dolor antes de y durante una operación
- detener el dolor durante la ventilación mecánica controlada en una Unidad de Cuidados Intensivos (para pacientes de 18 años de edad y mayores).

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ultiva

##### No use Ultiva

- si es alérgico a remifentanilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a los análogos de fentanilo (medicamentos analgésicos similares a fentanilo y que pertenecen a la clase de medicamentos conocidos como opiáceos)
- como una inyección en el canal espinal
- como único medicamento para iniciar la anestesia.

➔ Si no está seguro de si algo de lo anterior le aplica, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico antes de que le administren Ultiva.

##### Tenga especial cuidado con Ultiva si:

- si es alérgico a cualquier otro medicamento opiáceo, como la morfina o la codeína.
- si tiene problemas pulmonares (puede ser más sensible a tener dificultad para respirar)
- si es mayor de 65 años, está débil o tiene un volumen de sangre por debajo de lo normal y/o hipotensión (es más sensible a sufrir alteraciones cardiacas).

→ Si no está seguro de si algo de lo anterior le aplica, consulte con su médico o enfermero antes de que le administren Ultiva.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar remifentanilo si:

- Usted o alguien de su familia alguna vez han abusado o tenido dependencia del alcohol, los medicamentos con receta o las drogas ilegales (“adicción”).
- Es fumador.
- Alguna vez ha presentado problemas del estado de ánimo (depresión, ansiedad o trastorno de la personalidad) o le ha tratado un psiquiatra por otras enfermedades mentales.

Este medicamento contiene remifentanilo que es un opiáceo. El uso repetido de opiáceos puede hacer que el medicamento pierda eficacia (se acostumbra a su efecto). También puede causar dependencia y abuso, lo que a su vez puede provocar una sobredosis potencialmente mortal. Si le preocupa que pueda volverse dependiente de Ultiva, es importante que consulte a su médico.

Ocasionalmente se han notificado reacciones de abstinencia (p. ej., latidos cardiacos rápidos, hipertensión arterial y agitación) tras la suspensión repentina del tratamiento con este medicamento, especialmente cuando el tratamiento se administró durante más de 3 días (ver también la sección 4. Posibles efectos adversos). Si presenta estos síntomas, es posible que su médico reanude el tratamiento con el medicamento y reduzca la dosis gradualmente.

#### **Uso de Ultiva con otros medicamentos**

Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos a base de plantas y otros medicamentos adquiridos sin receta médica. En particular informe a su médico o farmacéutico si toma:

- medicamentos para el corazón o la tensión, como beta-bloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio.
- medicamentos para tratar la depresión como, por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). No se recomienda utilizar estos medicamentos al mismo tiempo que Ultiva, ya que pueden aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal.

El uso concomitante de Ultiva y medicamentos sedantes, como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, aumenta el riesgo de adormecimiento, dificultad para respirar (depresión respiratoria), coma y puede poner en riesgo la vida del paciente. Debido a esto, el uso concomitante con estos medicamentos, solo se debe considerar cuando no sean posibles otras opciones de tratamiento. El uso concomitante de opiáceos y otros fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, el dolor nervioso o la ansiedad (gabapentina y pregabalina) aumenta el riesgo de sobredosis por opiáceos y depresión respiratoria, y puede ser potencialmente mortal.

Sin embargo, si su médico le receta Ultiva junto con medicamentos sedantes, le deberá limitar la dosis y duración del tratamiento.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos sedantes que esté tomando y siga de cerca la recomendación de la dosis proporcionada por su médico. Puede ser útil para usted informar a un familiar o

amigo cercano de los signos y síntomas indicados anteriormente. Póngase en contacto con su médico cuando experimente estos síntomas.

### **Toma de Ultiva con alcohol**

Después de haber recibido Ultiva, no debe beber alcohol hasta que se haya recuperado completamente.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Su médico sopesará el beneficio para usted frente al riesgo para su bebé de recibir este medicamento mientras está embarazada.

Si recibe este medicamento durante el parto o poco antes del alumbramiento, puede afectar a la respiración de su bebé. Se les supervisará tanto a usted como a su bebé por si presentaran signos de somnolencia excesiva o dificultad para respirar.

Debe dejar de dar el pecho a su bebé durante 24 horas después de recibir este medicamento. Si se saca leche materna durante este periodo, debe desecharla y no dársela a su bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas después de haber recibido Ultiva, ya que este medicamento puede afectar a su capacidad de reacción. Su médico le indicará cuánto tiempo debe esperar antes de volver a conducir o utilizar máquinas.

### **Ultiva contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo usar Ultiva**

Nunca deberá auto-administrarse este medicamento. Este medicamento siempre será administrado por personas cualificadas para ello.

Ultiva puede administrarse:

- como una única inyección en vena
- como una perfusión continua en la vena. Esto es cuando el fármaco se administra lentamente durante un periodo de tiempo más largo.

La manera en que le administren el fármaco y la dosis que usted reciba dependerán de:

- la intervención o el tratamiento que tenga en la Unidad de Cuidados Intensivos
- cuánto dolor tenga.

La dosis varía de un paciente a otro. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con problemas de riñón y de hígado.

## Después de su operación

→ Informe a su médico o enfermero si tiene dolor. Si tiene dolor después de su intervención, le pueden dar otros analgésicos.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

**Reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia:** Estas son raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas que utilizan Ultiva). Los signos incluyen:

- erupción con ampollas y picor (*habones*)
- hinchazón de la cara o boca (*angioedema*) causando dificultad para respirar
- colapso.

**Las reacciones alérgicas graves pueden evolucionar a un choque anafiláctico potencialmente mortal;** Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), que incluyen un empeoramiento de los síntomas de la alergia, un fuerte descenso de la tensión arterial, latidos cardiacos rápidos o desmayo.

→ Si experimenta alguno de estos síntomas contacte con un médico urgentemente

### Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas**

- agarrotamiento (*rigidez muscular*) de los músculos
- tensión arterial baja (*hipotensión*)
- náuseas o vómitos.

### Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas**

- enlentecimiento del ritmo cardiaco (*bradicardia*)
- respiración superficial (*depresión respiratoria*)
- cese temporal de la respiración (*apnea*)
- picores
- tos.

### Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas**

- disminución de la cantidad de oxígeno en sangre (*hipoxia*)
- estreñimiento.

### Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas**

- enlentecimiento del ritmo cardiaco (*bradicardia*) seguido de una ausencia de latido (*asistolia/parada cardiaca*) en pacientes que reciben Ultiva con uno o más anestésicos.

### Efectos adversos de frecuencia no conocida

No pueden estimarse a partir de los datos disponibles

- necesidad física por Ultiva (*drogodependencia*) o necesidad de incrementar la dosis con el tiempo para conseguir el mismo efecto (*tolerancia al fármaco*)
- convulsiones

- tipo de ritmo cardiaco irregular (*bloqueo auriculoventricular*)
- latido cardiaco irregular (*arritmia*)
- Síndrome de abstinencia (puede manifestarse con la aparición de los siguientes efectos adversos: latido cardiaco aumentado, hipertensión arterial, sensación de agitación o inquietud, náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración)

### **Otros efectos adversos que puede sufrir después de la intervención**

#### **Efectos adversos frecuentes**

- escalofríos
- tensión arterial alta (*hipertensión*).

#### **Efectos adversos poco frecuentes**

- dolores.

#### **Efectos adversos raros**

- sentirse muy relajado o somnoliento.

➔ **Informe a su médico o enfermero** si considera grave o molesto alguno de los efectos adversos, o si advierte cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Ultiva**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Una vez reconstituido Ultiva debe ser utilizado inmediatamente. Cualquier solución diluida no utilizada debe ser desechada. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su médico o enfermera desechará cualquier medicamento que ya no necesite. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Conservar en el embalaje original con este prospecto.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Ultiva por vial**

- El principio activo es remifentanilo (hidrocloruro).
- Los demás componentes son: glicina, ácido clorhídrico\* e hidróxido de sodio\* c.s.

\* puede utilizarse para el ajuste del pH si es necesario

Después de reconstituir conforme se indica, cada ml contiene 1 mg de remifentanilo.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino, estéril, sin agentes inductores de fiebre, libre de conservantes, para concentrado para solución inyectable y para perfusión, en vial de vidrio de 3 ml.

Antes de ser administrado, el polvo deberá mezclarse con un disolvente apropiado (vea la *información destinada a médicos o profesionales del sector sanitario* para más detalle). Una vez mezclado se formará una solución clara e incolora. Cada envase contiene 5 viales.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublín 24, Irlanda  
Tel: +34 952 010 137

#### **Representante local:**

ASPEN PHARMACARE ESPAÑA, S.L.  
Avenida Diagonal, 512,  
Planta Interior 1, Oficina 4,  
Barcelona, 08006, España

#### **Responsable de la fabricación**

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.  
Strada Provinciale Asolana 90  
43056 - San Polo di Torrile - Parma  
Italia

Aspen Pharma Ireland Limited  
3016 Lake Drive Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Irlanda

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A.  
Via Fosse Ardeatine, 2  
20050 Liscate (MI)  
Italia

**Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:**

**Ultiva:** Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Portugal y España.

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** 11/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>

-----  
Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Para la información detallada por favor refiérase a la Ficha Técnica de Ultiva.

### **Posología y método de la administración**

**Ultiva sólo debe ser administrado en unas instalaciones completamente equipadas para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas específicamente formadas en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y manejo de los efectos adversos esperados de los opiáceos potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardíaca. Dicha formación debe incluir la instauración y el mantenimiento de una vía respiratoria permeable y la ventilación asistida.**

La perfusión continua de Ultiva se practicará mediante un dispositivo de perfusión calibrado al interior de una vía de administración intravenosa rápida o por una vía para administración intravenosa al efecto. Esta vía de administración en perfusión deberá conectarse con o estar cerca de la cánula venosa, así como cebarse, para minimizar el potencial espacio muerto (para mayor información ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* y la sección 6.6 de la Ficha Técnica, incluyendo tablas con ejemplos de velocidades de perfusión por peso corporal para ayudar en el ajuste de la dosis de Ultiva en función de la anestesia requerida por el paciente).

Ultiva también puede administrarse mediante perfusión controlada en función de una concentración plasmática objetivo (target-controlled infusion - TCI) mediante un dispositivo de perfusión autorizado que incorpore el modelo farmacocinético Minto con covarianzas en función de la edad y de la masa corporal no grasa (LBM) (*Anesthesiology* 1997; 86: 10 – 23).

Se debe tener cuidado de que no haya una obstrucción o desconexión de las vías de administración en perfusión y de limpiarlas adecuadamente para eliminar la cantidad residual de Ultiva que quedara tras la utilización (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Ultiva se administra únicamente por vía intravenosa, no debiéndose administrar mediante inyección epidural o intratecal (ver *Contraindicaciones*).

### **Dilución**

Ultiva puede diluirse de nuevo, después de su reconstitución. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de su administración ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

En el caso de perfusiones controladas manualmente se recomienda diluir Ultiva hasta obtener concentraciones de 20 a 250 microgramos/ml (50 microgramos/ml es la dilución recomendada para adultos y de 20 a 25 microgramos/ml para población pediátrica de un año de edad y mayores).

La dilución de Ultiva recomendada en el caso de TCI es de 20 a 50 microgramos/ml.

### **Anestesia general**

La administración de Ultiva debe individualizarse en base a la respuesta del paciente.

### **Adultos**



### Administración mediante perfusión controlada manualmente

La Tabla 1 resume las velocidades de inyección/perfusión iniciales y el intervalo de dosis:

Tabla 1. Guía para la posología en adultos

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

Cuando la inyección de Ultiva sea en bolo lenta, la administración no se realizará en menos de 30 segundos.

A las dosis anteriormente recomendadas, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de hipnótico requerida para el mantenimiento de la anestesia. Por consiguiente, la administración de isoflurano y propofol se realizará tal como se recomendó anteriormente a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver *Medicación concomitante* de esta sección).

No se dispone de datos sobre posología recomendada en el uso simultáneo de otros hipnóticos distintos a los indicados en la tabla con remifentanilo.

**Inducción de la anestesia:** Ultiva deberá administrarse con la dosis estándar de un fármaco hipnótico tal como propofol, tiopental o isoflurano, para la inducción de la anestesia. Ultiva puede administrarse a una velocidad de perfusión 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 cuando han transcurrido más de 8 a 10 minutos del comienzo de la perfusión de Ultiva, no resulta entonces necesaria la inyección en bolo.

**Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados:** Tras la intubación endotraqueal, deberá reducirse la velocidad de perfusión de Ultiva, de acuerdo con la técnica anestésica, tal como indica la Tabla 1. Debido al rápido comienzo y corta duración de acción de Ultiva, 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 opioides  $\mu$ . En respuesta a la anestesia superficial, pueden administrarse cada 2 a 5 minutos inyecciones en bolo lentas complementarias.

**Anestesia en pacientes anestesiados que respiran espontáneamente con una vía aérea asegurada (por ej. anestesia con máscara laríngea):** Es posible que aparezca depresión respiratoria en pacientes bajo anestesia

con respiración espontánea con una vía aérea asegurada. Es necesaria una atención especial para ajustar la dosis en función de los requerimientos del paciente, pudiendo necesitarse ventilación de soporte. La velocidad de perfusión inicial recomendada para la analgesia suplementaria en pacientes bajo anestesia con respiración espontánea es de 0,04 microgramos/kg/min ajustándola hasta alcanzar el efecto. Se han estudiado una serie de velocidades de perfusión desde 0,025 a 0,1 microgramos/kg/min.

No se recomienda la administración en bolo en pacientes bajo anestesia con respiración espontánea.

Ultiva no debe ser utilizado como analgésico en intervenciones en las que los pacientes permanecen conscientes o no reciben un soporte de la vía aérea durante la intervención.

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

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

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato: Debido a la muy rápida neutralización de acción de Ultiva, en 5 a 10 minutos no habrá actividad opioidea 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 Ultiva. 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.

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 Ultiva para mantener la analgesia durante el periodo postoperatorio inmediato, hasta que el analgésico de duración más prolongada haya alcanzado su máximo efecto.

En el apartado Uso en Unidades de Cuidados Intensivos de esta sección se proporcionan instrucciones 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 perfusión de Ultiva deberá reducirse inicialmente a 0,1 microgramos/kg/min. La velocidad de perfusión puede, entonces, aumentar o disminuir en no más de 0,025 microgramos/kg/min cada 5 minutos, hasta equilibrar el nivel de analgesia y la frecuencia respiratoria del paciente. Ultiva se utilizará solamente en un centro 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 los opiáceos potentes.

No se recomienda practicar inyecciones en bolo de Ultiva para tratamiento del dolor durante el postoperatorio en pacientes con respiración espontánea.

### ***Administración mediante perfusión controlada hacia un objetivo (TCI)***

Inducción y mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados: Ultiva 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 1). En asociación con estos agentes se puede alcanzar una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia y generalmente se puede realizar la intervención quirúrgica con concentraciones de remifentanilo en sangre de 3 a 8 nanogramos/ml. El ajuste de la dosis de Ultiva debe realizarse en función de la respuesta individual de cada paciente. En el caso de cirugía de zonas particularmente estimuladas se pueden necesitar concentraciones sanguíneas de hasta 15 nanogramos/ml.

El remifentanilo, administrado a las dosis indicadas 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 como hipotensión y bradicardia (ver Tabla 1 y la información referente a la *Medicación concomitante* de esta sección).

En la Tabla 11 de la sección 6.6. de la Ficha Técnica se proporciona información sobre las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas con la perfusión controlada manualmente.

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la utilización de Ultiva mediante TCI para la anestesia con ventilación espontánea.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato: al final de la intervención quirúrgica, cuando se para la perfusión mediante TCI o se reduce la concentración alcanzada, es probable que aparezca respiración espontánea en el intervalo de concentraciones de remifentanilo de 1 a 2 nanogramos/ml. Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia postoperatoria con analgésicos de más larga duración antes del final de la intervención quirúrgica (ver las recomendaciones para la interrupción en el caso de administración por perfusión controlada manualmente en esta sección).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la utilización de Ultiva mediante TCI para la analgesia postoperatoria.

### ***Población pediátrica (de 1 a 12 años)***

No se ha estudiado en detalle la administración concomitante de Ultiva con un agente anestésico intravenoso inductor de la anestesia y por tanto, no se recomienda su uso. No se ha estudiado Ultiva TCI en población pediátrica y por lo tanto, no se recomienda la administración de Ultiva mediante TCI en estos pacientes. Se recomiendan las siguientes dosis de Ultiva para el mantenimiento de la anestesia:

Tabla 2. Pautas posológicas para población pediátrica (de 1-12 años)

AGENTE ANESTÉSICO CONCOMITANTE*	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de mantenimiento habitual
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 inicial 0,5 CAM)	1	0,25	0,06 a 0,9
------------------------------------	---	------	------------

\*administrado de forma concomitante con óxido nitroso/oxígeno en una proporción 2:1

Cuando la inyección de Ultiva sea en bolo, la administración deberá realizarse durante no menos de 30 segundos. El proceso quirúrgico no debiera comenzar hasta, al menos, 5 minutos después del inicio de la perfusión de Ultiva, en el caso que no se administre simultáneamente una dosis en bolo. Para la administración única de óxido nitroso (70 %) con Ultiva, 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 apropiada. Los pacientes pediátricos deben ser vigilados, ajustándose la dosis en función de la profundidad de la analgesia considerada apropiada para cada intervención quirúrgica.

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

#### Recomendaciones para el manejo de pacientes en el periodo postoperatorio inmediato

**Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de Ultiva:** Debido a la muy rápida neutralización de acción de Ultiva, no quedará actividad opioidea residual en los 5-10 minutos siguientes a 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 Ultiva. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección, dosis y tiempo de administración del agente(s) deberán estar 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 especiales de empleo*).

#### **Recién nacidos/lactantes (con menos de 1 año de edad)**

Existe una experiencia limitada en ensayos clínicos con remifentanilo en recién nacidos y lactantes (niños menores de 1 año; ver sección 5.1 de la Ficha Técnica). El perfil farmacocinético de remifentanilo en recién nacidos/lactantes (con menos de 1 año de edad) es comparable al observado en adultos tras las correspondientes correcciones en cuanto a diferencias de peso corporal (ver sección 5.2. de la Ficha Técnica). Sin embargo, como no se dispone de datos clínicos suficientes, no se recomienda la administración de Ultiva en este grupo de edad.

Uso en Anestesia Total Intravenosa (ATIV): existe experiencia limitada en ensayos clínicos con remifentanilo en anestesia total intravenosa en los lactantes (ver sección 5.1 de la Ficha Técnica), sin embargo, no se dispone de datos clínicos suficientes para hacer recomendaciones de dosis.

#### **Anestesia cardiaca**

Administración mediante perfusión controlada manualmente

Tabla 3. Pautas posológicas para anestesia cardiaca

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de perfusión habitual
Intubación	No recomendada	1	--
Mantenimiento de anestesia			
• 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

Periodo de inducción de la anestesia: Tras la administración del hipnótico para conseguir la pérdida de consciencia, Ultiva debe administrarse con una velocidad de perfusión inicial de 1 microgramo/kg/min. En pacientes sometidos a cirugía cardiaca no se recomienda el uso de inyecciones en bolo de Ultiva durante la inducción. La intubación endotraqueal no se debe producir hasta transcurridos, al menos, 5 minutos del inicio de la perfusión.

Periodo de mantenimiento de la anestesia: Tras la intubación endotraqueal se debe ajustar la velocidad de perfusión de Ultiva de acuerdo con las necesidades del paciente. En caso necesario se pueden administrar también dosis suplementarias en bolo lento. A los pacientes cardiacos de alto riesgo, como los que presentan una pobre función ventricular o los que van a someterse a cirugía valvular, se les debe administrar una dosis en bolo máxima de 0,5 microgramos/kg. Estas recomendaciones posológicas son también aplicables durante la anastomosis "bypass" cardiopulmonar hipotérmica (ver sección 5.2 de la Ficha Técnica).

Medicación concomitante: A las dosis anteriormente recomendadas, remifentanilo reduce de manera significativa la cantidad de fármaco hipnótico necesario para mantener la anestesia. Por tanto, isoflurano y propofol deben administrarse a las dosis anteriormente recomendadas a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia. No se dispone de datos para poder realizar recomendaciones posológicas acerca del uso simultáneo de remifentanilo y otros fármacos hipnóticos distintos a los indicados en la tabla (ver - *Adultos - Medicación concomitante* de esta sección).

Recomendaciones para el manejo postoperatorio de los pacientes

Continuación de la administración de Ultiva en el postoperatorio para conseguir analgesia previa a la extubación: Se recomienda que la perfusión de Ultiva se mantenga a la velocidad intraoperatoria final durante la transferencia de los pacientes a la zona de cuidados postoperatorios. Tras la llegada a dicha zona, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe ser vigilado atentamente y la velocidad de perfusión de

Ultiva deberá ajustarse según los requerimientos del paciente (ver el apartado *Uso en Unidades de Cuidados Intensivos* de esta sección para mayor información sobre el manejo de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos).

Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de Ultiva: Debido a la muy rápida neutralización de acción de Ultiva, no quedará actividad opioidea residual alguna en los 5 a 10 minutos siguientes a la interrupción de la administración. Previo a la interrupción de Ultiva, 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 destetar al paciente del ventilador.

Recomendaciones para la interrupción de Ultiva: Debido a la muy rápida neutralización de acción de Ultiva, se han comunicado casos de hipertensión, temblores y dolor en pacientes tras cirugía cardíaca inmediatamente después de la interrupción de Ultiva (ver sección 4 *Posibles efectos adversos* del prospecto). 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 perfusión de Ultiva. La velocidad de perfusión deberá reducirse en cantidades del orden del 25%, a intervalos de al menos 10 minutos, hasta que se interrumpa la perfusión de Ultiva.

Durante el destete del ventilador no se debe incrementar la perfusión de Ultiva, produciéndose únicamente ajustes a la baja, complementados si fuera necesario con la administración de analgésicos alternativos. Cambios hemodinámicos tales como hipertensión y taquicardia deberán tratarse, cuando se precise, con agentes alternativos.

Cuando se administren otros agentes opiáceos como parte del régimen de transición a una analgesia alternativa, el paciente deberá ser cuidadosamente vigilado. Se deberá evaluar el beneficio de conseguir una adecuada analgesia postoperatoria, frente al potencial riesgo de depresión respiratoria debida a estos fármacos.

#### Administración mediante perfusión controlada hacia un objetivo (TCI)

Inducción y mantenimiento de la anestesia: Ultiva 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 3). En asociación con estos agentes, generalmente se alcanza un nivel de analgesia adecuado para cirugía cardíaca en el límite superior del intervalo de las concentraciones sanguíneas de remifentanilo propuestas 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, se debe administrar isoflurano y propofol tal y como se indica anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver Tabla 3 y *Medicación concomitante* de esta sección).

En la Tabla 11 de la sección 6.6. de la Ficha Técnica se proporcionan las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas mediante infusiones controladas manualmente para información.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato: al final de la intervención, cuando se cesa la perfusión mediante TCI o se reduce la concentración alcanzada, es probable

que aparezca respiración espontánea en el intervalo de concentraciones de remifentanilo de en torno a 2 nanogramos/ml. Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia postoperatoria con analgésicos de más larga duración antes del final de la intervención (ver las recomendaciones para la interrupción en el caso de administración por perfusión controlada manualmente en esta sección).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la utilización de Ultiva mediante TCI para la analgesia postoperatoria.

#### *Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)*

No hay datos suficientes para hacer una recomendación posológica para el uso durante la cirugía cardíaca.

### **Uso en Unidades de Cuidados Intensivos**

#### ***Adultos***

Ultiva se puede utilizar 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.

La eficacia y seguridad de Ultiva en pacientes de Cuidados Intensivos con ventilación mecánica ha sido establecida en ensayos clínicos perfectamente controlados de hasta tres días de duración (ver *Pacientes con insuficiencia renal en Unidades de Cuidados Intensivos* en esta sección y la sección 5.2 de la Ficha Técnica). Por lo tanto, no se recomienda utilizar Ultiva durante más de 3 días de tratamiento.

No se ha estudiado la utilización de Ultiva mediante TCI en pacientes de Cuidados Intensivos, por lo que no se recomienda la administración de Ultiva mediante TCI en estos pacientes.

En adultos, se recomienda que la administración de Ultiva se inicie a una velocidad de perfusión de 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h) a 0,15 microgramos/kg/min (9 microgramos/kg/h). La velocidad de perfusión 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. Se debe evaluar regularmente al paciente y ajustar la velocidad de perfusión de Ultiva en función de las necesidades. Si se alcanza una velocidad de perfusión de 0,2 microgramos/kg/min (12 microgramos/kg/h), y se requiere sedación, se recomienda que se inicie la administración con un fármaco sedante adecuado (véase la información incluida a continuación). La dosis de sedante debe ajustarse de forma que se obtenga el nivel de sedación deseado. Se pueden realizar incrementos adicionales, del orden de 0,025 microgramos/kg/min (1,5 microgramos/kg/h), en la velocidad de perfusión de Ultiva, en caso que se requiera una analgesia adicional.

La Tabla 4 resume las velocidades de perfusión iniciales y los intervalos de dosis habituales para proporcionar analgesia a los pacientes.

Tabla 4 Pautas posológicas de Ultiva en las Unidades de Cuidados Intensivos

PERFUSIÓN CONTINUA
--------------------

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

En Cuidados Intensivos no se recomienda la administración de Ultiva en bolo.

El empleo de Ultiva reducirá la dosis necesaria de cualquier fármaco sedante administrado conjuntamente. En la Tabla 5 se proporcionan las dosis iniciales habituales para fármacos sedantes, en caso de requerirse su administración.

Tabla 5 Dosis inicial recomendada para fármacos sedantes, en caso de ser necesaria:

Fármacos sedantes	En bolo (mg/kg)	Perfusión (mg/kg/h)
Propofol	Hasta 0,5	0,5
Midazolam	Hasta 0,03	0,03

Para permitir el ajuste por separado de las dosis de los diferentes fármacos, los sedantes no se deben preparar como una mezcla en la misma bolsa de perfusión.

Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos de estimulación: Puede ser necesario incrementar la velocidad de perfusión existente de Ultiva a fin de proporcionar una cobertura analgésica adicional a pacientes ventilados que estén siendo sometidos a procesos de estimulación y/o dolorosos tales como aspiración endotraqueal, curas y fisioterapia. Se recomienda que, durante al menos 5 minutos antes de iniciar el procedimiento de estimulación, se mantenga una velocidad de perfusión de Ultiva de al menos 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h). Se puede ajustar la dosis con posterioridad, cada 2 a 5 minutos, en cantidades del orden del 25% al 50%, anticipándose a, o como respuesta a, requerimientos de una analgesia adicional. Durante los procesos de estimulación se ha empleado una velocidad de perfusión media de 0,25 microgramos/kg/min (15 microgramos/kg/h), y como máximo 0,74 microgramos/kg/min (45 microgramos/kg/h) para proporcionar anestesia adicional.

Establecimiento de una analgesia alternativa antes de la interrupción de Ultiva: Debido a la muy rápida neutralización de acción de Ultiva, no quedará actividad opioidea residual transcurridos 5 a 10 minutos del cese de la administración del fármaco independientemente de la duración de la perfusión. Se debe tener en cuenta que después de la administración de Ultiva, existe la posibilidad de que aparezca tolerancia e hiperalgesia. Por lo tanto, antes de interrumpir la administración de Ultiva, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos asociados. Estos fármacos deben administrarse con suficiente tiempo para permitir el establecimiento de los efectos terapéuticos de dichos fármacos. Entre las opciones analgésicas existentes se encuentran fármacos analgésicos de acción prolongada de administración oral, intravenosa o regional, controlados por los enfermeros o los pacientes. Estas técnicas debieran siempre ajustarse a las necesidades individuales de los pacientes, a medida que se reduzca la perfusión de Ultiva. Se recomienda que la elección, dosis y momento de la administración del fármaco(s) se planifiquen antes de interrumpir la administración de Ultiva.

Existe la posibilidad de que se desarrolle tolerancia con el tiempo durante la administración prolongada de agonistas de los receptores  $\mu$ -opioideos.



**Recomendaciones para la extubación e interrupción de la administración de Ultiva:** Con el fin de asegurar una salida paulatina del régimen posológico con Ultiva, se recomienda que la velocidad de perfusión de Ultiva 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 perfusión deberá reducirse en cantidades del 25 %, a intervalos de al menos 10 minutos, hasta cesar la perfusión. Durante la retirada del ventilador, no se debe incrementar la perfusión de Ultiva y sólo pueden producirse descensos a la baja de la dosis, completándose si fuera necesario con analgésicos alternativos.

Tras la interrupción de la administración de Ultiva, la cánula IV se debe enjuagar o bien retirarse a fin de evitar una posterior administración inadvertida del fármaco.

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

#### ***Pacientes pediátricos en Unidades de Cuidados Intensivos***

No se dispone de datos sobre el uso en población pediátrica.

#### ***Pacientes con insuficiencia renal en Unidades de Cuidados Intensivos***

No es necesario realizar ajustes a las dosis recomendadas anteriormente, al administrar Ultiva a pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos que se encuentran sometidos a diálisis, sin embargo, el aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducido en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2 de la Ficha Técnica).

#### **Poblaciones especiales**

##### ***Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)***

**Anestesia general:** La dosis inicial de partida de remifentanilo administrada a pacientes de más de 65 años deberá ser la mitad de la recomendada para adultos y, posteriormente, se dosificará 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 Ultiva, la concentración inicial a alcanzar cuando se les administra Ultiva mediante TCI a esta población debe ser de 1,5 a 4 nanogramos/ml y posterior titulación en función de la respuesta.

**Anestesia cardiaca:** No se precisa una reducción en la dosis inicial (ver sección de *Anestesia cardiaca*).

**Cuidados Intensivos:** No se precisa una reducción en la dosis inicial (ver *Uso en Unidades de Cuidados Intensivos* en esta sección).

### ***Pacientes obesos***

Se recomienda que la posología de Ultiva administrada mediante perfusión controlada manualmente en pacientes obesos se reduzca y se base en el peso corporal ideal, ya que el aclaramiento 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/m<sup>2</sup> y en pacientes masculinos con un IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>. Para evitar una infradosificación en estos pacientes se recomienda titular cuidadosamente el remifentanilo administrado mediante 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 especiales de empleo*). Estos pacientes serán estrechamente vigilados y la dosis de remifentanilo se graduará 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 posológicas 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, se guardará la debida precaución cuando se administre Ultiva a estos pacientes. Se recomienda, por consiguiente, que se reduzca la dosis inicial y que se efectúe el ajuste posterior. No hay datos suficientes en población pediátrica para establecer recomendaciones posológicas.

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

Anestesia cardiaca: No se requiere una reducción en la dosis inicial (ver sección de *Anestesia cardiaca*).

## **Contraindicaciones**

Como en la composición de Ultiva hay glicina, está contraindicada la administración de Ultiva mediante inyección epidural e intratecal (ver sección 5.3 de la Ficha Técnica).

Ultiva está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a otros análogos de fentanilo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1 de la Ficha Técnica.

Está contraindicada la utilización de Ultiva como único medicamento para la inducción en anestesia.

## **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Ultiva se administrará únicamente en un centro bien equipado para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas específicamente formadas en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y manejo de las reacciones adversas esperadas de los opiáceos potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardiaca. Tal formación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea y de ventilación asistida. No se recomienda la utilización de Ultiva en pacientes con ventilación mecánica ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos en tratamientos de duración superior a 3 días.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a otra clase diferente de opiáceos, pueden presentar una reacción de hipersensibilidad tras la administración de Ultiva. Se debe tener precaución antes de usar Ultiva en estos pacientes (ver *Contraindicaciones*).

### RÁPIDA NEUTRALIZACIÓN DE LA ACCIÓN/TRANSICIÓN A ANALGESIA ALTERNATIVA

Debido a la muy rápida neutralización de acción de Ultiva, no quedará actividad opioidea residual en los 5-10 minutos siguientes a la interrupción de la administración de Ultiva. 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 Ultiva. Cuando se utilice en Unidades de Cuidados Intensivos se debe tener en cuenta la posibilidad de que aparezca tolerancia, hiperalgesia y cambios hemodinámicos asociados. Antes de interrumpir el tratamiento con Ultiva se deben administrar sustancias sedantes y analgésicas alternativas a los pacientes. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección, dosis y tiempo de administración del agente(s) deberán estar planeados previamente y ajustados individualmente para que sean adecuados tanto para el proceso quirúrgico al que será sometido el paciente como al nivel de cuidados postoperatorios previstos. Cuando se administren otros agentes opiáceos como parte del régimen de transición a la analgesia alternativa, se deberá evaluar el beneficio de aportar una analgesia adecuada postoperatoria frente al potencial riesgo de depresión respiratoria debida a estos fármacos.

### Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados

El uso concomitante de Ultiva y medicamentos sedantes, como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos, se debe reservar para pacientes sin opción a tratamientos alternativos. Si se toma la decisión de prescribir Ultiva concomitantemente con éstos medicamentos, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*)

#### Interrupción del tratamiento y síndrome de abstinencia

La administración repetida a intervalos cortos durante períodos prolongados puede dar lugar al desarrollo del síndrome de abstinencia tras la interrupción del tratamiento. Tras la retirada del tratamiento de remifentanilo se ha informado con poca frecuencia de síntomas como taquicardia, hipertensión y agitación, particularmente tras su retirada abrupta después de una administración prolongada de más de 3 días. Cuando aparecen, la reintroducción y disminución paulatina de la perfusión han sido beneficiosas. No se recomienda el uso de Ultiva en pacientes con cuidados intensivos con ventilación mecánica para un tratamiento que dure más de 3 días.

#### 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 deberá tratarse administrando 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 perfusión 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 perfusión o interrumpiendo temporalmente la perfusión. 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 de que se alcance un estado de consciencia total y una ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente salga del área de recuperación.

#### Efectos cardiovasculares

El riesgo de aparición de efectos cardiovasculares tales como hipotensión y bradicardia, que muy raramente conducen a asistolia/parada cardiaca (ver sección 4 del prospecto e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*) puede reducirse enlenteciendo la velocidad de perfusión de Ultiva o las dosis de anestésicos administrados concurrentemente, o mediante administración por vía intravenosa de fluidos, fármacos vasopresores o anticolinérgicos, a conveniencia.

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

### Administración inadvertida

En el espacio muerto de la vía para la administración intravenosa y/o en la cánula puede haber suficiente cantidad de Ultiva 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 Ultiva en una vía para administración intravenosa rápida o mediante una vía para administración intravenosa al efecto, que se retirase cuando se interrumpiera la administración de Ultiva.

### Recién nacidos/lactantes

Se dispone de datos limitados acerca del uso en recién nacidos/lactantes con menos de 1 año de edad (ver *Posología y método de la administración - Recién nacidos/lactantes (con menos de 1 año de edad)* y sección 5.1 de la Ficha Técnica).

### Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

La administración repetida de opioides puede inducir tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO). El abuso o uso indebido intencionado de opioides puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

### Ultiva contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 perfusión 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 y método de la administración*). 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.

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados: el uso concomitante de opiáceos con medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido a la suma del efecto depresor del SNC. La dosis y la duración del tratamiento concomitante de Ultiva con estos medicamentos deben ser limitadas (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). El uso concomitante de opiáceos y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) aumenta al riesgo de sobredosis por opiáceos, depresión respiratoria y muerte.

La administración concomitante de remifentanilo con un fármaco serotoninérgico como, por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) puede aumentar el riesgo de una enfermedad potencialmente mortal denominada síndrome serotoninérgico. Se debe tener precaución al administrar IMAO de forma concomitante. Se debe interrumpir el tratamiento con IMAO irreversibles al menos 2 semanas antes de utilizar remifentanilo.

Los efectos cardiovasculares de Ultiva (hipotensión y bradicardia – ver sección 4 del prospecto y *Advertencias y precauciones especiales de empleo*) pueden estar exacerbados en pacientes que reciban tratamiento concomitante con fármacos depresores del sistema cardiaco, tales como beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio.

Tras recibir Ultiva, se recomienda evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

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

### Lactancia

Se desconoce si remifentanilo se excreta en leche materna. No obstante, como los análogos de fentanilo se excretan en leche materna 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 dar el pecho durante las 24 horas siguientes a la administración de remifentanilo.

### Parto y alumbramiento

No se dispone de un número de datos suficiente para recomendar el uso de remifentanilo durante un parto o cesárea. Se sabe que remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos de fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño. Si, pese a todo, se acaba administrando remifentanilo, se debe controlar al paciente y recién nacido por si presentaran signos de sedación excesiva o depresión respiratoria (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

## **Sobredosis**

Como con todos los potentes analgésicos opiáceos, una sobredosis se manifestaría por un incremento de las acciones farmacológicamente previsibles de remifentanilo. Debido a la muy corta duración de acción de Ultiva, el potencial de aparición de efectos perjudiciales debidos a una sobredosis está limitado al periodo de tiempo inmediato siguiente a la administración. La respuesta a la interrupción de la administración del fármaco es rápida, regresándose al estado inicial a los 10 minutos.

En caso de sobredosis o de sospecha de sobredosis, realizar lo siguiente: interrumpir la administración de Ultiva, 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 Ultiva sea más prolongada que la acción del antagonista opiáceo.

### **Incompatibilidades**

Ultiva sólo debe reconstituirse y diluirse con aquellas soluciones para perfusión recomendadas (ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Ultiva no debe reconstituirse, diluirse o mezclarse con solución inyectable Ringer lactato o con solución inyectable Ringer lactato y glucosa al 5 %.

No debe mezclarse Ultiva con propofol en la misma bolsa de perfusión antes de la administración.

No se recomienda administrar Ultiva dentro de la misma vía de administración intravenosa de sangre/suero/plasma, ya que la presencia de esterases inespecíficas en productos sanguíneos puede conducir a la hidrólisis de remifentanilo dando lugar a su metabolito inactivo.

Ultiva no debe mezclarse con otros medicamentos antes de la administración.

### **Periodo de validez**

Viales:

Viales de 1 mg: 18 meses

Viales de 2 mg: 2 años

Viales de 5 mg: 3 años

### **Solución reconstituida:**

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento de la solución reconstituida previa a la utilización, son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **Solución diluida:**

Todas las soluciones diluidas de Ultiva solución inyectable y perfusión deben usarse inmediatamente. Cualquier solución diluida no utilizada se debe desechar.

### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Para preparar la administración de Ultiva por vía intravenosa, se añadirán a conveniencia 1, 2 ó 5 ml del diluyente, a fin de obtener una solución reconstituida con una concentración de 1 mg/ml de remifentanilo. La solución reconstituida es transparente, incolora y prácticamente está libre de partículas. Tras la reconstitución, inspeccionar visualmente el producto (si el recipiente lo permite) para ver si hay partículas, si presenta alteraciones del color o si el recipiente está dañado. Desechar cualquier solución donde se observen tales defectos. El producto reconstituido es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Ultiva no deberá administrarse mediante perfusión controlada manualmente sin diluirse posteriormente hasta obtener concentraciones de 20 a 250 microgramos/ml (50 microgramos/ml es la dilución recomendada en adultos y 20 a 25 microgramos/ml en niños con 1 o más años de edad).

Ultiva no deberá administrarse mediante TCI sin diluirse previamente (20 a 50 microgramos/ml es la dilución recomendada para la administración mediante TCI).

La dilución depende de la capacidad técnica del dispositivo para perfusión y de los requerimientos previstos del paciente.

La dilución debe realizarse con alguno de los siguientes fluidos para administración intravenosa:

- Agua para preparaciones inyectables
- Solución inyectable de glucosa al 5 %
- Solución inyectable de glucosa al 5 % y cloruro de sodio al 0,9 %
- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %
- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,45 %.

Tras la dilución, inspeccionar visualmente el producto para asegurarse de que es transparente, incoloro, está prácticamente libre de partículas y que el recipiente no está dañado. Desechar cualquier solución donde se observen tales defectos.

Ultiva resulta compatible con los siguientes fluidos para administración intravenosa cuando se administra en catéter intravenoso de:

- Solución inyectable Ringer lactato
- Solución inyectable Ringer lactato y glucosa al 5 %

Ultiva ha mostrado ser compatible con propofol cuando se administra en un catéter intravenoso.