



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-73438622-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-73438622-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FRESENIUS KABI S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada REMIFENTANILO KABI / REMIFENTANILO (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, REMIFENTANILO (COMO CLORHIDRATO) 5 mg; aprobado por Certificado N° 53.216.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma FRESENIUS KABI S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REMIFENTANILO KABI / REMIFENTANILO (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y

concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, REMIFENTANILO (COMO CLORHIDRATO) 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-110970508-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.216, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-73438622-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.08 10:15:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.08 10:15:45 -03:00

Proyecto de Prospecto

REMIFENTANILO KABI REMIFENTANILO 5 mg

Polvo liofilizado para inyectable de administración I.V.

Industria Argentina
Venta bajo Receta y Decreto (Est. 1)

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de REMIFENTANILO KABI 5 mg contiene:

Remifentanilo (como Clorhidrato) 5,0 mg

Excipientes: Glicina, Ácido Clorhídrico diluido c. s. para ajustar pH

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anestésico opioide.

INDICACIONES

Remifentanilo Kabi está indicado como analgésico para ser utilizado durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general.

Remifentanilo Kabi está indicado para proporcionar analgesia en pacientes de 18 años de edad y mayores en cuidados intensivos con ventilación mecánica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Código ATC N01AH06: anestésicos opioides.

Remifentanilo es un agonista selectivo de los receptores opioides μ , de acción rápida y corta. Los antagonistas narcóticos, tales como naloxona, antagonizan la actividad del remifentanilo en el receptor μ opioide.

- FARMACOCINÉTICA

Eliminación

Luego de la administración de las dosis recomendadas de remifentanilo, la semivida efectiva es de 3-10 minutos. El aclaramiento medio de remifentanilo en jóvenes adultos sanos es de 40 ml/min/kg, el volumen de distribución en el compartimento central es de 100 ml/kg y el volumen de distribución en estado de equilibrio es de 350 ml/kg.

Absorción

Los valores de la concentración de remifentanilo en sangre son proporcionales a la dosis administrada a lo largo del intervalo de dosis recomendado. Por cada aumento en la velocidad de infusión de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la concentración en sangre de remifentanilo aumenta 2,5 ng/ml. Remifentanilo se une en un 70 % aproximadamente a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Remifentanilo es un opioide metabolizado por esterasas, susceptible de ser metabolizado por esterasas tisulares y sanguíneas inespecíficas. El metabolismo de remifentanilo da lugar a la formación de un metabolito ácido carboxílico (1/4600 veces la potencia de remifentanilo). Estudios realizados en humanos indican que toda la actividad farmacológica está relacionada con el compuesto de partida. La actividad de este metabolito carece de importancia clínica. La semivida del metabolito en adultos sanos es de 2 horas. Aproximadamente el 95% del remifentanilo se recupera en la orina en forma de metabolito ácido carboxílico en

pacientes con función renal normal dentro de las 7-10 horas. Remifentanilo no es un sustrato para la colinesterasa plasmática.

-Anestesia cardiaca

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

-Insuficiencia renal

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

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

El aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducido en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y que presenten insuficiencia renal moderada/grave, la concentración del metabolito ácido carboxílico puede superar, en algunos pacientes, las 250 veces el nivel de remifentanilo en el estado de equilibrio. Los datos clínicos disponibles demuestran que la acumulación del metabolito no provoca, en estos pacientes, efectos μ -opioides clínicamente relevantes, incluso tras la administración de perfusiones de remifentanilo de hasta 3 días. Los datos disponibles hasta ahora sobre la seguridad y el perfil farmacocinético del metabolito tras administrar perfusiones de remifentanilo durante más de 3 días son insuficientes.

No existe evidencia de que remifentanilo se extraiga durante la terapia de reemplazo renal. El metabolito ácido carboxílico se extrae durante la hemodiálisis en al menos un 30%.

-Insuficiencia hepática

La farmacocinética de remifentanilo permanece inalterada en pacientes con insuficiencia hepática grave en espera de un trasplante hepático o durante la fase anhepática de una intervención de trasplante hepático. Los pacientes con alteración hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria de remifentanilo. Estos pacientes deberán vigilarse estrechamente y la dosis deberá ajustarse a la necesidad individual del paciente.

-Población pediátrica

El aclaramiento medio y el volumen de distribución de remifentanilo en el estado de equilibrio se encuentran incrementados en niños de menor edad, y disminuyen hasta alcanzar los valores que se dan en adultos jóvenes y sanos a partir de los 17 años. La semivida de eliminación del remifentanilo en recién nacidos no es significativamente distinta a la de los adultos jóvenes sanos. Los cambios que se producen en los efectos analgésicos tras modificar la velocidad de infusión del remifentanilo deben ser rápidos y semejantes a los observados en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética del metabolito ácido carboxílico en población pediátrica con edades comprendidas entre 2 y 17 años es similar a la observada en adultos una vez corregidas las diferencias en el peso corporal.

-Ancianos

El aclaramiento de remifentanilo está ligeramente reducido en pacientes ancianos (más de 65 años), en comparación al de pacientes jóvenes. La actividad farmacodinámica de remifentanilo aumenta con la edad. En pacientes ancianos, el valor de la CE50 para la formación de ondas delta en el electroencefalograma (EEG)

es un 50 % inferior al de pacientes jóvenes; por consiguiente, en pacientes ancianos deberá reducirse la dosis inicial de remifentanilo en un 50 % y, posteriormente, graduarse cuidadosamente según la necesidad individual del paciente.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Remifentanilo Kabi se administrará únicamente en un centro bien equipado para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular y por personas con formación específica en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y manejo de las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardiaca. Tal formación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea y de ventilación asistida.

Las infusiones continuas de Remifentanilo Kabi deben administrarse mediante un dispositivo de infusión calibrado, en una línea I.V. de flujo rápido o a través de una línea I.V. dedicada. Esta vía de infusión deberá conectarse con o estar cerca de la cánula venosa, así como cebarse, para minimizar el potencial espacio muerto.

Deberá tenerse especial cuidado para evitar la obstrucción o desconexión de las líneas de infusión, y se limpiarán adecuadamente para eliminar el remifentanilo residual después de usarlas.

Las líneas IV / sistema de infusión deben retirarse después del cese de uso para evitar la administración inadvertida.

Remifentanilo Kabi también puede administrarse mediante infusión controlada en función de una concentración plasmática objetivo (target-controlled infusion - TCI) mediante un dispositivo de infusión autorizado que incorpore el modelo farmacocinético Minto con covarianzas en función de la edad y de la masa corporal no grasa (LBM).

Remifentanilo Kabi se administrará únicamente por vía intravenosa, no debiendo administrarse mediante inyección epidural o intratecal.

Remifentanilo Kabi no debe administrarse sin diluir luego de la reconstitución del polvo liofilizado.

-Reconstitución

Para la administración de Remifentanilo Kabi por vía intravenosa, se añadirán 5 ml del diluyente (ver lista de diluyentes abajo), a fin de obtener una solución reconstituida con una concentración de 1 mg/ml. Agitar hasta lograr disolución completa. La solución reconstituida debe ser transparente, incolora y libre de partículas visibles. La solución se debe desechar en caso de no observarse lo anterior.

-Dilución adicional

Después de la reconstitución, Remifentanilo Kabi no debe administrarse sin dilución.

En el caso de perfusiones controladas manualmente se recomienda diluir Remifentanilo Kabi 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 o más).

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

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

La reconstitución/dilución debe realizarse con alguno de los siguientes diluyentes para administración intravenosa:

Agua para 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 %

No se deben utilizar otros diluyentes.

Remifentanilo Kabi no debe mezclarse con otros medicamentos.

La solución inyectable de Ringer Lactado y Solución inyectable de Ringer lactato y glucosa 50 mg / ml (5%) pueden ser empleadas simultáneamente cuando se administre una infusión de Remifentanilo Kabi por el mismo catéter. No deben emplearse para su dilución/reconstitución. Remifentanilo Kabi es compatible con la infusión continua de propofol cuando se administra por el mismo catéter intravenoso.

Luego de la dilución, inspeccionar visualmente el producto para asegurarse que es transparente, incoloro y libre de partículas visibles. La solución se debe desechar en caso de no observarse lo anterior.

Idealmente, las infusiones intravenosas de remifentanilo deben prepararse en el momento de la administración. Después de la reconstitución / dilución: la estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas a 25 ° C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serían más de 24 horas entre 2 y 8 ° C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Cualquier solución diluida no utilizada se debe desechar. El contenido de un frasco ampolla de Remifentanilo Kabi es para un solo uso.

ANESTESIA GENERAL

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

Adultos

Administración mediante infusión controlada manualmente

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

Tabla 1. Guía para la posología en adultos

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	INFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Intervalo
Inducción de la anestesia	1 (administrado)	0,5 a 1	=

	durante no menos de 30 segundos)		
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados con los siguientes anestésicos concomitantes:			
-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

CAM: Concentración Alveolar mínima

Cuando se administra remifentanilo por inyección en bolo para inducir la anestesia, la administración debe hacerse en un mínimo de 30 segundos. A las dosis recomendadas en la tabla 1, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico necesaria para el mantenimiento de la anestesia. Por lo tanto, la administración de isoflurano y propofol se realizará tal como se recomendó anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del remifentanilo (ver tratamiento concomitante más abajo). No se dispone de datos sobre posología recomendada en el uso simultáneo de otros hipnóticos distintos los indicados en la tabla 1 con remifentanilo.

Inducción de anestesia

Remifentanilo debe administrarse con un agente hipnótico, como propofol, tiopental o isoflurano, para la inducción de la anestesia. La administración de remifentanilo después de un agente hipnótico reducirá la incidencia de rigidez muscular. Remifentanilo puede administrarse a una velocidad de infusión de 0,5 a 1 µg / kg / min, con o sin una inyección en bolo inicial de 1 µg / kg administrada durante no menos de 30 segundos. Si la intubación endotraqueal se va a producir cuando han transcurrido más de 8 a 10 minutos desde el inicio de la infusión de remifentanilo, no es necesaria una inyección en bolo.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados

Después de la intubación endotraqueal, deberá reducirse la velocidad de infusión de remifentanilo, de acuerdo con la técnica anestésica, tal como indica la Tabla 1. Debido al rápido inicio y corta duración de acción de remifentanilo, la velocidad de administración durante la anestesia puede ajustarse 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 opioide µ. En respuesta a la anestesia superficial, pueden administrarse inyecciones en bolo lentas suplementarias cada 2 a 5 minutos.

Anestesia en pacientes anestesiados que respiran espontáneamente con una vía aérea asegurada (por ej. anestesia con máscara laríngea)

Es posible que ocurra 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 infusión 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 infusión desde 0,025 a 0,1 microgramos/kg/min.

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

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

Tratamiento concomitante

Remifentanilo disminuye las cantidades o dosis de fármacos anestésicos por inhalación, hipnóticos y benzodiazepinas requeridos en anestesia.

Las dosis de los siguientes fármacos utilizados en anestesia: isoflurano, tiopental, 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 desaparición de la acción del remifentanilo, en 5 a 10 minutos no habrá actividad opioide residual alguna tras la interrupción de la administración. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se anticipa la existencia de dolor postoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de remifentanilo. 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 remifentanilo para mantener la analgesia durante el periodo postoperatorio inmediato, hasta que el analgésico de duración más prolongada haya alcanzado su máximo efecto. Si la administración de remifentanilo se continúa después del procedimiento, solo debe usarse en un sitio bien equipado para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular y bajo la supervisión cercana de personas con formación específica en el reconocimiento y manejo de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

Además, se recomienda que los pacientes sean monitoreados de cerca luego del procedimiento quirúrgico para detectar dolor, hipotensión y bradicardia.

En el ítem Uso en Unidades de Cuidados Intensivos se proporcionan instrucciones de uso en pacientes con ventilación mecánica ingresados en unidades de cuidados intensivos.

En pacientes con respiración espontánea, la velocidad de infusión de remifentanilo deberá reducirse inicialmente a 0,1 microgramos/kg/min. La velocidad de infusión 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.

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

Administración mediante infusión controlada por objetivo (TCI)

Inducción y mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados

Remifentanilo 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 cirugía con

concentraciones de remifentanilo en sangre de 3 a 8 nanogramos/ml. El ajuste de dosis de remifentanilo debe realizarse en función de la respuesta individual de cada paciente. En el caso de cirugía de alto impacto doloroso 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).

La siguiente tabla proporciona información sobre la concentración equivalente de remifentanilo en sangre utilizando TCI para diversas velocidades de infusión controladas manualmente en estado estacionario.

Tabla 2: concentraciones en sangre de remifentanilo (nanogramos / ml) estimadas utilizando el modelo farmacocinético Minto (1997) en un paciente masculino de 70 kg, 170 cm, 40 años de edad para diversas velocidades de infusión controladas manualmente (microgramos / kg / min) en estado estacionario.

Velocidad de infusión de remifentanilo (microgramos/kg/minutos)	Concentración sanguínea de remifentanilo (nanogramos/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

Como no hay datos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanilo por 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 detiene la infusión mediante TCI o se reduce la concentración diana, 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 infusión 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 infusión controlada manualmente).

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

Población pediátrica (de 1 a 12 años)

No se ha estudiado en detalle la administración concomitante de remifentanilo con un agente anestésico intravenoso inductor de la anestesia y, por lo tanto, no se recomienda su uso.

No se ha estudiado remifentanilo TCI en población pediátrica y, por lo tanto, no se recomienda la administración de remifentanilo mediante TCI en estos pacientes.

Mantenimiento de la anestesia

Se recomiendan las siguientes dosis de remifentanilo para el mantenimiento de la anestesia:

Tabla 3. Guía para la posología en población pediátrica (de 1-12 años)

Agente anestésico concomitante *	Inyección en bolo de remifentanilo (microgramos/kg)	Infusión continua de remifentanilo (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de mantenimiento
Halotano (dosis inicial 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 – 1,3
Sevoflurano (dosis inicial 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 – 0,9
Isoflurano (dosis inicial 0,5 CAM)	1	0,25	0,06 – 0,9

*administrado en forma concomitante con óxido nitroso/oxígeno en una relación 2:1

Cuando la inyección de remifentanilo 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 infusión de remifentanilo, en el caso que no se administre simultáneamente una dosis en bolo. Para la administración única como agente inhalado de óxido nitroso (70 %) con remifentanilo, 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.

Tratamiento concomitante

A las dosis recomendadas anteriormente, el 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 3 a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del remifentanilo. No se dispone de datos sobre el uso simultáneo de remifentanilo con otros agentes hipnóticos distintos a los indicados, que permitan realizar recomendaciones posológicas (ver Adultos- Administración mediante infusión controlada manualmente - Tratamiento concomitante).

Recomendaciones para el manejo de pacientes en el periodo postoperatorio inmediato / Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de remifentanilo

Debido a la muy rápida desaparición de la acción del remifentanilo, no quedará actividad opioide 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 suspender la administración de remifentanilo. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección del agente, dosis y tiempo de administración 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.

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). El perfil farmacocinético del 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. Sin embargo, como no se dispone de datos clínicos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanilo en este grupo de edad.

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

ANESTESIA PARA CIRUGÍA CARDIOVASCULAR CENTRAL (anestesia cardíaca)

Adultos

Administración mediante infusión controlada manualmente

Tabla 4. Guía para la posología en anestesia cardíaca

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO DE REMIFENTANILO (microgramos/kg)	INFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANILO (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de infusión habitual
Inducción de la anestesia	No recomendada	1	-
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados			
•Isoflurano (dosis inicial 0,4 CAM)	0,5 – 1	1	0,003 a 4
•Propofol (dosis inicial 50 microgramos/kg/min)	0,5 – 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

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

Periodo de mantenimiento de la anestesia

Luego de la intubación endotraqueal se debe ajustar la velocidad de infusión de remifentanilo de acuerdo con las necesidades del paciente. También se pueden administrar dosis suplementaria en bolo según se requiera. A los pacientes cardíacos de alto riesgo, como los que presentan una pobre función ventricular

izquierda 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 anastomosis "bypass" cardiopulmonar hipotérmica.

Tratamiento concomitante

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

Recomendaciones para el manejo postoperatorio de los pacientes

Continuación de la administración de remifentanilo en el postoperatorio para proporcionar analgesia previa a la extubación

Se recomienda que la infusión de remifentanilo se mantenga a la velocidad intraoperatoria final durante el traslado de los pacientes a la zona de cuidados postoperatorios. Luego de la llegada a dicha zona, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe ser vigilado atentamente y la velocidad de infusión de remifentanilo deberá ajustarse según los requerimientos del paciente (ver *Uso en Unidades de Cuidados Intensivos*).

Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de remifentanilo

Debido a la muy rápida desaparición de la acción del remifentanilo, no quedará actividad opioide residual alguna en los 5 a 10 minutos siguientes a la interrupción de la administración. Previo a la interrupción del remifentanilo, se deberán 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 lo tanto, que la elección del agente, dosis y tiempo de administración del fármaco(s) estén previstos antes de retirar al paciente del ventilador.

Recomendaciones para la interrupción del remifentanilo

Debido a la muy rápida desaparición de los efectos analgésicos del remifentanilo luego del cese de su administración, se han comunicado casos de hipertensión, temblores y dolor en pacientes luego de cirugía cardiovascular o en pacientes cardíacos inmediatamente después de la interrupción del remifentanilo (ver Reacciones Adversas). Para minimizar el riesgo de su aparición, se deberá establecer una analgesia alternativa adecuada (como se ha indicado anteriormente), antes de la interrupción de la infusión del remifentanilo. La velocidad de infusión deberá reducirse en un 25 %, a intervalos de al menos 10 minutos (descenso lento de la velocidad de infusión), hasta que se interrumpa la infusión de remifentanilo.

Durante la retirada del ventilador, no se debe incrementar la infusión del remifentanilo, produciéndose únicamente ajustes a la baja, complementado 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 opioides 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 infusión controlada por objetivo (TCI)

Inducción y mantenimiento de la anestesia

Remifentanilo 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 4). 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. Luego de 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 como se indica anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del remifentanilo (ver Tabla 4).

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato

al final de la intervención, cuando se cesa la infusión mediante TCI o se reduce la concentración alcanzada, es probable que aparezca respiración espontánea en el intervalo de concentraciones de remifentanilo en torno a 1 a 2 nanogramos/ml. Al igual que ocurre con la infusión 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 infusión controlada manualmente).

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

Población pediátrica (1 a 12 años)

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

USO EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Adultos

Remifentanilo 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 remifentanilo 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*). Como los pacientes no fueron estudiados por más de tres días, no hay evidencia de seguridad y eficacia para un tratamiento más prolongado (ver *Pacientes con cuidados intensivos con insuficiencia renal*). Por lo tanto, no se recomienda utilizar remifentanilo durante más de tres días.

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

En adultos, se recomienda que la administración de remifentanilo se inicie a una velocidad de infusión de 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h) a 0,15 microgramos/kg/min (9 microgramos/kg/h). La velocidad de infusión se debe ajustar con incrementos de 0,025 microgramos/kg/min (1,5 microgramos/kg/h) hasta conseguir el nivel deseado de sedación y analgesia. Se debe permitir un periodo de al menos 5 minutos entre los ajustes realizados en las dosis. Se debe evaluar regularmente al paciente, controlar el nivel de sedación y analgesia, y ajustar la velocidad de infusión de remifentanilo en función de las necesidades. Si se alcanza una velocidad de infusión de 0,2 microgramos/kg/min (12 microgramos/kg/h), y no se alcanza el nivel de sedación adecuado, se recomienda que se inicie la administración de 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 infusión de remifentanilo, en caso de que se requiera una analgesia adicional.

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

Tabla 5. Guía para la posología de remifentanilo en Unidades de Cuidados Intensivos

INFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANILO microgramos/kg/min (microgramos/kg/h)	
Velocidad inicial	Intervalo
0,1 (6) a 0,15 (9)	0,006 (0,38) a 0,74 (44,4)

En cuidados intensivos no se recomienda la administración de remifentanilo en bolo.

El empleo de remifentanilo reducirá la dosis necesaria de cualquier fármaco sedante administrado concomitantemente. En la siguiente tabla se proporcionan las dosis iniciales habituales para fármacos sedantes, en caso de requerirse su administración.

Tabla 6. Dosis inicial recomendada para fármacos sedantes, en caso de ser necesaria:

Fármaco sedante	En bolo (mg/kg)	Infusión (mg/kg/h)
Propofol	Hasta 0,5	0,5
Midazolam	Hasta 0,03	0,03

Para permitir el ajuste por separado de las dosis de los diferentes fármacos, los sedantes no se deben preparar como una única infusión junto al remifentanilo.

Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos dolorosos y/o de estimulación

Puede ser necesario incrementar la velocidad de infusión existente de remifentanilo 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 mantener una velocidad de infusión de remifentanilo de al menos 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos / kg / h) durante al menos 5 minutos antes del inicio del procedimiento de estimulación. Se pueden realizar ajustes adicionales de la dosis cada 2 a 5 minutos en incrementos de 25% a 50%, anticipándose a, o como respuesta a, requerimientos de analgesia adicional. Durante las maniobras dolorosas o de mucha estimulación se ha empleado una velocidad de infusión 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 remifentanilo

Debido a la muy rápida desaparición de la acción del remifentanilo, no quedará actividad opioide residual transcurridos 5 a 10 minutos del cese de la administración del fármaco independientemente de la duración de la infusión. Se debe tener en cuenta que después de la administración de remifentanilo existe la posibilidad de que aparezca tolerancia e hiperalgesia. Por lo tanto, antes de interrumpir la administración de remifentanilo, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos, con suficiente antelación para permitir que se establezcan los efectos terapéuticos de estos agentes y para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos asociados. Por lo tanto, se recomienda que la elección del agente o agentes, la dosis y el tiempo de administración se planifiquen antes de la interrupción del tratamiento con remifentanilo. Entre las opciones analgésicas existentes se encuentran los analgésicos de acción prolongada de administración oral, los analgésicos intravenosos o los anestésicos locales, que pueden ser controlados por el personal sanitario o los pacientes y se deben elegir cuidadosamente según las necesidades de los pacientes.

La administración prolongada de agonistas μ -opioides puede inducir el desarrollo de tolerancia.

Recomendaciones para la extubación e interrupción de la administración de remifentanilo

Con el fin de asegurar una salida paulatina del régimen posológico con remifentanilo, se recomienda que la velocidad de infusión de remifentanilo descienda gradualmente hasta 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h) en un periodo de hasta 1 hora antes de la extubación.

Después de la extubación, la velocidad de infusión deberá reducirse en decrementos del 25 %, a intervalos de al menos 10 minutos, hasta cesar la infusión. Durante la retirada del ventilador, no se debe incrementar la infusión de remifentanilo y sólo pueden producirse descensos a la baja de la dosis, completándose si fuera necesario con analgésicos alternativos.

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

Cuando se administran otros fármacos opioides como parte del régimen de transición a una analgesia alternativa, el paciente debe ser cuidadosamente

controlado. El beneficio de proporcionar una analgesia adecuada debe equilibrarse siempre con el riesgo potencial de depresión respiratoria.

Pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos

El uso de remifentanilo en pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos no puede recomendarse ya que no hay datos disponibles para esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal en unidades de cuidados intensivos

No es necesario realizar ajustes a las dosis recomendadas anteriormente en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos que se encuentran sometidos a diálisis, sin embargo, el aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducido en pacientes con insuficiencia renal.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

Anestesia general: Se debe tener precaución en la administración de remifentanilo en esta población. La dosis inicial de remifentanilo administrada a pacientes de más de 65 años deberá ser la mitad de la recomendada para adultos y, posteriormente ajustarse en función de la necesidad individual del paciente, ya que se ha observado en esta población de pacientes 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 de edad avanzada a remifentanilo, la concentración inicial a alcanzar cuando se les administra remifentanilo mediante TCI a esta población debe ser de 1,5 a 4 nanogramos/ml y posterior titulación en función de la respuesta individual del paciente.

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

Cuidados intensivos: No se requiere una reducción de la dosis inicial (ver *Uso en Unidades de Cuidados Intensivos*).

Pacientes obesos

Para la infusión controlada manualmente, se recomienda que para los pacientes obesos la dosis de remifentanilo se reduzca y se base en el peso corporal ideal, ya que el aclaramiento y el volumen de distribución del 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 (LBM), es posible que la masa corporal magra se esté subestimando en pacientes femeninos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m² y en pacientes masculinos con un IMC superior a 40 kg/m². 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 o insuficiencia renal, incluyendo pacientes en cuidados intensivos; sin embargo, estos pacientes exhiben una eliminación reducida del metabolito ácido carboxílico.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de la dosis inicial, en relación con la utilizada en adultos sanos, ya que el perfil farmacocinético de remifentanilo no se modifica en esta población de pacientes. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del remifentanilo. Estos pacientes deben ser controlados estrechamente y la dosis de remifentanilo debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente.

Neurocirugía

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

Pacientes ASA III/IV

Anestesia general: Como es de esperar que los efectos hemodinámicos de los opioides 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 remifentanilo a estos pacientes. Se recomienda, que se reduzca la dosis inicial y la posterior titulación del efecto. No hay datos suficientes en población pediátrica como para establecer recomendaciones posológicas.

En el caso de la administración mediante TCI, debe utilizarse una concentración inicial menor, de 1,5 a 4 ng/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 *Anestesia cardiaca*).

Recomendaciones de velocidades de infusión de remifentanilo cuando se administra mediante infusión controlada manualmente

Tabla 7. Velocidades de infusión de remifentanilo inyectable (ml/kg/hora)

Velocidad de entrega del fármaco (mcg/kg/min)	Velocidad de entrega de la infusión (ml/kg/h) para concentraciones en solución			
	20 mcg/ml 1 mg/50 ml	25 mcg/ml 1 mg/40 ml	50 mcg/ml 1 mg/20 ml	250 mcg/ml 10 mg/10 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	No recomendado
0,025	0,075	0,06	0,03	No recomendado
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
------------	-----	-----	-----	------

mcg= microgramos

Tabla 8. Velocidades de infusión de remifentanilo inyectable (ml/hora) con una solución de 20 microgramos/ml

Velocidad 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

mcg= microgramos

Tabla 9. Velocidades de infusión de remifentanilo inyectable (ml/hora) con una solución de 25 microgramos/ml

Velocidad 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

mcg= microgramos

Tabla 10. Velocidades de infusión de remifentanilo inyectable (ml/hora) con una solución de 50 microgramos/ml

Velocidad 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	106,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

mcg= microgramos

Tabla 11. Velocidades de infusión de remifentanilo inyectable (ml/hora) con una solución de 250 microgramos/ml

Velocidad 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	1,62	2,40	2,86	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

mcg= microgramos

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a otros análogos de fentanilo o a alguno de los excipientes.

Como la glicina está presente en la formulación, está contraindicada la administración de Remifentanilo Kabi mediante inyección epidural e intratecal.

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

ADVERTENCIAS

Remifentanilo se administrará únicamente en un centro bien equipado para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas con formación específica en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y manejo de las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardiaca. Dicha formación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea y de ventilación asistida. No se recomienda la utilización de remifentanilo en pacientes con ventilación mecánica ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos en tratamientos de duración superior a 3 días, ya que no fueron estudiados durante más de tres días, por lo cual no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a otra clase diferente de opioides pueden presentar una reacción de hipersensibilidad tras la administración de remifentanilo. Se debe tener precaución antes de usar remifentanilo en estos pacientes (ver contraindicaciones).

Rápida desaparición del efecto

Debido a la muy rápida desaparición de la acción de remifentanilo, los pacientes pueden emerger rápidamente de la anestesia y no quedará actividad opioide residual en los 5-10 minutos siguientes a la interrupción de la administración de remifentanilo. Durante la administración de remifentanilo, como agonistas μ -opioides, se debe prestar atención al potencial desarrollo de tolerancia e hiperalgesia. Por lo tanto, antes de interrumpir el tratamiento con remifentanilo, los pacientes deben recibir analgésicos alternativos y agentes sedantes con suficiente antelación para permitir que se establezcan los efectos terapéuticos de estos agentes y para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos concomitantes.

Para aquellos pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos en los que se anticipa el dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos antes de interrumpir el tratamiento con remifentanilo. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección del analgésico debe ser apropiada para el proceso quirúrgico al que será sometido el paciente como al nivel de cuidados postoperatorios previstos. Cuando se administren otros agentes opioides como parte del régimen de transición a la analgesia alternativa, se deberá evaluar el beneficio de aportar una analgesia postoperatoria adecuada frente al potencial riesgo de depresión respiratoria debida a estos fármacos.

Discontinuación 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. Luego de la retirada del remifentanilo se ha informado con poca frecuencia: 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 infusión han sido beneficiosas. No se recomienda el uso de Remifentanilo Kabi 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 opioides, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por lo 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, incluida la asistencia ventilatoria. 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 infusión de remifentanilo tiene lugar en minutos.

Alternativamente, puede administrarse un antagonista opioide, no obstante, esto puede anular o atenuar el efecto analgésico de remifentanilo.

Depresión respiratoria - prevención y manejo

Al igual que todos los opioides 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 o insuficiencia pulmonar y con insuficiencia hepática grave. Estos pacientes pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del remifentanilo. Estos pacientes deben controlarse estrechamente y la dosis de remifentanilo debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente.

La aparición de una depresión respiratoria se tratará convenientemente, incluyendo una disminución de hasta un 50 % de la velocidad de infusión o interrumpiendo temporalmente la infusión. A diferencia de otros análogos de fentanilo, remifentanilo no ha mostrado ser causante de depresión respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada.

En presencia de administración inadvertida (por ejemplo, la administración inadvertida de dosis en bolo y la administración de opioides de acción prolongada concomitantes), se ha informado depresión respiratoria hasta 50 minutos después de la interrupción de la infusión. Dado que muchos factores pueden afectar la recuperación postoperatoria, es importante asegurarse que se alcance un estado de conciencia total y una ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente sea dado de alta del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

La hipotensión y la bradicardia pueden conducir a asistolia y paro cardíaco (ver secciones Interacciones, reacciones adversas), puede tratarse mediante la reducción de la velocidad de infusión del remifentanilo o las dosis de anestésicos concurrentes, o mediante administración por vía intravenosa de fluidos, vasopresores o agentes anticolinérgicos, según corresponda.

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

Administración inadvertida

En el espacio muerto de la vía para la administración intravenosa y/o en la cánula puede haber suficiente cantidad de remifentanilo como para causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular si se drena el contenido de la vía de administración intravenosa de manera inadvertida o enjuaga el conducto con fluidos intravenosos u otros fármacos. Esto puede evitarse administrando el remifentanilo en una vía intravenosa rápida o mediante una vía intravenosa dedicada, que se retire cuando se interrumpiera la administración de remifentanilo.

Recién nacidos/lactantes

Hay datos limitados disponibles sobre el uso en recién nacidos/lactantes con menos de 1 año de edad (ver posología *Recién nacidos/lactantes (con menos de 1 año de edad)* y Farmacocinética).

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).

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

El uso concomitante de remifentanilo 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 sedantes se debe reservar para pacientes sin alternativa terapéutica. Si se toma la decisión de prescribir remifentanilo concomitantemente con estos medicamentos sedantes, 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. Debido a esto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas (ver Interacciones).

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados: el uso concomitante de opioides 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 remifentanilo con estos medicamentos deben ser limitadas (ver advertencias). 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 del remifentanilo (hipotensión y bradicardia) pueden estar exacerbados en pacientes que reciban tratamiento concomitante con fármacos depresores del sistema cardíaco, tales como betabloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio.

Incompatibilidades

Remifentanilo sólo debe reconstituirse y diluirse con aquellas diluyentes para infusión recomendados (ver Posología).
Remifentanilo no debe reconstituirse, diluirse o mezclarse con solución inyectable Ringer lactato o con solución inyectable Ringer lactato y glucosa al 5 %.
No debe mezclarse remifentanilo con propofol en la misma solución de infusión antes de la administración.
No se recomienda administrar remifentanilo en 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.
Remifentanilo no debe mezclarse con otros medicamentos antes de la administración.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.
Remifentanilo redujo la fertilidad en ratas macho tras la administración de inyecciones IV diarias durante al menos 70 días. Este efecto fue mostrado en cualquier dosis probada. La fertilidad de las ratas hembra no se vio afectada. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos. La administración de remifentanilo a ratas a lo largo del último periodo de gestación y de la lactancia no afectó significativamente la supervivencia, desarrollo o capacidad reproductora de la generación F1.

Embarazo

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

Trabajo de parto y alumbramiento

No se dispone de datos suficiente para recomendar el uso de remifentanilo durante un parto o cesárea. Se sabe que el remifentanilo atraviesa 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).

Excreción en leche materna y posibles efectos en lactantes

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El remifentanilo tiene una gran influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si se prevé un alta hospitalaria después de la aplicación de remifentanilo, después del tratamiento con agentes anestésicos, se debe informar a los pacientes cuando se pueden reanudar estas actividades. Es recomendable que el paciente esté acompañado cuando regrese a casa y que se evite la bebida alcohólica.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comúnmente relacionadas con la administración de remifentanilo son consecuencia directa de la acción farmacológica de los fármacos que actúan en los receptores opiodeos μ . Estas reacciones adversas desaparecen a los pocos minutos de interrumpir o disminuir la velocidad de administración del remifentanilo. Se definen a continuación las frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$), muy raras ($<1 / 10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación órgano-sistema	Frecuencia	Efectos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en pacientes que recibieron remifentanilo junto con uno o más fármacos anestésicos.
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Drogodependencia, síndrome de abstinencia.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Rigidez musculoesquelética
	Rara	Sedación (durante la recuperación de la anestesia general)
	No conocida	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuente	Bradicardia
	Rara	Se ha notificado asistolia/paro cardiaco, generalmente precedida por bradicardia, en pacientes que recibieron remifentanilo junto con otros fármacos anestésicos.
	No conocida	Bloqueo auriculoventricular, arritmia
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión
	Frecuente	Hipertensión postoperatoria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Depresión respiratoria aguda, apnea, tos
	Poco frecuente	Hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas, vómitos
	Poco frecuente	Constipación
Trastornos de la piel y del tejido	Frecuente	Prurito

subcutáneo		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Escalofríos postoperatorios
	Poco frecuente	Dolores postoperatorios
	No conocida	Tolerancia a medicamentos

Interrupción del tratamiento

Los síntomas posteriores a la retirada del remifentanilo, como la taquicardia, la hipertensión y la agitación, se notificaron con poca frecuencia después de una interrupción abrupta, en particular después de una administración prolongada de más de 3 días (ver advertencias).

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En caso de sobredosis o de sospecha de sobredosis, se deben tomar las siguientes medidas: interrumpir la administración del remifentanilo, mantener la vía aérea permeable, 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 opioide tal como la naloxona como antídoto específico para tratar la depresión respiratoria grave, además del soporte ventilatorio. Es poco probable que la duración de la depresión respiratoria luego de una sobredosis con remifentanilo sea más prolongada que la duración de 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

PRESENTACIÓN

Para uso exclusivo hospitalario

REMIFENTANILO KABI 5 mg: Estuche con 5 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.216

Elaborado por:
Fresenius Kabi S.A.
Av. Cabildo 2677 Piso 10
Buenos Aires – Argentina
Dirección técnica: Giangriego, Rosana - Farmacéutica

Fecha de última revisión:



BEZZI María Paula
CUIL 27225509129



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-73438622- FRESENIUS - Prospectos - Certificado N53.216

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.18 12:58:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.18 12:58:40 -03:00