



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-138297793-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-138297793-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma RICHMOND S.A.C.I.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REMIFLO / REMIFENTANILO (como clorhidrato), Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / REMIFENTANILO (como clorhidrato) 5 mg; aprobada por Certificado N° 55.130.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma RICHMOND S.A.C.I.F. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REMIFLO / REMIFENTANILO (como clorhidrato), Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / REMIFENTANILO (como clorhidrato) 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-97736682-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.130, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-138297793-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.09.11 14:19:47 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.09.11 14:19:49 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

**REMIFLO®**  
**REMIFENTANILO 5 mg**  
**Polvo liofilizado para Inyectable**  
**Vía intravenosa**

Venta Bajo Receta Oficial y Decreto

Industria Argentina

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 5 mg contiene:

Remifentanilo (como Clorhidrato)	5 mg
<i>Excipientes</i>	
Glicina	15,0 mg
Ácido clorhídrico	c.s.p. pH=3,0

### ACCIÓN TERAPEUTICA

Anestésico y analgésico opiáceo.  
Código ATC: N01AH06.

### INDICACIONES

Remifentanilo está indicado en las siguientes indicaciones:

- Como agente analgésico para utilizarse durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general bajo estricta supervisión.
- Para la provisión de anestesia y sedación en los pacientes con una edad mayor e igual a 18 años sometidos a respiración mecánica asistida en unidades de cuidados intensivos.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinamia

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

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

## Farmacocinética

### Eliminación

Luego de la administración de las dosis recomendadas de remifentanilo, la semivida efectiva es de 3-10 minutos. El clearance 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 µg/kg/min, la concentración en sangre de remifentanilo aumenta 2,5 ng/ml. Remifentanilo se une en un 70% aproximadamente a proteínas plasmáticas.

### Metabolismo

Remifentanilo es un 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 hs. Remifentanilo no es un sustrato para la colinesterasa plasmática.

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

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

Cinética de situaciones particulares:

*Cirugía cardíaca*

El clearance de remifentanilo se reduce en aproximadamente un 20% durante el "bypass" cardiopulmonar hipotérmico (28°C). Un descenso en la temperatura corporal disminuye el clearance 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 e infusión continua hasta 3 días en unidades de cuidados intensivos.

El clearance 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 100 veces el nivel de remifentanilo en el estado de equilibrio. Los datos clínicos disponibles demuestran que la acumulación de metabolito no provoca, en estos pacientes, efectos  $\mu$ -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 en el orden de un 23-35% durante la hemodiálisis.

*Deterioro de la función hepática*

La farmacocinética del 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 del fármaco. Estos pacientes deberán vigilarse estrechamente y la dosis de remifentanilo deberá ajustarse a la necesidad individual del paciente.

*Pacientes pediátricos*

En los pacientes pediátricos con edades entre 5 y 17 años, en clearance promedio y el volumen de distribución del Remifentanilo en estado de equilibrio, puede verse incrementado, siendo más notable este incremento en los niños más jóvenes.

## REMIFLO®

Aproximadamente a los 17 años, estos parámetros farmacocinéticos declinan hasta igualarse a los valores hallados en adultos jóvenes. La vida media de eliminación del Remifentanilo en neonatos no es significativamente diferente a la hallada en los adultos jóvenes sanos.

Los cambios en el efecto analgésico luego de las variaciones en la velocidad de infusión son rápidos y comparables a los observados en un adulto joven sano.

El clearance 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 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.

### *Pacientes añosos (> 65 años)*

El clearance del remifentanilo está ligeramente reducido en pacientes ancianos (más de 65 años), en comparación al de pacientes jóvenes. La actividad farmacodinámica del remifentanilo se incrementa 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.

### *Pacientes obesos*

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

## **POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

Remifentanilo no debe utilizarse como anestésico general único.

Remifentanilo es para uso endovenoso exclusivo por lo tanto debe administrarse por vía epidural o intratecal.

### **Modo de empleo**

Reconstituir Remifentanilo 1 mg con 1 ml de diluyente, Remifentanilo 2 mg con 2 ml de diluyente y Remifentanilo 5 mg con 5 ml de diluyente a fin de obtener en los 3 casos una concentración de Remifentanilo de 1 mg/ml.

A temperatura ambiente el fármaco conserva su estabilidad por 24 horas luego de su reconstitución o dilución a concentraciones de 20 – 250 mcg/ml (50 mcg/ml es la dilución recomendada en adultos y 20 – 25 mcg/ml para pacientes con edad ≤ 1 año).

Remifentanilo puede prepararse con los siguientes diluyentes:

- Agua para inyección estéril.
- Dextrosa al 5%.
- Solución de cloruro de sodio al 0,9%.
- Solución de cloruro de sodio al 0,45%.

### **-Posología-Dosificación:**

Guía para la dosificación en adultos:

Indicación	Inyección en bolo (mcg/Kg peso)	Perfusión continua (mcg/Kg/ minuto)	
		Tasa inicial	Rango
Inducción de la anestesia	1 (administrado durante no menos de 30 segundos)	0,5 - 1	-
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados con los siguientes anestésicos concomitantes: -Óxido nitroso (66%) -Isoflurano (dosis inicial de 0,5 CAM*) -Propofol (dosis inicial de 100 mcg/Kg/min)	0,5 a 1 0,5 a 1 0,5 a 1	0,4 0,25 0,25	0,1 a 2 0,05 a 2 0,05 a 2
Anestesia con ventilación espontánea	No recomendado	0,04	0,025 – 0,1
Continuación de la analgesia en la fase postoperatoria inmediata.	No recomendado	0,1	0,025 - 2

\*CAM: concentración alveolar mínima

\*mcg: microgramos

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

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

## REMIFLO®

*-Inducción de la anestesia:* Remifentanilo debe ser administrado como un agente hipnótico como el Propofol, el Tiopental o el Isoflurano para la inducción anestésica. La administración de Remifentanilo luego del agente hipnótico reduce la incidencia de rigidez muscular.

Remifentanilo puede ser administrado con una tasa de administración de 0,5 a 1 mcg/Kg/min, pudiendo o no administrar un bolo inicial de 1 mcg/Kg administrado en no menos de 30 segundos. Si la intubación endotraqueal ocurre pasados los 8 – 10 minutos iniciada la infusión del fármaco, la inyección del bolo no es necesaria.

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

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

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

*-Sugerencias para la suspensión de Remifentanilo:* En virtud de su rápida y corta duración de la acción, el efecto opiáceo del fármaco desaparece entre los 5 y 10 minutos de suspendida su administración.

En aquellos pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos en los cuales se anticipe un postoperatorio doloroso, los analgésicos deben ser administrados antes de discontinuar el Remifentanilo. Se debe calcular un tiempo óptimo hasta que el máximo efecto analgésico de larga duración sea alcanzado. La opción del analgésico debe ser apropiada considerando el tipo de procedimiento quirúrgico realizado y el tipo de manejo postoperatorio.

*-Tratamiento asociado:* El uso de Remifentanilo, disminuye las dosis necesarias de los anestésicos inhalatorios, hipnóticos y benzodiazepinas requeridas para la anestesia. Las dosis de los siguientes agentes usados en anestesia: Isoflurano, Tiopental, Propofol y Teamzepam puede disminuirse en más de un 75% cuando se lo administra concomitantemente con Remifentanilo.



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

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

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

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

Agente asociado	Inyección en bolo de remifentanilo (microgramos/kg)	Infusión continua de remifentanilo (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de mantenimiento
Período de Nitrógeno (70%)	1	0,4	0,4 a 3
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

*-Medicación concomitante:* A las dosis recomendadas anteriormente, el uso de Remifentanilo disminuye la dosis de agentes hipnóticos necesaria para el mantenimiento de la anestesia. Por lo tanto, Isoflurano, Halotano y Sevoflurano, deben ser administrados a las dosis citadas anteriormente para evitar una profundidad excesiva de la anestesia. No existen hasta el momento información del uso simultáneo de Remifentanilo con otros agentes hipnóticos.

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

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

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

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

-*Cirugía cardíaca*: No es necesario disminuir la dosis inicial (Ver dosificación anestésica cardíaca).

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

Guía para la dosificación en anestesia cardíaca:

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

No se recomienda el uso de Remifentanilo en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del VI menor a 0,35), debido a que la seguridad del fármaco en este tipo de pacientes no ha sido establecida. No existen hasta el momento datos suficientes para avalar el uso de Remifentanilo en pacientes menores de 18 años que sean sometidos a cirugía cardíaca.

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

-*Mantenimiento de la anestesia*: Luego de la intubación endotraqueal, la tasa de infusión debe ser ajustada en base a la respuesta individual de cada paciente. Las inyecciones en bolo pueden ser practicadas en forma suplementaria. En los pacientes cardíacos de alto riesgo como por ejemplo los que van a ser sometidos a cirugías valvulares, puede administrarse una dosis máxima en bolo de 0,5 mcg/Kg.

Esta recomendación de dosis es igualmente aplicable durante una cirugía de by pass cardiopulmonar hipotérmico.

*-Continuación del Remifentanilo previo a la extubación:* La dosis será ajustada en forma individual de acuerdo al nivel de sedación y analgesia.

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

Los cambios hemodinámicos como la hipertensión y taquicardia deben ser tratados con los agentes apropiados.

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

Guía para la dosificación en unidades de terapia intensiva (UTI):

Remifentanilo puede ser inicialmente utilizado como monodroga, para la provisión de analgesia y sedación en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica en UTI:

Se recomienda iniciar a una tasa de infusión de 0,1 mcg/Kg/min (6mcg/Kg/hora) a 0,15 mcg/Kg/min (9mcg/Kg/hora). La tasa de infusión debe ser titulada a incrementos de 0,025 mcg/Kg/min (1,5 mcg/Kg/hora) para lograr el nivel de analgesia y sedación adecuado. Un intervalo de 5 minutos debe aguardarse entre los ajustes de dosis. El nivel de sedación y analgesia debe ser monitoreado cuidadosamente. Si se alcanza una tasa de infusión de 0,2 mcg/Kg/min, sin obtener la intensidad de sedación esperada, se recomienda instaurar el tratamiento con un agente sedante apropiado. Si una analgesia adicional es requerida, la tasa de infusión de Remifentanilo puede realizarse a incrementos de 0,025 mcg/Kg/min (1,5 mcg/Kg/hora). En base a la experiencia clínica en los pacientes en UTI, el Remifentanilo puede ser utilizado en estos casos en estos pacientes por un lapso no mayor de 3 días, debido a que la seguridad y eficacia del fármaco para tratamientos prolongados no ha sido hasta el momento establecida.

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

INFUSIÓN CONTINUA (mcg/kg/h)	
Tasa inicial 0,1 a 0,15	Rango 0,006 a 0,74

La infusión en bolo de Remifentanilo no está recomendada en pacientes internados en UTI.

El uso de este fármaco, puede requerir dosis menores de otros agentes sedativos concomitantes. Las dosis iniciales de los agentes sedativos más usuales son indicadas en la siguiente tabla:

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

-Analgésia adicional en pacientes ventilados que van a ser sometidos a *procedimientos estimulantes (aspiración endotraqueal, curaciones de heridas, fisioterapia)*: En estos casos, un incremento en la tasa de infusión puede requerirse para proveer una cobertura analgésica adicional. Se recomienda mantener una tasa de perfusión de 0,1 mcg/Kg min (6 mcg/Kg/hora) por lo menos 5 minutos previos al realizar el procedimiento. Los ajustes de dosis subsiguientes deberán realizarse cada 2 a 5 minutos y a incrementos del 25 – 50% en base a la anticipación o en respuesta a los requerimientos analgésicos adicionales.

La tasa media de infusión de 0,25 mcg/Kg/min (15 mcg/Kg/hora) con un máximo de 0,75 mcg/Kg/min (45 mcg/Kg/hora) pueden ser administrados para proveer una analgesia adicional durante los procedimientos estimulantes.

-*Analgésia previa a la discontinuación del Remifentanilo*: Se deben administrar los analgésicos y anestésicos alternativos con un tiempo suficiente para lograr el efecto terapéutico.

-Recomendaciones para la extubación y discontinuación del Remifentanilo: Con el fin de lograr un despertar suave luego del tratamiento con Remifentanilo, se recomienda que la tasa de infusión se titule en estadios de 0,1 mcg/Kg/min (6mcg/Kg/hora) durante un período por lo menos mayor a 1 hora previa a la extubación.

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

-*Pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos*: El uso de Remifentanilo en UTI en pacientes menores a 18 años no es recomendado debido a que no se dispone hasta el momento de experiencia clínica en este grupo de pacientes.

-*Pacientes internados en UTI con deterioro de la función renal*: No se recomienda realizar un ajuste de dosis (ver cinética de situaciones particulares).

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

#### Pacientes ASA III/IV

##### *Anestesia general:*

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

##### *Anestesia cardíaca:*

*No se requiere una reducción de la dosis inicial.*

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o componentes de la preparación o a otros análogos del Fentanilo.

Uso traqueal y epidural.

Inducción de la anestesia como agente único.

## **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 opiodes potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardíaca. Dicha formación debe incluir a 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 opiodes pueden presentar una reacción de hipersensibilidad tras la administración de remifentanilo. Se debe tener precaución antes de usar remifentanilo en estos pacientes.

#### Rápida neutralización de la acción/Transición a analgesia alternativa

Debido a la muy rápida neutralización de acción de remifentanilo, no quedará actividad opioidea residual en los 5-10 minutos siguientes a la interrupción de la

administración de remifentanilo. 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. 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 se debe 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 del agente(s), la dosis y el tiempo de administración 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.

#### 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 monitoreados 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.

#### Discontinuación del tratamiento y síndrome de abstinencia

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 perfusión han sido beneficiosas. No se recomienda el uso de remifentanilo 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 de acuerdo al 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 perfusión 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, solo 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 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.

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 perfusión. Dado que muchos factores pueden afectar la recuperación posoperatoria, 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, puede tratarse mediante la reducción de la velocidad de perfusión 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.

## **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 perfusión 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. 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 los mismos.

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.



## REMIFLO®

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 solo debe reconstituirse y diluirse con aquellos diluyentes para perfusión recomendados.

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 perfusión 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 esterazas 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 demostrado 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 período de gestación y de la lactancia no afecte significativamente la supervivencia, desarrollo o capacidad reproductora de la generación F1.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### 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.

#### Excreción en leche materna y posibles efectos en lactantes

Se desconoce si remifentanilo se excreta en leche materna humana. No obstante, como los análogos de fentanilo se excretan en leche materna

## REMIFLO®

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 período de lactancia que dejen de amamantar durante las 24 horas siguientes a la administración de remifentanilo.

### Trabajo de parto y alumbramiento

No se dispone de datos suficientes 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.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Remifentanilo puede influir sobre la conducción o utilización de máquinas, por verse disminuida la capacidad de reacción. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas hasta que desaparezcan los efectos de la anestesia y los efectos inmediatos de la cirugía.

### **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 opioides  $\mu$ . 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
<b>Trastorno del sistema inmunológico</b>	Rara	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en pacientes que recibieron remifentanilo junto con uno o más fármacos anestésicos.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	No conocida	Drogodependencia, síndrome de abstinencia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente Rara No conocida	Rigidez musculoesquelética. Sedación (durante la recuperación de la anestesia general). Convulsiones
<b>Trastornos cardíacos</b>	Frecuente Rara  No conocida	Bradicardia Se han notificado asistolia/paro cardíaco, generalmente precedida por bradicardia, en pacientes que recibieron remifentanilo junto con otros fármacos anestésicos. Bloqueo auriculoventricular, arritmia.
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuente Frecuente	Hipotensión Hipertensión posoperatoria
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuente Poco frecuente	Depresión respiratoria aguda, apnea, tos Hipoxia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente Poco frecuente	Náuseas, vómitos Constipación
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuente	Prurito
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Frecuente Poco frecuente No conocida	Escalofríos posoperatorios Dolores posoperatorios Tolerancia a medicamentos

#### Interrupción del tratamiento

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

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Como con todos los analgésicos opioides potentes, una sobredosis se manifestaría por un incremento de las acciones farmacológicamente previsibles de remifentanilo.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

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

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

Debido a la muy corta duración de acción del remifentanilo, el potencial de aparición de efectos perjudiciales debidos a una sobredosis está limitado al

## REMIFLO®

período 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.

### PRESENTACIÓN

Remiflo®, envases por 1, 5, 10, 15, 25, 50, 100, 500 y 1000 frascos ampolla siendo los cinco últimos de uso hospitalario exclusivamente.

### CONSERVACIÓN

Conservar a menos de 25 °C. Descartar las soluciones conservadas durante más de 24 horas.

### **MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

*Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo [farmacovigilancia@richmondlab.com](mailto:farmacovigilancia@richmondlab.com)*

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD DE LA NACIÓN  
Certificado N° 55.130**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**



**REMIFLO®**

**DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaboración y acondicionamiento primario:**  
Laboratorio M.R. PHARMA S.A.

**Acondicionamiento secundario:**  
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

Fecha de última revisión:            /            /

**ROZENBERG**  
**Myriam Judith**

Firmado digitalmente por  
ROZENBERG Myriam Judith  
Fecha: 2023.07.13 12:38:34  
-03'00'



Firmado digitalmente por:

LABORATORIOS RICHMOND  
SACIF

Apoderada

13-07-2023 12:24:32

Elvira Beatriz Zini



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-138297793 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.08.22 15:29:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.08.22 15:29:20 -03:00