

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Remifentanilo Kabi 2 mg, polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene hidrocloreuro de remifentanilo equivalente a 2 mg de remifentanilo.

Cada ml de Remifentanilo Kabi 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión contiene 1 mg de remifentanilo cuando se reconstituye como se indica.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión.

Polvo compacto blanco, blanquecino o amarillento.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Remifentanilo está indicado para proporcionar analgesia en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica, a partir de 18 años de edad.

#### 4.2. Posología y forma de administración

**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 opiáceos potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardíaca. Tal formación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea y de ventilación asistida.**

La perfusión continua de remifentanilo se practicará mediante un dispositivo de perfusión calibrado al interior de una vía de administración intravenosa rápida o por una vía para administración intravenosa al efecto.

Esta vía de administración en perfusión deberá conectarse con, o estar cerca de la cánula venosa, así como cebarse, para minimizar el potencial espacio muerto (para mayor información ver sección 6.6, incluyendo Tablas con ejemplos de velocidades de perfusión por peso corporal para ayudar en el ajuste de la dosis de remifentanilo en función de la anestesia requerida por el paciente).

Se cuidará de que no haya una obstrucción o desconexión de las vías de administración en perfusión, y de limpiarlas adecuadamente para eliminar la cantidad residual de Remifentanilo que quedara tras la utilización (ver sección 4.4). Las vías intravenosas/el sistema de perfusión deben ser retiradas tras el cese de la perfusión para evitar una administración inadvertida.

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

Remifentanilo se administra únicamente por vía intravenosa, no debiendo administrarse mediante inyección epidural o intratecal (ver sección 4.3).

### Dilución

Remifentanilo no debe ser administrado sin una dilución adicional tras la reconstitución del polvo liofilizado. Ver la sección 6.6 para las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración.

Ver la sección 6.3 para las condiciones de conservación.

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 y mayores).

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

### 4.2.1. Anestesia General

La administración de remifentanilo debe individualizarse sobre la base de la respuesta del paciente.

#### 4.2.1.1. Adultos

#### Administración mediante perfusión controlada manualmente

*Tabla1: Guía para la posología en adultos*

	INYECCIÓN BOLUS REMIFENTANILO (microgramo(s)/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANILO (microgramo(s)/kg/min)	
		Velocidad Inicial	Intervalo
	<b>Inducción de anestesia</b>		
	1 (Administrado durante no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	–
<b>Agente anestésico concomitante</b>	<b>Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados</b>		
• Óxido nitroso (66 %)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
• Isoflurano (Dosis inicial 0,5 MAC)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
• Propofol (Dosis inicial 100 microgramos/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

Cuando la inyección de remifentanilo sea en bolus para la inducción, la administración no se realizará en menos de 30 segundos.

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

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

#### Inducción de la anestesia

Remifentanilo deberá administrarse con la dosis estándar de un fármaco hipnótico tal como propofol, tiopental o isoflurano, para la inducción de la anestesia.

La administración de Remifentanilo tras un agente hipnótico reducirá la incidencia de rigidez muscular. Remifentanilo puede administrarse a una velocidad de perfusión de 0,5 a 1 microgramo/kg/min, con o sin la inyección de un bolus inicial de 1 microgramo/kg administrada en no menos de 30 segundos. Si se va a practicar una intubación endotraqueal cuando han transcurrido más de 8 a 10 minutos del comienzo de la perfusión de remifentanilo, no resulta entonces necesaria la inyección en bolus.

#### Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados

Tras la intubación endotraqueal, deberá reducirse la velocidad de perfusión de remifentanilo, de acuerdo con la técnica anestésica, tal como indicaba la tabla anterior. Debido al rápido comienzo y a la corta duración de acción de remifentanilo, la velocidad de administración durante la anestesia puede graduarse hacia arriba, con incrementos de 25% al 100% o hacia abajo, con reducciones del 25% al 50%, cada 2 a 5 minutos hasta alcanzar el nivel deseado de respuesta en los receptores opioides  $\mu$ .

Como respuesta a la anestesia superficial, pueden administrarse cada 2 a 5 minutos inyecciones en bolus complementarias.

#### Anestesia en pacientes anestesiados con ventilación espontánea y una vía de ventilación segura (ej. Anestesia con máscara laríngea)

En pacientes sometidos a anestesia y con ventilación espontánea, es probable que aparezca depresión respiratoria. Se prestará una atención especial para ajustar la dosis en función de los requerimientos del paciente, pudiendo necesitarse ventilación de soporte. Es necesario disponer de un equipo de monitorización para los pacientes tratados con remifentanilo.

La velocidad de perfusión inicial recomendada para la inducción y mantenimiento de la anestesia, en pacientes anestesiados y con ventilación espontánea, es 0,04 microgramo/kg/min ajustándola en relación al efecto. Se han estudiado una serie de velocidades de perfusión desde 0,025 a 0,1 microgramo/kg/min. No se recomienda practicar inyecciones en bolus en pacientes sometidos a anestesia y con ventilación espontánea.

Remifentanilo no debe ser utilizado como analgésico en procedimientos en los que los pacientes permanecen conscientes, o en los que no reciben ningún soporte de ventilación durante el proceso.

#### Tratamiento concomitante

Remifentanilo disminuye las cantidades o dosis de fármacos anestésicos por inhalación, hipnóticos y benzodiazepinas requeridos en anestesia (ver sección 4.5).

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

#### Recomendaciones para la interrupción en el periodo postoperatorio inmediato

Debido a la muy rápida neutralización de acción de remifentanilo, en 5 a 10 minutos no habrá actividad opioidea residual alguna tras la interrupción de la administración. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se anticipa la existencia de dolor postoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de 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.

Remifentanilo se utilizará solamente en un centro bien equipado para la supervisión y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, bajo la estrecha supervisión de personas con formación específica en el reconocimiento y manejo de los efectos respiratorios de los opiáceos potentes.

Se recomienda que los pacientes sean cuidadosamente monitorizados tras la intervención, con el fin de controlar el dolor, la hipotensión y la bradicardia.

En la sección 4.2.3 se proporcionan instrucciones sobre cómo proporcionar analgesia y sedación a pacientes con ventilación mecánica ingresados en unidades de cuidados intensivos.

En pacientes con respiración espontánea, la velocidad inicial de perfusión de remifentanilo puede reducirse a 0,1 microgramo/kg/min. La velocidad de perfusión puede, entonces aumentar o disminuir en no más de 0,025 microgramo/kg/min cada 5 minutos, hasta equilibrar el nivel de analgesia y el grado de depresión respiratoria del paciente.

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

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

##### Inducción y mantenimiento de la 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 abajo, para la perfusión controlada de forma manual). En asociación con estos agentes se puede alcanzar una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia, y generalmente es posible realizar la operación quirúrgica con concentraciones de remifentanilo en sangre de 3 a 8 nanogramos/ml. La valoración de remifentanilo debe realizarse en función de la respuesta individual de cada paciente. En el caso de cirugía de zonas particularmente estimuladas se pueden necesitar concentraciones sanguíneas de hasta 15 nanogramos/ml.

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 abajo, para la perfusión controlada de forma manual).

La tabla siguiente proporciona la concentración de remifentanilo en sangre equivalente utilizando TCI, para diferentes velocidades de perfusión controladas de forma manual en el estado de equilibrio.

*Tabla 2.: Concentraciones sanguíneas de Remifentanilo (nanogramos/ml) estimadas usando el modelo farmacocinético Minto (1997) en un paciente masculino de 40 años de edad, 170 cm y 70 kg para diferentes velocidades de perfusión controladas manualmente (microgramo(s)/kg/min) en el estado de equilibrio.*

<b>Velocidad de perfusión de Remifentanilo (microgramo(s)/kg/min)</b>	<b>Concentraciones sanguíneas de Remifentanilo (nanogramo(s)/ml)</b>
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 se dispone de datos suficientes, no se recomienda la utilización de remifentanilo mediante TCI para la anestesia con ventilación espontánea.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el período postoperatorio inmediato

Al final de la intervención quirúrgica, cuando se para la perfusión por TCI o se reduce la concentración alcanzada, es probable que aparezca respiración espontánea en el intervalo de concentraciones de remifentanilo de entorno a 1-2 nanogramos/ml. Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia postoperatoria con analgésicos de más larga duración, antes del final de la operación quirúrgica (Ver las recomendaciones para la interrupción en el caso de administración por perfusión controlada manualmente).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la utilización de Remifentanilo Kabi vía TCI para la analgesia post-operatoria.

**4.2.1.2 Población pediátrica (1 a 12 años)**

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

Remifentanilo TCI no se ha estudiado en pacientes pediátricos, por lo que la administración de remifentanilo TCI no se recomienda en estos pacientes.

**Mantenimiento de la anestesia:**

Se recomiendan las siguientes dosis de Remifentanilo Kabi para el mantenimiento de la anestesia (ver tabla 3):

Tabla 3: Guía de dosificación en pacientes pediátricos (1 a 12 años)

AGENTE ANESTÉSICO CONCOMITANTE*	BOLUS REMIFENTANILO (microgramo(s)/kg)	PERFUSIÓN CONTÍNUA DE REMIFENTANILO (microgramo(s)/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de mantenimiento
Halotano (dosis inicial 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dosis inicial 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dosis inicial 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 a 0,9

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

Cuando la inyección de remifentanilo sea en forma de bolus, la administración deberá realizarse en no menos de 30 segundos. El proceso quirúrgico no debería comenzar hasta, al menos 5 minutos después del inicio de la perfusión de remifentanilo, en el caso que no se administre simultáneamente una dosis en forma

de bolus. Para la administración única de óxido nitroso (70%) con remifentanilo, las velocidades habituales de mantenimiento de la anestesia deberán estar entre 0,4 y 3 microgramos/kg/min. Los datos en adultos sugieren que 0,4 microgramo/kg/min es una velocidad de inicio apropiada, aunque no existen estudios específicos sobre ello.

Los pacientes pediátricos deben ser monitorizados, ajustándose la dosis en función de la profundidad de la analgesia considerada apropiada para cada proceso quirúrgico.

#### Tratamiento concomitante

A las dosis recomendadas anteriormente, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de fármaco hipnótico necesaria para el mantenimiento de la anestesia. En consecuencia, isoflurano, halotano y sevoflurano deberían administrarse tal y como se recomienda en la tabla anterior, a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia. No se dispone de datos sobre el uso simultáneo de remifentanilo con otros agentes hipnóticos, distintos a los indicados en la tabla, que permitan realizar recomendaciones posológicas (ver sección 4.2.1.1. Adultos-Tratamiento concomitante).

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

##### Establecimiento de la analgesia alternativa previa a la interrupción de remifentanilo

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. 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 terapéutico del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección, dosis y tiempo de administración del agente(s) deberán estar planificados con antelación, y ajustados individualmente para que sean adecuados tanto para la intervención quirúrgica a la que se someterá el paciente como al nivel de cuidados postoperatorios previstos (ver sección 4.4).

#### **4.2.1.3 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 de menos de un año; ver sección 5.1).

El perfil farmacocinético de remifentanilo en recién nacidos/lactantes (con menos de 1 año de edad) es comparable al observado en adultos, tras las correspondientes correcciones en cuanto a diferencias de peso corporal (ver sección 5.2). Sin embargo, como no se dispone de datos clínicos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanilo en este grupo de edad.

Uso de Anestesia Total Intravenosa (ATIV): existe alguna experiencia en ensayos clínicos con remifentanilo en anestesia total intravenosa en los lactantes (ver sección 5.1). Sin embargo, no se dispone de datos clínicos suficientes para realizar recomendaciones de dosis.

#### **4.2.1.4 Poblaciones de pacientes especiales**

Ver sección 4.2.4 para las recomendaciones de dosificación para poblaciones de pacientes especiales (pacientes de edad avanzada, obesos, pacientes con insuficiencia hepática o renal, pacientes que han sido sometidos o se someterán a neurocirugía o pacientes ASA III/IV).

#### **4.2.2. Cirugía cardíaca**

##### Administración mediante perfusión controlada manualmente

Para las recomendaciones de dosis en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, ver la tabla 4 a continuación:

*Tabla 4: Guía de dosificación para anestesia cardíaca*

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLUS REMIFENTANILO (microgramo(s)/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANILO (microgramo(s)/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de perfusión habitual
<b>Inducción de anestesia</b>	No recomendado	1	–
<b>Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados:</b>			
• Isoflurano (dosis inicial 0,4 MAC)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
• Propofol (Dosis inicial 50 µg/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 4,3
<b>Continuación de la analgesia postoperatoria previa a la extubación</b>	No recomendado	1	0 a 1

#### Período de inducción de la anestesia

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

#### Período de mantenimiento de la anestesia

Tras la intubación endotraqueal se debe ajustar la velocidad de perfusión de remifentanilo, de acuerdo con las necesidades del paciente. En caso necesario se pueden administrar también dosis en bolus lento de forma suplementaria. A los pacientes cardíacos de alto riesgo, como los que presentan una disminución de la función ventricular izquierda o los que van a someterse a cirugía valvular, se les debe administrar una dosis máxima en bolus de 0,5 microgramo/kg.

Estas recomendaciones posológicas son también aplicables durante una anastomosis “bypass” cardiopulmonar hipotérmica (ver sección 5.2).

#### Tratamiento concomitante

A las dosis anteriormente recomendadas, remifentanilo reduce de manera significativa la cantidad de fármaco hipnótico necesaria para mantener la anestesia. Por tanto, isoflurano y propofol deben administrarse a las dosis anteriormente recomendadas a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos de remifentanilo, como hipotensión y bradicardia. No se dispone de datos para poder realizar recomendaciones posológicas acerca del uso simultáneo de remifentanilo y otros fármacos hipnóticos (ver sección 4.2.1.1. Adultos-Tratamiento concomitante).

### **Recomendaciones para el manejo postoperatorio de los pacientes**

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

Se recomienda que la perfusión de remifentanilo se mantenga a la velocidad intraoperatoria final durante la transferencia de los pacientes a la zona de cuidados postoperatorios. Tras la llegada a dicha zona, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe ser rigurosamente monitorizado y la velocidad de perfusión de remifentanilo, deberá ajustarse según los requerimientos individuales del paciente (ver sección 4.2.3 para mayor información sobre el manejo de pacientes en unidades de cuidados intensivos).

### Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de remifentanilo

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

Previamente a la interrupción de remifentanilo, se deberá administrar al paciente agentes analgésicos y sedantes alternativos, con el suficiente tiempo de antelación como para que permita el establecimiento de los efectos terapéuticos de dichos agentes. Se recomienda, por tanto, que la elección, dosis y tiempo de administración de estos fármaco(s) estén previstos antes de retirar al paciente del ventilador.

### Recomendaciones para la interrupción de remifentanilo

Debido a la muy rápida neutralización de acción de remifentanilo, se han comunicado casos de hipertensión, escalofríos, y dolor en pacientes tras cirugía cardíaca inmediatamente después de la interrupción de remifentanilo (ver sección 4.8). Para minimizar el riesgo de que esto ocurra, se deberá establecer una analgesia alternativa adecuada (tal y como se ha indicado anteriormente), antes de la interrupción de la perfusión de remifentanilo. La velocidad de perfusión deberá reducirse en cantidades del orden del 25% a intervalos de al menos 10 minutos, hasta que se interrumpa la perfusión de remifentanilo. Durante la retirada del ventilador, no se debe incrementar la perfusión de remifentanilo, produciéndose únicamente ajustes a la baja, suplementados si fuera necesario con la administración de analgésicos alternativos. Cambios hemodinámicos tales como hipertensión y taquicardia, deberán tratarse cuando se precise con agentes alternativos.

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

### Administración mediante 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 sección 4.2.2). En asociación con estos agentes, generalmente se alcanza un nivel de analgesia adecuado para cirugía cardíaca, en el límite superior del intervalo de las concentraciones sanguíneas de remifentanilo propuestas para procedimientos de cirugía general. Tras la titulación de remifentanilo en función de la respuesta individual de cada paciente, se han utilizado concentraciones sanguíneas tan elevadas como 20 nanogramos/ml en estudios clínicos. A las dosis recomendadas anteriormente, remifentanilo reduce de manera significativa la cantidad de agente hipnótico necesario para mantener la anestesia. Por lo tanto, se debe administrar isoflurano y propofol tal y como se indica anteriormente, para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos de remifentanilo como hipotensión y bradicardia (ver la tabla 4: Guía de dosificación para anestesia cardíaca). Para más información sobre las concentraciones de remifentanilo en sangre, alcanzadas mediante perfusión controlada manualmente ver la tabla 2 (Concentraciones sanguíneas de Remifentanilo (nanogramos/ml) estimadas usando el modelo farmacocinético Minto (1997) en la sección 4.2.1.1).

#### Recomendaciones para la interrupción/continuación en el período postoperatorio inmediato

Al final de la operación, cuando se detiene la perfusión por TCI o se reduce la concentración alcanzada, es probable que aparezca respiración espontánea en el intervalo de concentraciones de remifentanilo entorno a 1-2 nanogramos/ml. Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia postoperatoria con analgésicos de más larga duración antes del final de la operación (Ver las recomendaciones para la interrupción de la administración de remifentanilo en la sección 4.2.1.1).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la utilización de remifentanilo 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.

### **4.2.3 Uso en unidades de cuidados intensivos**

#### **4.2.3.1 Adultos**

Remifentanilo se puede utilizar para proporcionar analgesia a pacientes con ventilación mecánica, que se encuentren 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. Como los pacientes no fueron estudiados más allá de tres días, no se han establecido pruebas de seguridad y eficacia para un tratamiento más prolongado (ver sección 4.2.3.3 “Pacientes con insuficiencia renal en unidades de cuidados intensivos” en esta sección y sección 5.2). Por lo tanto, no se recomienda un tratamiento con remifentanilo durante más de tres días.

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

En adultos, se recomienda que la administración de remifentanilo se inicie a una velocidad de perfusión de 0,1 microgramo/kg/min (6 microgramos/kg/h) a 0,15 microgramos/kg/min (9 microgramos/kg/h). La velocidad de perfusión se debe ajustar con incrementos de 0,025 microgramo/kg/min (1,5 microgramos/kg/h) hasta conseguir el nivel deseado de analgesia. Se debe dejar un período de al menos 5 minutos entre los ajustes de las dosis. Se debe monitorizar regularmente al paciente en cuanto al nivel de sedación y analgesia, y ajustar la velocidad de perfusión de remifentanilo en función de las necesidades. Si se alcanza una velocidad de perfusión de 0,2 microgramo/kg/min (12 microgramos/kg/h), y no se ha conseguido el nivel de sedación deseado, se recomienda que se inicie la administración con un fármaco sedante adecuado (véase la información incluida a continuación). La dosis de sedante debe ajustarse de forma que se obtenga el nivel de sedación deseado. Se pueden realizar incrementos adicionales, del orden de 0,025 microgramo/kg/min (1,5 microgramos/kg/h), en caso de que se requiera una analgesia adicional. La siguiente tabla resume las velocidades de perfusión iniciales y los intervalos de dosis habituales para proporcionar analgesia y sedación a los pacientes.

*Tabla 5: Pautas posológicas de remifentanilo en las Unidades de Cuidados Intensivos*

<b>PERFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANILO</b> microgramo(s)/kg/min (microgramo(s)/kg/h)	
<b>Velocidad inicial</b>	<b>Intervalo</b>
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 bolus.

El empleo de remifentanilo reducirá la dosis necesaria de cualquier fármaco sedante administrado conjuntamente. A continuación 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*

<b>Fármaco sedante</b>	<b>Bolus (mg/kg)</b>	<b>Velocidad de perfusión (mg/kg/h)</b>
Propofol	Hasta 0,5	0,5
Midazolam	Hasta 0,03	0,03

Para permitir el ajuste por separado de las dosis de los diferentes agentes sedantes, éstos no deben ser administrados en forma de mezcla.

#### Analgésia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos dolorosos

Puede ser necesario incrementar la velocidad de perfusión existente de remifentanilo, a fin de proporcionar una cobertura analgésica adicional a pacientes ventilados que estén siendo sometidos a procesos de estimulación y/o procesos dolorosos, tales como aspiración endotraqueal, curas y fisioterapia. Se recomienda que, antes de iniciar el procedimiento de estimulación y durante al menos 5 minutos, se mantenga una velocidad de perfusión de remifentanilo de al menos 0,1 microgramo/kg/min (6 microgramos/kg/h). Se puede ajustar la dosis con posterioridad, cada 2 a 5 minutos, con incrementos del orden del 25 al 50%, anticipándose a, o como respuesta a, requerimientos de una analgesia adicional. Durante procesos de estimulación dolorosos se ha empleado una velocidad de perfusión media de 0,25 microgramo/kg/min (15 microgramos/kg/h), y como máximo 0,74 microgramo/kg/min (44,4 microgramos/kg/h) para proporcionar analgesia adicional.

#### Establecimiento de una analgesia alternativa antes de la interrupción de remifentanilo

Debido a la muy rápida neutralización de acción de remifentanilo, no quedará actividad opioidea residual transcurridos 5 a 10 minutos del cese de la administración del fármaco, independientemente de la duración de la perfusión. Se debe tener en cuenta que después de la administración de 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 el tiempo suficiente para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos asociados. Se recomienda que la elección, dosis y momento de la administración del fármaco(s) se planifiquen antes de interrumpir la administración de remifentanilo. Entre las opciones analgésicas existentes se encuentran fármacos analgésicos de acción prolongada o de administración intravenosa o local, controlados por las enfermeras o los pacientes. Estas técnicas deberían siempre ajustarse a las necesidades individuales de los pacientes, a medida que se reduzca la perfusión de remifentanilo. Existe la posibilidad de que se desarrolle tolerancia con el tiempo, durante la administración a largo plazo de agonistas de los receptores  $\mu$ -opioideos.

#### 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 perfusión de remifentanilo se ajuste gradualmente hasta 0,1 microgramo/kg/min (6 microgramos/kg/h) en un periodo de hasta 1 hora antes de la extubación.

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

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

#### **4.2.3.2. Pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos**

El uso de remifentanilo en pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos, no está recomendado ya que no se dispone de datos sobre el uso en estos pacientes.

#### **4.2.3.3 Pacientes con insuficiencia renal en unidades de cuidados intensivos**

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

#### **4.2.4 Poblaciones de pacientes especiales**

##### **4.2.4.1 Población de edad avanzada (más de 65 años)**

###### *Anestesia general*

Remifentanilo deberá utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

La dosis inicial de partida de remifentanilo administrada a pacientes de más de 65 años, deberá ser la mitad de la recomendada para adultos y, posteriormente, se establecerá en función de la necesidad individual del paciente, puesto que en esta población de pacientes se ha observado un aumento de la sensibilidad a los efectos farmacodinámicos 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 TCI debe ser de 1,5 a 4 ng/ml, y posterior titulación en función de la respuesta individual de cada paciente.

###### *Anestesia durante cirugía cardíaca*

No se precisa una reducción en la dosis inicial (ver sección 4.2.2).

###### *Cuidados intensivos*

No se precisa una reducción en la dosis inicial (ver sección Cuidados Intensivos, arriba).

##### **4.2.4.2 Pacientes obesos**

Se recomienda que la posología de remifentanilo administrada mediante perfusión controlada manualmente en pacientes obesos, se reduzca y se base en el peso corporal ideal ya que el aclaramiento y el volumen de distribución de remifentanilo se correlacionan mejor con el peso corporal ideal que con el peso corporal real.

Con el cálculo de la masa corporal magra utilizada en el modelo Minto, es posible que la masa corporal magra se esté subestimando en pacientes femeninos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 Kg/m<sup>2</sup> y en pacientes masculinos con un IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>. Para evitar una infradosificación en estos pacientes se recomienda titular cuidadosamente el remifentanilo administrado por TCI en función de la respuesta individual de cada paciente.

##### **4.2.4.3 Insuficiencia renal**

En base a las investigaciones realizadas hasta la fecha, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal, incluyendo pacientes en cuidados intensivos. Sin embargo, estos pacientes presentan un aclaramiento reducido del metabolito ácido carboxílico.

##### **4.2.4.4 Insuficiencia hepática**

No se requiere un ajuste de la dosis inicial, comparada a la utilizada en adultos sanos, ya que el perfil farmacocinético de remifentanilo no varía en este grupo de población.

No obstante, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria de remifentanilo (ver sección 4.4). Estos pacientes serán estrechamente monitorizados y la dosis de remifentanilo se graduará en función de la necesidad individual del paciente.

##### **4.2.4.5 Pacientes de neurocirugía**

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

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

##### Anestesia general

Como es de esperar que los efectos hemodinámicos de los opiáceos potentes sean más pronunciados en pacientes de los grupos III/IV de la clasificación de la ASA, se guardará la debida precaución cuando se administre remifentanilo a estos pacientes. Se recomienda, por consiguiente, que se reduzca la dosis inicial y que se efectúe el ajuste posterior.

No hay datos suficientes en pacientes pediátricos para establecer recomendaciones posológicas.

En el caso de 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 cardíaca

No se requiere una reducción en la dosis inicial (ver sección 4.2.2).

#### 4.2.5 Recomendaciones sobre velocidades de perfusión de remifentanilo para perfusión controlada manualmente

*Tabla 7: Velocidades de perfusión de remifentanilo (ml/kg/h)*

Velocidad de administración (microgramo(s)/kg/min)	Velocidad de perfusión (ml/kg/h) para concentraciones de			
	20 microgramos/ml 1mg/50ml	25 microgramos/ml 1mg/40ml	50 microgramos/ml 1mg/20ml	250 microgramos/ml 10mg/40ml
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

*Tabla 8: Velocidades de perfusión de remifentanilo (ml/h) para una solución de 20 microgramos /ml*

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

*Tabla 9: Velocidades de perfusión de remifentanilo (ml/h) para una solución de 25 microgramos/ml*

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

*Tabla 10: Velocidades de perfusión de remifentanilo (ml/h) para una solución de 50 microgramos/ml*

Velocidad de perfusión	Peso del paciente (kg)							
	(microgramo(s)/kg/min)	30	40	50	60	70	80	90
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

<b>0,75</b>	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
<b>1,0</b>	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
<b>1,25</b>	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
<b>1,5</b>	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
<b>1,75</b>	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
<b>2,0</b>	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

*Tabla 11: Velocidades de perfusión de remifentanilo (ml/h) para una solución de 250 microgramos/ml*

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

#### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, otros análogos del fentanilo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

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

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Remifentanilo se administrará únicamente en un centro bien equipado para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas específicamente formadas en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y manejo de las reacciones adversas esperadas de los opiáceos potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardíaca.

Tal formación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea y de ventilación asistida.

La utilización de remifentanilo en pacientes con ventilación mecánica en Cuidados Intensivos, no ha sido estudiada para períodos superiores a tres días. Por lo tanto no se ha establecido la seguridad y eficacia de este fármaco en tratamientos de mayor duración.

Por ello no se recomienda una utilización superior a tres días, en pacientes ingresados en Cuidados Intensivos.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a otra clase diferente de opiáceos, pueden presentar una reacción de hipersensibilidad tras la administración de remifentanilo. Se debe tener precaución antes de usar Ultiva en estos pacientes (ver sección 4.3).

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

El uso concomitante de Remifentanilo Kabi y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados pueden dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para los pacientes para los cuales no son posibles opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir Remifentanilo Kabi concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe hacer un seguimiento minucioso de los pacientes en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (ver sección 4.5).

#### Rápida neutralización de la acción

Debido a la muy rápida neutralización de la acción de remifentanilo, los pacientes pueden salir rápidamente de la anestesia y no quedará actividad opioidea residual en los 5-10 minutos siguientes a la interrupción de la administración de remifentanilo. Durante la administración de remifentanilo, así como de agonistas  $\mu$ -opioideos, debe prestarse especial atención al posible desarrollo de tolerancia e hiperalgesia. Por tanto, antes de interrumpir la administración de remifentanilo deberán administrarse analgésicos y agentes sedantes con el tiempo suficiente para que estos agentes puedan ejercer su efecto y para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos concomitantes.

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 terapéutico del analgésico de duración más prolongada. La elección, dosis y tiempo de administración del agente(s) deberán estar planeados previamente y ajustados individualmente para que sean adecuados tanto para el proceso quirúrgico al que será sometido el paciente como al nivel de cuidados postoperatorios previstos. Cuando se administren otros agentes opiáceos como parte del régimen de transición a la analgesia alternativa, se deberá evaluar el beneficio de aportar una analgesia adecuada postoperatoria frente al potencial riesgo de depresión respiratoria debida a estos fármacos.

#### Interrupción del tratamiento y síndrome de abstinencia

La administración repetida a intervalos cortos durante períodos prolongados puede dar lugar al desarrollo del síndrome de abstinencia después de la interrupción del tratamiento. Tras la retirada del tratamiento de remifentanilo se ha informado con poca frecuencia de síntomas como taquicardia, hipertensión y agitación, particularmente tras su retirada abrupta después de una administración prolongada de más de tres días. En estos casos, la re-introducción del tratamiento y la disminución progresiva fue beneficiosa. El uso de remifentanilo no está recomendado, en pacientes ventilados mecánicamente en Unidades de Cuidados Intensivos, durante más de tres días.

#### Rigidez muscular- prevención y manejo

A las dosis recomendadas, puede aparecer rigidez muscular. Como con otros opiáceos, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por tanto, las inyecciones en bolus lento 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, incluyendo soporte ventilatorio. La excesiva rigidez muscular que aparece durante la inducción de la anestesia deberá tratarse administrando un fármaco bloqueante neuromuscular y/o agentes hipnóticos adicionales. La rigidez muscular observada durante el uso de

remifentanilo como analgésico puede ser tratada interrumpiendo o disminuyendo la velocidad de administración de remifentanilo. La resolución de la rigidez muscular tras interrumpir la perfusión de remifentanilo tiene lugar en minutos.

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

#### Depresión respiratoria – medidas de prevención y tratamiento

Como con todos los opiáceos potentes, la analgesia profunda está acompañada por una notable depresión respiratoria. Por consiguiente, sólo se utilizará remifentanilo en áreas provistas de instalaciones para la monitorización y el tratamiento de la depresión respiratoria. Deberá prestarse una atención especial en pacientes con función pulmonar alterada y con insuficiencia hepática severa (ver también sección 5.2). Estos pacientes pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores a nivel respiratorio de remifentanilo. Por ello estos pacientes deberían ser rigurosamente monitorizados, y la dosis de remifentanilo debe ser calculada de forma individual según las necesidades de cada 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 remifentanilo, éste no ha mostrado ser causante de depresión respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. Sin embargo, ante la presencia de ciertos factores (ej. administración inadvertida de dosis en bolus (ver abajo) y la administración concomitante de opiáceos de acción más duradera), se ha reportado depresión respiratoria hasta 50 minutos tras la interrupción de la perfusión. Dado que son muchos los factores que pueden afectar a la recuperación postoperatoria, es importante asegurarse de que se alcance un estado de consciencia total y una ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente salga del área de recuperación.

#### Efectos cardiovasculares

El riesgo de aparición de efectos cardiovasculares tales como hipotensión y bradicardia, que podrían dar lugar a asistolia/parada cardíaca (ver sección 4.5 y 4.8), puede reducirse disminuyendo la velocidad de perfusión de remifentanilo o las dosis de anestésicos administrados concurrentemente; asimismo mediante la administración por vía intravenosa de fluidos, fármacos vasopresores o anticolinérgicos, a conveniencia. Los pacientes debilitados, con hipovolemia, hipotensos y de edad avanzada, pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares de remifentanilo.

#### Administración inadvertida

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

#### Recién nacidos/lactantes

Existen datos limitados del uso en recién nacidos/lactantes de menos de un año de edad (ver secciones 4.2.1.3 y 5.1).

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

La administración repetida de opiáceos puede inducir tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opiáceos (TCO). El abuso o uso indebido intencionado de opiáceos 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).

#### Envase



El tapón de goma de bromobutilo de este producto contiene goma de látex, que debe tenerse en cuenta al perforar el tapón, ya que la goma de látex puede provocar reacciones alérgicas graves durante la administración en personas con hipersensibilidad al látex.

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

Remifentanilo no se metaboliza por la colinesterasa plasmática, por lo que no se anticipa la existencia de interacciones con fármacos que sean metabolizados por este enzima. Como con otros fármacos opiáceos, remifentanilo administrado mediante perfusión controlada manualmente o mediante TCI, reduce las dosis de anestésicos por vía inhalatoria o intravenosa, así como de las benzodiazepinas que se requieren en anestesia (ver sección 4.2).

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros fármacos relacionados: el uso concomitante de opiáceos con sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4). El uso concomitante de opioides y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) aumenta el 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 serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de una enfermedad potencialmente mortal denominada síndrome serotoninérgico. Se debe tener precaución al administrar IMAO de forma concomitante. Se debe interrumpir el tratamiento con IMAO irreversibles al menos 2 semanas antes de utilizar remifentanilo.

Los efectos cardiovasculares de remifentanilo (hipotensión y bradicardia – ver sección 4.4 y 4.8), pueden estar exacerbados en pacientes que reciban tratamiento concomitante con fármacos depresores del sistema cardíaco, tales como beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Remifentanilo Kabi debería usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

##### **Lactancia**

No se sabe si remifentanilo se secreta por la leche materna. Sin embargo porque los análogos del fentanilo se secretan en la leche materna y material relacionado con remifentanilo se encontró en leche de rata tras administración de remifentanilo, las madres lactantes deberían cesar la lactancia materna hasta transcurridas 24 horas de la administración de remifentanilo.

##### **Parto y alumbramiento**

No existen datos suficientes para recomendar el uso de remifentanilo durante el parto y la intervención de cesárea. Se sabe que el remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos del fentanilo pueden causar depresión respiratoria en los niños. 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 sección 4.4)..

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

Remifentanilo ejerce una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Tras utilizar remifentanilo para anestesia, se debe informar a los pacientes cuándo pueden reanudarse estas actividades.. Se aconseja acompañar al paciente al volver a su domicilio y evitar que se consuman bebidas alcohólicas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comúnmente relacionadas con la administración de remifentanilo, son consecuencia directa de la acción sobre los receptores opioideos  $\mu$ . Estas reacciones adversas desaparecen a los pocos minutos de interrumpir o de disminuir la velocidad de administración de remifentanilo.

Se definen a continuación las frecuencias con el fin de clasificar la aparición de reacciones adversas:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$
No conocida	La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Se han notificado reacciones alérgicas, 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/parada cardiaca, 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	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Escalofríos postoperatorios
	Poco frecuente	Dolores postoperatorios
	No conocida	Tolerancia a medicamentos

#### Interrupción del tratamiento

Tras la retirada del tratamiento con remifentanilo se han notificado con poca frecuencia de síntomas como taquicardia, hipertensión y agitación, particularmente tras su retirada abrupta después de una administración prolongada de más de 3 días. (Ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

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

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

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos opiáceos, código ATC: N01A H06

#### Mecanismo de acción

Remifentanilo es un agonista selectivo de los receptores opioideos  $\mu$  cuya acción comienza rápidamente y su duración es muy corta. A la actividad de remifentanilo en el receptor opioideo  $\mu$  se opone la acción de los antagonistas narcóticos tales como la naloxona.

#### Efectos farmacodinámicos

Determinaciones de histamina en pacientes y voluntarios sanos, han mostrado la ausencia de aumento de los niveles de histamina, tras la administración de dosis de hasta 30 microgramos g/kg de remifentanilo en bolus.

Recién nacidos/lactantes (menores de 1 año de edad):

En un estudio aleatorizado (proporción de 2:1, remifentanilo:halotano), abierto, de grupos paralelos, multicéntrico con 60 lactantes y recién nacidos de 8 semanas de edad o menores (media de 5,5 semanas) con estado físico ASA I-II, que fueron sometidos a pílora, la eficacia y seguridad de remifentanilo (administrado como perfusión inicial continua de 0,4 microgramo/kg/min más dosis suplementarias o cambios de velocidad de perfusión según necesidad) se comparó con halotano (administrado al 0,4% con incrementos suplementarios en función de la necesidad). Se consiguió el mantenimiento de la anestesia mediante la administración adicional de óxido nítrico al 70% (N<sub>2</sub>O) además de oxígeno al 30%. Los tiempos de recuperación

fueron superiores en el grupo de remifentanilo, en relación con los grupos de halotano (diferencias no significativas).

Uso de Anestesia Total Intravenosa (ATIV)- niños de 6 meses hasta 16 años:

Se comparó la ATIV con remifentanilo en cirugía pediátrica con la anestesia por inhalación en tres estudios abiertos, aleatorizados. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

<b>Intervención quirúrgica</b>	<b>Edad (y), (N)</b>	<b>Condiciones del estudio (mantenimiento)</b>	<b>Extubación (min) (media (SD))</b>
Cirugía abdominal baja/urológica	0,5-16 (120)	ATIV: propofol (5 -10 mg/kg/h) + remifentanilo (0,125 - 1,0 microgramo/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anestesia por inhalación: sevoflurano (1,0 – 1,5 CAM) y remifentanilo (0,125 – 1.0 microgramo/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
Cirugía ORL	4-11 (50)	ATIV: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanilo (0,5 microgramo/kg/min)	11 (3,7)
		Anestesia por inhalación: desflurano (1,3 CAM) y mezcla de N <sub>2</sub> O	9,4 (2,9) No significativo
Cirugía general u ORL	2-12 (153)	ATIV: remifentanilo (0,2 – 0,5 microgramo/kg/min) + propofol (100 -200 microgramos/kg/min)	Tiempos de extubación comparables (basados en datos limitados)
		Anestesia por inhalación: sevoflurano (1 -1.5 CAM) + mezcla de N <sub>2</sub> O	

CAM: Concentración Alveolar Mínima

En el estudio de cirugía abdominal baja/urológica donde se comparaba remifentanilo/propofol con remifentanilo/sevoflurano, se produjo hipotensión con mayor frecuencia con remifentanilo/sevoflurano y bradicardia con mayor frecuencia con remifentanilo/propofol. En ambos casos, la diferencia fue significativa. En el estudio en cirugía ORL que comparaba remifentanilo/propofol con desflurano/óxido nitroso, se observaron valores de frecuencia cardiaca significativamente mas altos en sujetos que recibían desflurano/óxido nitroso en comparación con remifentanilo/propofol y con los valores basales.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Eliminación

Tras la administración de las dosis recomendadas de remifentanilo, la semivida efectiva biológica es de 3-10 minutos.

El aclaramiento promedio 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 el 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 incremento en la velocidad de perfusión de 0,1 microgramo/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 opiáceo metabolizado por esterasas, que es susceptible de ser metabolizado por esterasas tisulares y sanguíneas inespecíficas. El metabolismo de remifentanilo da lugar a la formación del metabolito inactivo ácido carboxílico (con una potencia de 1/4600 veces la de remifentanilo).

Estudios realizados en humanos indican que toda la actividad farmacológica está relacionada

con el compuesto de partida. La actividad de este metabolito no tiene ninguna consecuencia clínica. Su vida media en adultos sanos es de 2 horas. En pacientes con función renal normal, después de 7-10 horas un 95% del remifentanilo es recuperado en orina en forma del metabolito ácido carboxílico. Remifentanilo no es un sustrato para la colinesterasa plasmática.

#### Transferencia a placenta y leche

Los estudios de transferencia placentaria realizados con ratas y conejos mostraron que las crías están expuestas a remifentanilo y/o sus metabolitos durante el crecimiento y el desarrollo. Se transfiere material relacionado con remifentanilo a la leche de ratas lactantes. En ensayos clínicos en humanos, las concentraciones medias de remifentanilo halladas en sangre materna fueron aproximadamente el doble que las observadas en sangre fetal. No obstante, en algunos casos las concentraciones alcanzadas en los fetos fueron similares a las de las madres. La relación arteriovenosa fetal de concentraciones de remifentanilo, fue de aproximadamente un 30%, señalando la existencia de un metabolismo en el neonato.

#### Anestesia cardíaca

El aclaramiento de remifentanilo se reduce en aproximadamente un 20% durante el “bypass” cardiopulmonar hipotérmico (28°C). Un descenso de 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 perfusión 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, cabe esperar que la concentración del metabolito ácido carboxílico alcance aproximadamente 250 veces el nivel de remifentanilo en el estado de equilibrio. Los datos clínicos disponibles demuestran que la acumulación del metabolito no provoca, incluso en estos pacientes, efectos  $\mu$ -opiáceos clínicamente relevantes, tras la administración de perfusiones de remifentanilo de hasta 3 días. No se dispone de datos sobre la seguridad y el perfil farmacocinético del metabolito tras administrar perfusiones de remifentanilo durante más de 3 días.

No existe evidencia de que remifentanilo se extraiga durante la hemodiálisis.

El metabolito ácido carboxílico es extraído 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 ser estrechamente monitorizados y la dosis deberá ajustarse a la necesidad individual del paciente.

#### Pacientes pediátricos

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 de 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 perfusión de remifentanilo, deben ser rápidos y semejantes a los observados en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética del metabolito ácido carboxílico en pacientes pediátricos 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 de edad avanzada (más de 65 años), en comparación al de pacientes jóvenes.

La actividad farmacodinámica de remifentanilo aumenta con la edad. En pacientes de edad avanzada, el valor de la  $CE_{50}$  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.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Remifentanilo, como otros análogos del fentanilo, produce incrementos en la duración del potencial de acción (DPA) en fibras de Purkinje aisladas de perro. No se han observado efectos a una concentración de 0.1 micromolar (38ng/ml). Los efectos se han detectado a una concentración de 1 micromolar (377ng/ml), y son estadísticamente significativos a una concentración de 10 micromolar (3770ng/mL). Estas concentraciones son 12 y 119 veces más altas que las concentraciones libres probables más altas (o 3 veces y 36 veces respectivamente, que las concentraciones sanguíneas probables más altas) tras la administración de la dosis terapéutica recomendada.

#### Toxicidad aguda

Se observaron los signos esperados de una intoxicación  $\mu$ -opioidea en ratones, ratas y perros no ventilados, cuando se administraron grandes dosis únicas por vía intravenosa en bolus. En estos estudios, los animales de la especie más sensible, la rata macho, sobrevivieron tras la administración de 5 mg/kg. Las microhemorragias cerebrales inducidas por la hipoxia en perros, fueron reversibles en los 14 días siguientes a la finalización de la administración.

#### Toxicidad por dosis repetidas

La administración de dosis en bolus de remifentanilo a perros y ratas no ventilados, causó depresión respiratoria en todos los grupos tratados y microhemorragias cerebrales reversibles en los perros. Investigaciones posteriores, demostraron que las microhemorragias eran consecuencia de una hipoxia y que no eran específicas de remifentanilo. No se observaron microhemorragias cerebrales en los estudios realizados con perros y ratas no ventilados, a los que se administró el fármaco mediante perfusión porque estos estudios fueron llevados a cabo con dosis que no causaron depresión respiratoria grave.

Se deduce de los estudios preclínicos, que la depresión respiratoria y secuelas asociadas son la causa más probable de aparición de acontecimientos adversos potencialmente graves en el hombre. La administración a perros, por vía intratecal, de la formulación sólo con glicina (esto es, sin remifentanilo) causó agitación, dolor y disfunción e incoordinación de los miembros posteriores. Se considera que estos efectos son secundarios a la administración del excipiente glicina. Debido a las mejores propiedades tamponantes de la sangre, a la más rápida dilución y a la baja concentración de glicina de la formulación de Remifentanilo Kabi, este hallazgo carece de relevancia clínica en cuanto a la administración de remifentanilo por vía intravenosa.

#### Estudios de toxicidad de la reproducción

Remifentanilo redujo la fertilidad en ratas macho tras la administración de inyecciones intravenosas diarias durante al menos 70 días. No se demostró la existencia de una dosis sin efecto. La fertilidad de ratas hembra no fue afectada. No se han observado efectos teratogénicos con remifentanilo en ratas y en conejos. La administración de remifentanilo a ratas a lo largo del último período de gestación y de la lactancia no afectó significativamente la supervivencia, desarrollo o capacidad reproductora de la generación  $F_1$ .

#### Genotoxicidad

Los resultados de la realización de una serie de pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* con remifentanilo no fueron positivos, salvo en el caso del ensayo *in vitro* de la timidina kinasa de linfoma de ratón, cuyo resultado dio positivo con activación metabólica.

Como los resultados del ensayo de linfoma de ratón no pudieron confirmarse en más pruebas *in vitro* e *in vivo*, se considera que el tratamiento con remifentanilo no plantea un riesgo de genotoxicidad para los pacientes.

### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con remifentanilo

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Glicina

Acido clorhídrico (para ajuste de pH)

### **6.2. Incompatibilidades**

Remifentanilo Kabi no debe ser mezclado con otros productos medicinales, excepto los mencionados en la sección 6.6

Remifentanilo Kabi no debe ser mezclado con solución inyectable lactada de Ringer, o con solución inyectable lactada de Ringer y glucosa 50 mg/ml (5%).

Remifentanilo Kabi no deberá mezclarse con propofol en la misma mezcla para administración intravenosa. Para compatibilidad cuando se administra mediante un catéter i.v., por favor ver sección 6.6.

No se recomienda administrar Remifentanilo Kabi dentro de la misma vía de administración intravenosa de sangre/suero/plasma, ya que la presencia de esterases inespecíficas en productos sanguíneos puede conducir a la hidrólisis de remifentanilo dando lugar a su metabolito inactivo. Remifentanilo Kabi no debe mezclarse con otros medicamentos antes de la administración.

### **6.3. Periodo de validez**

*Acondicionado para la venta:*

2 años

*Tras la reconstitución/dilución:*

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento de la solución reconstituida, previos a la utilización, son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No refrigerar o congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido / diluido, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Vial de 6 ml de vidrio incoloro tipo I con tapón de bromobutilo y cápsula.

Tamaños de envase: 1 ó 5 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Reconstitución:

Remifentanilo Kabi debe ser preparado para uso intravenoso mediante la adición del volumen adecuado (según se indica en la siguiente tabla) de uno de los diluyentes listados a continuación, para dar lugar a una solución reconstituida con una concentración aproximada de 1mg/ml.

Presentación	Volumen de diluyente a añadir	Concentración de la solución reconstituida
Remifentanilo Kabi 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanilo Kabi 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanilo Kabi 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Agitar hasta disolución completa. La solución reconstituida debe ser transparente, incolora y libre de partículas visibles.

### Dilución adicional:

Tras la reconstitución, Remifentanilo kabi 1 mg/ 2 mg/ 5 mg no se debe administrar sin dilución adicional. Para la administración mediante perfusión controlada manualmente, Remifentanilo Kabi puede diluirse 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 pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores) con uno de los siguientes fluidos IV indicados a continuación.

Para la perfusión controlada (TCI) la dilución recomendada de Remifentanilo Kabi es 20 a 50 microgramos/ml.

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

Para la dilución se debe usar una de las siguientes soluciones:

Agua para inyección

Glucosa 50 mg/ml (5 %) solución inyectable

Glucosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable y cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable

Cloruro de Sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable

Cloruro de Sodio 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable

Cuando se administra en un catéter IV se pueden usar también los siguientes fluidos intravenosos:

Ringer Lactato solución inyectable

Ringer Lactato y glucosa 50 mg/ml (5 %) solución inyectable

Remifentanilo Kabi es compatible con propofol cuando se administra en un catéter IV.

No se deben usar otros diluyentes.

Se debe inspeccionar visualmente la solución por si hubiera partículas antes de la administración. Solamente se debe usar la solución si es transparente y libre de partículas.

Preferiblemente, las perfusiones intravenosas de remifentanilo se deben preparar en el momento de la administración (ver sección 6.3).



El contenido del vial es para un único uso. El producto no utilizado o los residuos se deben eliminar de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

FRESENIUS KABI ESPAÑA, S.A.U.  
Marina, 16-18,  
08005 Barcelona (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Remifentanilo Kabi 1 mg: 73167  
Remifentanilo Kabi 2 mg: 73168  
Remifentanilo Kabi 5 mg: 73169

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

16/05/2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2022