

# Remifentanilo Kabi

## Remifentanilo

### 5 mg

#### Polvo liofilizado para inyectable de administración I.V.

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

#### FÓRMULA

Cada frasco ampolla de REMIFENTANILO KABI de 5 mg contiene:

Remifentanilo (como Clorhidrato)	5 mg
Glicina	15 mg

Ácido Clorhídrico diluido c.s.p. ajustar pH

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Analgésico (opioide).

#### INDICACIONES

Remifentanilo Kabi está indicado para la administración I.V.:

- Como agente analgésico para su uso durante la inducción y mantenimiento de la anestesia general en procedimientos ambulatorios o en pacientes internados.
- Para continuar la analgesia durante el periodo postoperatorio inmediato de los pacientes adultos, bajo la directa supervisión del médico anestesista en la unidad de cuidados de recuperación anestésica o en la unidad de cuidados intensivos, para pacientes mayores a 18 años.
- Como componente analgésico durante la anestesia en pacientes adultos.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Propiedades farmacodinámicas:** el Remifentanilo es un agonista selectivo de los receptores  $OP_2$  ( $\mu$  de los opioides), de acción rápida y corta. La actividad del Remifentanilo en dichos receptores es antagonizada por antagonistas de los opioides tales como la naloxona. La acción farmacológica de los analgésicos opioides se ejerce, en forma fundamental, a través de su unión con los denominados receptores opioides, ubicados en las membranas de las neuronas.

Los receptores opioides son estereoespecíficos para la morfina y están localizados en distintas zonas del sistema de transmisión nociceptiva. La analgesia es la consecuencia de la interacción entre los opioides con algunos de dichos receptores, que afecta tanto los sistemas aferentes como los eferentes nociceptivos.

Las valoraciones de histamina en pacientes y en voluntarios sanos han demostrado que sus niveles no ascienden tras la administración en bolo de remifentanilo a dosis de hasta 30  $\mu$ g/kg durante 60 segundos.

**Propiedades farmacocinéticas:** tras la administración de las dosis recomendadas de remifentanilo, la vida media efectiva es de 3 a 10 minutos. La depuración media de remifentanilo en adultos jóvenes y sanos es de 40 ml/min/kg, el volumen de distribución central es de 100 ml/kg y el volumen de distribución en estado estable es de 350 ml/kg.

La concentración sanguínea de remifentanilo es proporcional a la dosis administrada dentro de toda la escala de las recomendadas. Por cada aumento de 0,1 mcg/kg/min de la velocidad de infusión, la concentración plasmática de remifentanilo ascenderá 2,5 ng/ml. El remifentanilo se une aproximadamente en un 70% con proteínas plasmáticas.

**Metabolismo:** el remifentanilo es un opioide metabolizado por esterasas, es susceptible al metabolismo por esterasas no específicas de la sangre y de los tejidos. El metabolismo de remifentanilo conduce a la formación de un metabolito de ácido carboxílico esencialmente inactivo (1/4600 veces menos potente que remifentanilo). La vida media del metabolito en los adultos sanos es de 2 horas. Aproximadamente un 95% de remifentanilo se recupera de la orina en forma del metabolito de ácido carboxílico. El remifentanilo no es un sustrato ni para la acetilcolinesterasa, ni para la butiril colinesterasa. El remifentanilo no es metabolizado por la pseudocolinesterasa y no es metabolizado por el pulmón y el hígado.

**Pasaje a la placenta y a la leche:** estudios realizados en ratas y conejos preñados revelaron significativa transferencia de remifentanilo y/o sus metabolitos a través de la placenta a los tejidos fetales.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

No se conoce con certeza si remifentanilo es excretado en la leche humana.

Estudios en ratas lactantes mostraron que remifentanilo es excretado por la leche.

**Anestesia cardiaca:** la depuración de remifentanilo disminuye por hasta un 20% durante las intervenciones de bypass cardiopulmonar hipotérmico (28°C). La disminución de la temperatura corporal disminuye la eliminación por depuración en un 3% por grado centígrado.

**Compromiso renal:** la farmacocinética de remifentanilo no cambia en pacientes con fuerte compromiso renal (depuración de creatinina, <10 ml/min). En pacientes anéfricos, la vida media del metabolito ácido carboxílico aumenta a aproximadamente 30 horas. No obstante, y en vista de la relación calculada de potencia del metabolito respecto a la molécula madre (1:4.600), las simulaciones farmacocinéticas indican que el metabolito ácido carboxílico no se acumulará a concentraciones clínicamente activas tras infusiones de remifentanilo de hasta 2 mcg/kg/min, durante unas 12 horas.

**Compromiso hepático:** la farmacocinética de remifentanilo no cambia en pacientes con un fuerte compromiso hepático que están esperando un trasplante de hígado, ni durante la fase no hepática de la intervención en sí. Los pacientes con un fuerte compromiso hepático pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores de la respiración del remifentanilo. Estos pacientes deben ser estrechamente vigilados, y la dosis de

remifentanilo debe titularse según las necesidades individuales de cada uno.

**Pacientes pediátricos:** en los niños de 5 días a 17 años de edad, la depuración media y el volumen de distribución en estado estable de remifentanilo son mayores y bajan a los valores de los adultos sanos jóvenes para la edad de los 17 años. La vida media de remifentanilo no es muy distinta en los neonatos, lo que indica que los cambios del efecto del analgésico a raíz de cambios de la velocidad de infusión de remifentanilo serían rápidos y parecidos a los observados en adultos sanos jóvenes. En pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad la farmacocinética del metabolito del ácido carboxílico es parecida a la observada en adultos, cuando se corrige por las diferencias de peso corporal.

**Pacientes geriátricos:** cuando los pacientes superan los 65 años, el clearance de remifentanilo está disminuido en aproximadamente un 25%, con respecto a pacientes más jóvenes. La actividad farmacodinámica de remifentanilo aumenta según avanza la edad. Por lo tanto, la dosis inicial de remifentanilo debe reducirse en un 50% para pacientes senescentes, y después debe adaptarse según con el comportamiento individual de cada paciente.

**Información de seguridad preclínica:** la administración por vía intratecal de la formulación con glicina sin remifentanilo a perros les causó agitación, dolor y disfunción y falta de coordinación de las patas traseras. Se piensa que estos efectos son secundarios a la glicina. Esta se usa corrientemente como excipiente en los productos para uso por vía intravenosa, y este hallazgo no afecta la administración de remifentanilo por dicha vía. No ha habido ningún otro hallazgo de importancia clínica.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Remifentanilo Kabi debe administrarse únicamente en un establecimiento plenamente dotado para la vigilancia y apoyo de la respiración y de la función cardiovascular por parte de personas específicamente adiestradas en el uso de anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de los efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluyendo reanimación cardiaca y respiratoria. Tal adiestramiento tiene que incluir el establecimiento y mantenimiento de la vía aérea permeable y la ventilación asistida. Las infusiones continuas de Remifentanilo Kabi tienen que administrarse, a través de un dispositivo de infusión calibrado, por un tubo I.V. de flujo rápido o por un tubo I.V. Este tubo de infusión debe estar conectado a, o cerca de la cánula venosa para reducir al mínimo el espacio muerto potencial. Deberá tenerse especial cuidado para evitar la obstrucción o desconexión de los tubos de infusión, y se limpiarán adecuadamente para eliminar los residuos de remifentanilo después de usarlos.

Remifentanilo Kabi es para uso por vía I.V. únicamente y **no debe administrarse por inyección epidural ni intratecal**. Remifentanilo Kabi es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (25°C) tras su reconstitución a una solución concentrada (1 mg/ml de Remifentanilo), y se recomiendan diluciones adicionales de 20-250 mcg/ml (50 mcg/ml es la dilución recomendada para adultos y 20 a 25 mcg/ml es la dilución recomendada para pacientes pediátricos de 1 año o más), con uno de los siguientes líquidos I.V. aquí enumerados: agua esterilizada para inyecciones; dextrosa al 5% inyectable; dextrosa al 5% y cloruro sódico al 0.9% inyectables; cloruro sódico al 0.9% inyectable; cloruro sódico al 0.45% inyectable (para información adicional, ver instrucciones para el uso y manejo que incluye tablas para dosificar Remifentanilo Kabi de acuerdo a los requerimientos del paciente).

#### ANESTESIA GENERAL

La administración de Remifentanilo Kabi tiene que individualizarse según la respuesta del paciente. No se recomienda su uso como el único agente en la anestesia general.

#### ADULTOS

El siguiente cuadro resume las velocidades de infusión y escalas de dosis iniciales.

Esquema posológico destinado al adulto (ver cuadro).

Indicación	Inyección en bolo (mcg/kg)	Infusión continua (mcg/kg/min)	
		Velocidad inicial	Rango
Inducción de la anestesia en pacientes bajo ventilación asistida.	1 (administrado en no menos de 30 segundos)	0,5 - 1	-
Mantenimiento de la anestesia en pacientes bajo ventilación asistida.			
Oxido Nitroso (66%)	0,5 - 1	0,4	0,1 - 2
Isoflurano (dosis inicial de 0,5 CAM)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2
Propofol (dosis inicial de 100 mcg/kg/min)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2
Anestesia con ventilación espontánea	No recomendada	0,04	0,025 - 0,1
Continuación de la analgesia en el período postoperatorio inmediato	No recomendada	0,1	0,025 - 0,2

CAM: Concentración Alveolar Mínima

Cuando se administra remifentanilo por infusión en bolo para inducir la anestesia, la administración debe hacerse en un mínimo de 30 segundos. A las dosis recomendadas más arriba, remifentanilo disminuye considerablemente la cantidad de agente hipnótico necesaria para sostener la anestesia. Por lo tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse como se recomienda más arriba a fin de evitar una profundidad excesiva de la anestesia (véase "Medicamentos adyuvantes"). No hay datos que permitan hacer recomendaciones posológicas respecto al uso simultáneo de otros hipnóticos con el remifentanilo.

- **Inducción de la anestesia:** Remifentanilo Kabi debe administrarse con un agente hipnótico tal como propofol, tiopental, o isoflurano para la inducción de la anestesia. Remifentanilo Kabi puede ser administrado a una velocidad de infusión de 0.5 a 1 mcg/kg/min con o sin una infusión inicial en bolo de 1 mcg/kg en no menos de 30 segundos. Si la intubación endotraqueal se efectuara en 8 a 10 minutos después de iniciada la infusión de Remifentanilo Kabi, la infusión en bolo no es necesaria.

- **Mantenimiento de la anestesia:** después de la intubación endotraqueal, la velocidad de infusión de Remifentanilo Kabi debe disminuir, de acuerdo a la técnica anestésica, como se indica en la tabla anterior. Debido al rápido inicio de acción y a la corta duración de Remifentanilo Kabi, la velocidad de administración durante la anestesia puede ser titulada incrementando en un 25 a 100% o disminuida en un 25 a 50% cada 2 a 5 minutos para conseguir los niveles de respuesta  $\mu$ - opioide deseados. Puede administrarse de ser necesario una infusión suplementaria, en bolo I.V., cada 2 a 5 minutos.

- **Anestesia con ventilación espontánea:** en la anestesia con ventilación espontánea es probable que ocurra una depresión respiratoria. Se necesitan cuidados especiales para ajustar la dosis a los requerimientos del paciente y puede ser necesario soporte ventilatorio.

- **Continuación al período post-operatorio inmediato:** en caso que no se haya establecido una analgesia de más larga duración antes que finalice la cirugía, puede ser necesario continuar con Remifentanilo Kabi para mantener la anestesia durante el período postoperatorio inmediato, hasta que la analgesia de larga duración haya alcanzado su máximo efecto. En pacientes con ventilación asistida, la velocidad de infusión debe continuar siendo titulada hasta la obtención del efecto. En pacientes que están respirando espontáneamente la velocidad de infusión de Remifentanilo Kabi inicialmente debe disminuirse a una velocidad de 0,1 mcg/kg/min. La velocidad de infusión puede luego aumentarse o disminuirse, no más de 0,025 mcg/kg/min cada 5 minutos, para equilibrar la frecuencia respiratoria y el nivel de analgesia del paciente. No se recomienda el uso de Remifentanilo Kabi en bolo para el manejo del dolor durante el período postoperatorio en pacientes que respiran espontáneamente.

- **Directrices para el abandono:** debido a la ultrarrápida finalización de la acción de remifentanilo, no se encontrará actividad opioide residual a los 5 a 10 minutos del cese de la administración. En el caso de los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en quienes se prevé habrá dolor postoperatorio, se deberá administrar analgésicos antes o inmediatamente después de terminar la infusión de remifentanilo. Tiene que haber suficiente tiempo para alcanzar el efecto máximo del analgésico de acción prolongada. La elección de éste, estará de acuerdo a la intervención a la que haya sido sometido el paciente y a la cantidad y calidad de cuidados postoperatorios que necesitará el mismo.

- **Medicamentos coadyuvantes:** remifentanilo disminuye la cantidad o dosis de anestésicos inhalados, hipnóticos y benzodiazepinas necesarias para la anestesia (véase "Interacciones medicamentosas y de otros tipos"). Las dosis de los siguientes agentes utilizados en la anestesia, isoflurano, tiopental, propofol y temazepam, pueden reducirse hasta un 75% cuando se utilizan concurrentemente con remifentanilo.

#### **PACIENTES PEDIÁTRICOS (1 a 12 años de edad)**

No hay datos disponibles para el uso de remifentanilo en menores de 1 año.

- **Inducción de la anestesia:** No hay información suficiente para hacer recomendaciones de dosis de inducción en este grupo etario.

#### **- Mantenimiento de la anestesia**

Esquema posológico para el mantenimiento de la anestesia en los pacientes pediátricos (1 a 12 años):

Anestésico Coadyuvante	Inyección en bolo de Remifentanilo (mcg/kg)	Infusión continua de Remifentanilo (mcg/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de mantenimiento típica
Oxido de nitroso (al 70%)	1	0,4	0,4 - 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

CAM = Concentración alveolar mínima.

Cuando se administra Remifentanilo Kabi en bolo, éste debe llevar no menos de 30 segundos. La intervención no debe comenzar hasta por lo menos 5 minutos después de que empiece la infusión de Remifentanilo Kabi, si no se ha administrado simultáneamente una dosis en bolo.

Los pacientes pediátricos deben ser vigilados y se les titulará la dosis hasta alcanzar la profundidad de la anestesia apropiada a la intervención quirúrgica.

- **Medicamentos coadyuvantes:** a las dosis recomendadas más arriba, remifentanilo disminuye considerablemente la cantidad del hipnótico que se necesita para mantener la anestesia. Por lo tanto, el isoflurano, halotano y sevoflurano deben administrarse como se recomienda más arriba, a fin de evitar una profundidad excesiva de la anestesia. No hay datos que permitan formular recomendaciones posológicas sobre el uso simultáneo de otros hipnóticos con remifentanilo.

- **Directrices para el abandono:** tras terminar la infusión, el cese del efecto analgésico de Remifentanilo Kabi es rápido y parecido al que tiene lugar en adultos. Deben preverse y cubrirse los requerimientos analgésicos post-operatorios apropiados.

Neonatos/ niños pequeños (de menos de 1 año): el perfil farmacocinético de remifentanilo en neonatos/niños pequeños (menos de 1 año) es comparable al del adulto tras su corrección por las diferencias del peso corporal. No obstante, no hay suficientes datos clínicos para poder hacer recomendaciones posológicas respecto a esta edad. Es desaconsejado el uso de remifentanilo en niños menores de 1 año ya que no hay datos clínicos suficientes.

## ANESTESIA CARDÍACA ADULTOS

Esquema posológico para la anestesia en cirugía cardíaca:

Indicación	Inyección en bolo de Remifentanilo (mcg/kg)	Infusión continua de Remifentanilo (mcg/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de mantenimiento típica
Inducción	No recomendada	0,5 - 1	-
Mantenimiento de la anestesia			
Isoflurano (dosis inicial 0,4 CAM)	0,5 - 1	0,5 - 1	0,003 - 4
Propofol (dosis inicial 50 µg/kg/min)	0,5 - 1	0,5 - 1	0,01 - 4,3
Continuación de la analgesia postoperatoria antes de la extubación	No recomendada	0,5 - 1	0 - 1

- **Período de inducción de la anestesia:** tras la administración del hipnótico para inducir la anestesia, Remifentanilo Kabi debe administrarse a una velocidad de infusión inicial de 1 mcg/kg/min. No se recomienda la inyección en bolo de Remifentanilo Kabi durante la inducción de los pacientes sometidos a intervenciones cardíacas. La intubación endotraqueal no debe tener lugar hasta por lo menos 5 minutos después del comienzo de la infusión.

- **Período de mantenimiento de la anestesia:** tras la intubación endotraqueal, la velocidad de infusión de Remifentanilo Kabi debe titularse según las necesidades de cada paciente. También pueden administrarse dosis en bolo suplementarias según sea necesario. Los pacientes cardíacos de alto riesgo, tales como los que tienen una disminuida función ventricular, deben recibir una dosis en bolo máxima de 0,5 mcg/kg. Estas recomendaciones posológicas también se aplican durante las operaciones de bypass cardiopulmonar hipotérmico.

- **Medicamentos coadyuvantes:** a las dosis recomendadas más arriba, remifentanilo disminuye considerablemente la cantidad de hipnótico necesitada para sostener la anestesia. Por lo tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse según se recomienda más arriba, a fin de evitar una profundidad excesiva de la anestesia. No hay datos que permitan hacer recomendaciones posológicas respecto al uso simultáneo de otros hipnóticos con remifentanilo.

- **Continuación de la analgesia postoperatoria antes de la extubación:** se recomienda que la infusión de Remifentanilo Kabi continúe a la velocidad intraoperatoria final durante el traslado de los pacientes a la zona de cuidados postoperatorios. Al llegar a esta zona, la infusión debe mantenerse según el criterio del médico actuante hasta el momento en que el paciente le será retirado el respirador.

- **Directivas para la supresión del Remifentanilo Kabi:** antes de cesarse la administración de Remifentanilo Kabi, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos con suficiente antelación. La elección de estos agentes, y su dosis, deben ser apropiados al grado de cuidado postoperatorio necesitado por el paciente. Se recomienda cesar la infusión de Remifentanilo Kabi disminuyendo la velocidad de infusión en un 25% a intervalos de 10 minutos. Durante la salida de la ventilación artificial no debe aumentarse la infusión de Remifentanilo Kabi y solamente debe efectuarse una titulación descendente, suplementándose según sea necesario con analgésicos alternativos. Se recomienda tratar los cambios hemodinámicos tales como hipertensión y taquicardia con agentes alternativos, según sea apropiado.

**PACIENTES PEDIÁTRICOS:** existe poca información del empleo de remifentanilo en cirugía cardíaca para hacer recomendaciones posológicas.

### POBLACIONES ESPECIALES

- **Pacientes mayores de 65 años de edad:** Anestesia general: la dosis inicial de remifentanilo administrada a los pacientes de más de 65 años debe ser la mitad de la recomendada para el adulto y se titulará según las necesidades de cada paciente, dado que se ha observado que las personas de esta edad son más sensibles a los efectos farmacológicos de remifentanilo. Este ajuste de la dosis se aplica a todas las fases de la anestesia, incluyendo la inducción, mantenimiento y analgesia postoperatoria.  
Anestesia cardíaca: no es necesario ajustar la dosis inicial.

- **Pacientes obesos:** se recomienda que, para los pacientes obesos, se reduzca la dosis de Remifentanilo Kabi y se base en su peso ideal, dado que la depuración y volumen de distribución de remifentanilo están más correlacionados con el peso ideal que con el verdadero peso de estos pacientes.

- **Compromiso renal:** no es necesario ajustar la dosis, en relación a la usada para el adulto sano, dado que el perfil farmacocinético de remifentanilo no cambia en presencia de compromiso renal.

- **Compromiso hepático:** no es necesario ajustar la dosis, en relación a la usada para el adulto sano, dado que el perfil farmacocinético de remifentanilo no cambia en presencia de compromiso hepático. No obstante, los pacientes con un fuerte compromiso de este tipo pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores de la respiración que ejerce el remifentanilo. Estos pacientes deben ser estrechamente vigilados, y la dosis se ajustará a las necesidades de cada uno. Se sugiere comenzar con la menor dosis posible.

- **Pacientes ASA III / IV:** Anestesia general: como puede esperarse que los efectos hemodinámicos de los opioides fuertes sean más pronunciados en este tipo de pacientes, deberá obrarse con cautela al administrarles Remifentanilo Kabi. Así pues, se recomienda disminuir la dosis inicial y realizar posteriormente un ajuste de la dosis hasta conseguir el efecto deseado.  
Anestesia cardíaca: no es necesario un ajuste inicial de la dosis.

- **Uso a largo plazo en la unidad de cuidados intensivos (UCI):** no hay datos sobre el uso de remifentanilo, en períodos de más de 24 horas, en pacientes atendidos en la UCI.

**REACCIONES ADVERSAS:** Los eventos adversos más corrientemente asociados con remifentanilo son extensiones directas de sus efectos agonistas de los receptores  $\mu$  de los opioides, como su depresión respiratoria, náuseas, vómitos, bradicardia, hipotensión y rigidez muscular. La incidencia global comunicada en los distintos trabajos, depende de la variedad del procedimiento quirúrgico, de la premedicación utilizada y en el mismo grupo poblacional de las características de la enfermedad, determinada en estudios de todas las fases de anestesia controlada a las dosis recomendadas, es la siguiente:

**Muy frecuentes (10%):** náusea, vómito, hipotensión, rigidez de los músculos esqueléticos.

**Frecuentes (1% y <10%):** temblor postoperatorio, bradicardia, depresión respiratoria aguda, apnea, hipertensión postoperatoria.

**Poco frecuentes (0.1% y <1%):** hipoxia, estreñimiento, dolores postoperatorios.

**Excepcionales (<0.1%):** sedación (durante la recuperación de la anestesia general).

Estos efectos adversos desaparecen minutos después de cesar o disminuir la velocidad de administración de remifentanilo.

- **Digestivos:** constipación, dolor abdominal, xerostomía, reflujo gastroesofágico, disfagia, diarrea, íleo.
- **Cardiovasculares:** arritmias, ventriculares y auriculares, cambios consistentes con isquemia miocárdica, niveles elevados de CPK, y síncope.
- **Musculoesqueléticos:** rigidez muscular, dolor muscular de la pared torácica.
- **Respiratorio:** tos, disnea, broncoespasmo, espasmo laríngeo, ronquidos, congestión nasal, faringitis, edema pulmonar, rales, bronquitis y rinoresaca.
- **Sistema Nervioso Central:** ansiedad, movimientos involuntarios, confusión, rápido despertar de la anestesia, temblores, desorientación, disforia, alucinaciones, convulsiones, parestesias, nistagmus, trastornos del sueño, amnesia, disminución de la temperatura corporal, reacción anafiláctica.
- **Dermatológica:** rash, urticaria, eritema, rash y prurito en el sitio de la infusión.
- **Urogenital:** retención urinaria, oliguria, disuria, incontinencia urinaria.
- **Metabolismo y nutrición:** función anormal hepática, hiperglucemia, desórdenes electrolíticos, aumentos de los niveles de CPK.
- **Hematológicos y linfáticos:** anemia, linfopenia, leucocitosis y trombocitopenia.

Los siguientes efectos adversos y reportes de frecuencias han sido determinados por informes post-marketing: muy excepcionalmente, se han descrito reacciones alérgicas, incluso anafilaxis, en pacientes que recibieron remifentanilo asociados con uno o más agentes anestésicos. Excepcionalmente han sido reportados casos de asistole / paro cardíaco, usualmente precedido por bradicardia, en pacientes que recibieron remifentanilo asociado con otros agentes anestésicos.

#### CONTRAINDICACIONES

Como su formulación contiene glicina, Remifentanilo Kabi está contraindicado para uso epidural e intratecal. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del preparado y a otros análogos del fentanilo.

#### ADVERTENCIAS

Remifentanilo Kabi debe administrarse únicamente en un establecimiento plenamente dotado para la vigilancia y apoyo de la respiración y de la función cardiovascular por parte de profesionales específicamente adiestrados en el uso de anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de los efectos adversos esperados de los opioides potentes. Tal adiestramiento tiene que incluir el establecimiento y mantenimiento de vía aérea permeable y la ventilación asistida. Como en el caso de todos los opioides, Remifentanilo Kabi solo debe ser usado en establecimientos altamente equipados para el monitoreo y soporte de la función respiratoria y cardiovascular, bajo la estrecha supervisión de personas específicamente entrenadas en el conocimiento y manejo de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

- **Rigidez muscular:** Prevención y tratamiento: a las dosis recomendadas puede haber rigidez muscular. Como en el caso de otros opioides, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y con la velocidad de administración. Por consiguiente, las inyecciones en bolo deberán ser administradas en un tiempo no menor de 30 segundos. La rigidez muscular provocada por remifentanilo tiene que tratarse, dentro del marco del estado clínico del paciente, con las medidas de apoyo apropiadas. La rigidez muscular que aparece durante la inducción de la anestesia debe tratarse mediante la administración de un bloqueador neuromuscular y/u otros hipnóticos adicionales. La rigidez muscular observada durante el uso de remifentanilo como analgésico puede tratarse cesando su administración o disminuyendo la velocidad de ésta. La resolución de la rigidez muscular luego de la discontinuación de la infusión de remifentanilo ocurre en cuestión de minutos. Alternativamente, puede administrarse un antagonista opioide; por otra parte, esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del remifentanilo.

- **Depresión respiratoria:** tratamiento: como en el caso de todos los opioides, la analgesia profunda va acompañada de una marcada depresión respiratoria. Por lo tanto, remifentanilo solamente debe utilizarse en zonas en donde hay recursos para vigilar y tratar la depresión respiratoria. La aparición de depresión respiratoria debe atenderse debidamente; además, se disminuirá la velocidad de infusión en un 50%, o bien se cesará temporalmente. Al contrario de otros análogos del fentanilo, el remifentanilo no ha demostrado causar depresión respiratoria recurrente ni siquiera tras su administración prolongada. No obstante, como muchos factores pudieran afectar la recuperación postoperatoria, es importante asegurar que se haya recobrado la conciencia y ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente salga de la zona de recuperación.

- **Efectos cardiovasculares:** la hipotensión y bradicardia pueden tratarse disminuyendo la velocidad de infusión de Remifentanilo Kabi o la dosis de los anestésicos concurrentes, utilizando líquidos I.V., agentes vasopresores o anticolinérgicos según sea necesario. Los pacientes debilitados, hipovolémicos o añosos pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares del remifentanilo.

- **Rápido fin de la acción:** debido al fin muy rápido de la acción de remifentanilo, no habrá actividad opioidea residual a los 5 a 10 minutos luego de la aplicación. En el caso de los pacientes sometidos a intervenciones

quirúrgicas en quienes se prevé habrá dolor postoperatorio, deben administrarse analgésicos antes o inmediatamente después del abandono del Remifentanilo Kabi. Tiene que dejarse suficiente tiempo para alcanzar el efecto máximo del analgésico de acción prolongada. La elección de éste será apropiada a la intervención a la que haya sido sometido el paciente y también a la cantidad de cuidados postoperatorios que necesitará.

- **Precación:** al concluir la infusión, puede quedar una cantidad de Remifentanilo Kabi en el espacio muerto del tubo I.V. y/o cánula suficiente para causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular. Esto puede ocurrir si el tubo I.V. no es purgado antes de utilizar nuevamente con otros líquidos I.V. u otros fármacos. Esto puede evitarse administrando Remifentanilo Kabi por un tubo I.V. de flujo rápido o por un tubo I.V. que se limpie adecuadamente del fármaco residual o que se quite cuando cese de administrarse el remifentanilo. Abuso de la droga: como en el caso de otros opioides, remifentanilo puede provocar dependencia.

#### **PRECAUCIONES**

##### **- Embarazo y lactancia:**

**Embarazo:** no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Remifentanilo Kabi no debe utilizarse durante el embarazo, el médico evaluará en caso necesario si el beneficio potencial para la madre justifica el peligro potencial para el feto. No se sabe si el Remifentanilo se excreta por la leche humana. Sin embargo, y debido a que los análogos del fentanilo si se excretan por ella y a que se encontró material relacionado con el remifentanilo en la leche de rata tratada con él, deberá obrarse con cautela al administrar Remifentanilo Kabi a madres que amamantan.

**Parto:** no se ha demostrado la inocuidad del remifentanilo durante el parto. No hay suficientes datos para poder recomendar su uso durante el parto o la cesárea.

El remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos del fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias:** si se prevé que el paciente va a ser dado de alta precozmente tras un tratamiento en el que se han utilizado anestésicos, deberá avisársele que no conduzca ni maneje maquinarias.

##### **- Interacciones medicamentosas**

Remifentanilo no es metabolizado por la colinesterasa plasmática y por lo tanto no se prevén interacciones con los fármacos metabolizados por esta enzima. Como en el caso de otros opioides, remifentanilo disminuye la cantidad o la dosis de anestésicos inhalados e I.V. y de las benzodiazepinas necesarias para la anestesia. Si no se disminuyeran las dosis de los fármacos depresores del SNC concomitantemente administrados, el paciente puede experimentar una incidencia mayor de los efectos adversos asociados con esos agentes. Los efectos cardiovasculares de Remifentanilo Kabi (hipotensión y bradicardia) pueden verse exacerbados en los pacientes que reciban concomitantemente fármacos cardiopresores tales como beta-bloqueadores del canal del calcio.

##### **- Incompatibilidades**

Remifentanilo Kabi solamente debe mezclarse con las soluciones para infusión recomendadas. No debe mezclarse con inyectable de Ringer Lactato ni con inyectable de Ringer Lactato y Dextrosa al 5%. Remifentanilo Kabi no debe mezclarse con propofol en la misma mezcla de solución I.V. No se recomienda administrar Remifentanilo Kabi por el mismo tubo I.V. con sangre/suero/plasma, ya que las esterases no específicas de los productos hemáticos pueden conducir a la hidrólisis del remifentanilo a su metabolito inactivo. Remifentanilo Kabi no debe mezclarse con otros agentes terapéuticos antes de su administración.

##### **- Instrucciones de uso / manejo y modo de administración:**

Para reconstituir el polvo liofilizado se deberá hacerlo de la siguiente manera: se deberá agregar 5 ml de cualquier solución abajo mencionada, para lograr una solución conteniendo 1 mg/ml, una vez reconstituida.

Remifentanilo Kabi es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (25°C) tras la reconstitución, y se recomienda su dilución adicional a 20-250 mcg/ml (50 mcg/ml es la dilución recomendada para los adultos y 20 a 25 mcg/ml, para los niños de 1 año y más) con uno de los siguientes líquidos I.V. enumerados a continuación: agua esterilizada para inyecciones; dextrosa al 5% inyectable; dextrosa al 5% y cloruro sódico al 0,9% inyectables; cloruro sódico al 0,9% inyectable; cloruro sódico al 0.45% inyectable.

Remifentanilo ha demostrado ser compatible con los siguientes líquidos cuando se administra en una infusión I.V. continua simultáneamente: Inyectable Ringer Lactato; Inyectable Ringer Lactato y Dextrosa al 5%.

Remifentanilo ha demostrado ser compatible con propofol cuando se administra en una infusión I.V. simultáneamente. Los siguientes cuadros dan directivas sobre las velocidades de infusión de remifentanilo (ver Tablas).

Una vez reconstituido el frasco ampolla con el polvo liofilizado, y de sobrar la dilución, la misma será descartada.

**SE UTILIZARÁ PARA UN SOLO PACIENTE, EL RESTO SE DEBERÁ DESECHAR.**

**Velocidades de infusión de Remifentanilo inyectable (ml/kg/hora).**

Velocidad de entrega del fármaco (mcg/kg/min)	Velocidad de entrega de la infusión (ml/kg/h) para concentraciones en solución			
	20 mcg/ml 1 mg/50 ml	25 mcg/ml 1 mg/40 ml	50 mcg/ml 1 mg/20 ml	250 mcg/ml 10 mg/40 ml
	0,0125	0,038	0,03	0,015
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

**Velocidades de infusión de Remifentanilo inyectable (ml/hora) con una solución de 20 mcg/ml.**

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

**Velocidades de infusión de Remifentanilo inyectable (ml/hora) con una solución de 25 mcg/ml.**

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

**Velocidades de infusión de Remifentanilo inyectable (ml/hora) con una solución de 50 mcg/ml.**

Velocidad de infusión (mcg/kg/min)	Peso del paciente (kg)								
	30	40	50	60	70	80	90	100	
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0	
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0	
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0	
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0	
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0	
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0	
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0	
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0	
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0	
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0	
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0	
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0	
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0	
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0	

**Velocidades de infusión de Remifentanilo inyectable (ml/hora) con una solución de 250 mcg/ml.**

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

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Las sobredosis se manifiestan por una ampliación de las acciones farmacológicamente previsibles del remifentanilo: apnea, rigidez muscular, convulsiones, hipoxemia, hipotensión, bradicardia. Debido a la breve duración de acción de Remifentanilo Kabi, los efectos perjudiciales de una sobredosis se limitan casi exclusivamente al periodo inmediato a la suspensión del mismo y solo en 10 minutos el paciente vuelve a la línea de base.

Si hubiera, o se sospechara, una sobredosis, se adoptarán las siguientes medidas: cese de la administración de Remifentanilo Kabi, mantenimiento de las vías respiratorias permeables, iniciación de la ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantenimiento de una función cardiovascular adecuada. Si la depresión respiratoria fuera acompañada de rigidez muscular, puede necesitarse un agente bloqueador neuromuscular a fin de facilitar la respiración asistida o controlada. Pueden utilizarse líquidos I.V. y vasopresores para tratar la hipotensión, además de otras medidas de apoyo.

Puede administrarse por vía intravenosa un antagonista de los opioides, como la naloxona, como antídoto específico para tratar la depresión respiratoria seria y la rigidez muscular. No es probable que la duración de la depresión respiratoria tras una sobredosis de Remifentanilo Kabi sea más prolongada que la duración de acción del antagonista.

**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**

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO****Almacenar a menos de 25°C.**

La solución reconstituida de Remifentanilo Kabi es química y físicamente estable por 24 horas a temperatura ambiente (25°C). Sin embargo, como Remifentanilo Kabi no contiene un preservante antimicrobiano, deben tomarse precauciones para asegurar la esterilidad de la solución, el producto reconstituido debe usarse rápidamente y el remanente debe descartarse.

**PRESENTACIONES**

Remifentanilo Kabi consiste en polvos liofilizados esterilizados, de color blanco a blancuzco, que se reconstituyen antes de usarlos. Cuando se reconstituyen según las instrucciones, las soluciones son claras e incoloras.

**REMIFENTANILO KABI 5 mg: Estuche con 1, 5, 10 y 25 frascos ampolla.**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 53.216

**Laboratorios Filaxis S. A.**

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:**

Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2006