

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Remifentanilo MYLAN 1 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG
Remifentanilo MYLAN 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG
Remifentanilo MYLAN 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial de 1 mg: cada vial contiene 1 mg de remifentanilo (en forma de hidrocloreuro)

Vial de 2 mg: cada vial contiene 2 mg de remifentanilo (en forma de hidrocloreuro)

Vial de 5 mg: cada vial contiene 5 mg de remifentanilo (en forma de hidrocloreuro)

Tras la reconstitución, la solución contiene 1 mg/ml de remifentanilo (en forma de hidrocloreuro), si se prepara siguiendo las recomendaciones (ver sección 6.6).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión.
Polvo de color blanco o blanquecino.
pH de la solución reconstituida: de 2.5 a 3.5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Remifentanilo MYLAN está indicado para proporcionar analgesia en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica de al menos 18 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

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

La perfusión continua de Remifentanilo MYLAN 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 (ver sección 6.6).

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

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 MYLAN que quedara tras la utilización (ver sección 4.4).

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

Dilución

Remifentanilo MYLAN puede diluirse de nuevo después de su reconstitución (ver sección 6.3 y 6.6).

En el caso de perfusiones controladas manualmente se recomienda diluir Remifentanilo MYLAN 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 más de un año de edad).

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

Anestesia General

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

Adultos

Administración mediante perfusión controlada manualmente

La siguiente tabla resume las velocidades de inyección/perfusión iniciales y el intervalo de dosis:

Guía para la posología en adultos

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Intervalo
Inducción de anestesia	1 (en no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	--
Mantenimiento de anestesia en			

pacientes ventilados			
- Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
- Isoflurano (dosis inicial 0.5 CAM)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
- Propofol (dosis inicial 100 microgramos/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

Cuando la inyección de Remifentanilo MYLAN sea en bolos lentos, la administración no se realizará en menos de 30 segundos.

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

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

Inducción de la anestesia:

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

La incidencia de la rigidez muscular se verá reducida administrando remifentanilo después de un hipnótico. Remifentanilo MYLAN puede administrarse a una velocidad de perfusión de 0,5 a 1 microgramos/kg/min con o sin una inyección en bolo lento 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 MYLAN, no resulta entonces necesaria la inyección en bolo.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados:

Tras la intubación endotraqueal, deberá reducirse la velocidad de perfusión de Remifentanilo MYLAN, de acuerdo con la técnica anestésica, tal como indica la tabla anterior.

Debido al rápido comienzo y corta duración de acción de Remifentanilo MYLAN, 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 opioideos μ .

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

Anestesia en pacientes con ventilación espontánea anestesiados con una vía aérea garantizada (por ejemplo, anestesia con máscara laríngea):

En pacientes con ventilación espontánea anestesiados con una vía aérea garantizada, es probable que aparezca la depresión respiratoria. Existe también riesgo de que aparezca rigidez muscular. Por lo tanto, se prestará una atención especial a efectos respiratorios combinados eventualmente con rigidez muscular. Se prestará una atención especial para ajustar la dosis en función de los requerimientos del paciente, pudiendo necesitarse ventilación de soporte y/o intubación urgente. Deben estar disponibles instalaciones adecuadas para la monitorización de pacientes a los que se les administra remifentanilo. Es necesario que dichas instalaciones estén plenamente equipadas para tratar todos los grados de depresión respiratoria incluyendo la intubación y/o la rigidez muscular (ver sección 4.4).

La velocidad de perfusión inicial recomendada para la inducción y mantenimiento de la anestesia es 0,04 microgramos/kg/min ajustándola con el efecto. Se han estudiado una serie de velocidades de perfusión desde 0,025 a 0,1 microgramos/kg/min.

No se recomienda practicar inyecciones en embolada en pacientes anestesiados con ventilación espontánea.

Remifentanilo no debe ser usado como analgésico en procedimientos en los que los pacientes se encuentran conscientes o no reciben ningún apoyo de las vías respiratorias durante el procedimiento.

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 han utilizado concurrentemente con remifentanilo.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato:

Debido a la muy rápida neutralización de acción de Remifentanilo MYLAN, 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 MYLAN.

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

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

En pacientes con respiración espontánea, la velocidad de perfusión de Remifentanilo MYLAN deberá reducirse inicialmente a 0,1 microgramos/kg/min. La velocidad de perfusión puede, entonces, aumentar o disminuir en no más de 0,025 microgramos/kg/min cada 5 minutos, hasta equilibrar el nivel de analgesia y la frecuencia respiratoria del paciente. Remifentanilo MYLAN se utilizará solamente en un centro bien equipado para la supervisión y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, bajo la estrecha supervisión de personas con formación específica en el reconocimiento y manejo de los efectos respiratorios de los opiáceos potentes.

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

Administración mediante TCI

Inducción y mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados:

Remifentanilo MYLAN 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 de la sección Adultos).

En asociación con estos agentes se puede alcanzar una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia y generalmente se puede realizar la operación quirúrgica con concentraciones de remifentanilo en sangre de 3 a 8 nanogramos/ml.

La valoración de Remifentanilo MYLAN debe realizarse en función de la respuesta individual de cada paciente.

En el caso de cirugía de zonas particularmente estimuladas se pueden necesitar concentraciones sanguíneas de hasta 15 nanogramos/ml.

El remifentanilo, administrado a las dosis indicadas anteriormente, reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico necesario para mantener la anestesia. Por lo tanto, se recomienda administrar las cantidades indicadas anteriormente de isoflurano y propofol para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver la tabla y la subsección de medicación concomitante en Adultos).

En la tabla 6 se proporciona información sobre las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas con la perfusión controlada manualmente.

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la administración de Remifentanilo MYLAN por TCI para la anestesia con ventilación espontánea.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato:

Al final de la operación 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 a 2 nanogramos /ml.

Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia postoperatoria con analgésicos de más larga duración antes del final de la operación quirúrgica (Ver las recomendaciones para la interrupción en el caso de administración por perfusión controlada manualmente en sección Adultos).

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

Pacientes pediátricos (1 a 12 años)

No se ha estudiado en detalle la administración concomitante de Remifentanilo MYLAN con un agente anestésico intravenoso para la inducción de la anestesia y por lo tanto, no se recomienda este uso.

No se ha estudiado Remifentanilo MYLAN TCI en pacientes pediátricos y por lo tanto, no se recomienda la administración de Remifentanilo MYLAN mediante TCI en estos pacientes.

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

PAUTAS POSOLÓGICAS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS (1-12 años de edad)

*AGENTE ANESTÉSICO CONCOMITANTE	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de mantenimiento habitual
Halotano (dosis inicial 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dosis inicial 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dosis inicial 0,5 CAM)	1	0,25	0,06 a 0,9

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

Cuando la inyección de Remifentanilo MYLAN sea en bolo, la administración deberá realizarse **en no menos de 30 segundos**.

El proceso quirúrgico no debiera comenzar hasta, al menos, 5 minutos después del inicio de la perfusión de Remifentanilo MYLAN, en el caso que no se administre simultáneamente una dosis en bolo.

Para la administración única de óxido nitroso (70%) con Remifentanilo MYLAN, las velocidades habituales de mantenimiento deberán estar entre 0,4 y 3 microgramos/kg/min, y aunque no ha sido específicamente estudiado, los datos en adultos sugieren que 0,4 microgramos/kg/min es una velocidad de inicio apropiada.

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

Tratamiento concomitante:

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

Recomendaciones para el manejo de pacientes en el periodo postoperatorio inmediato

Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de Remifentanilo MYLAN: Debido a la muy rápida neutralización de acción de Remifentanilo MYLAN, 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 MYLAN. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección, dosis y tiempo de administración del agente(s) deberán estar planeados con antelación y ajustados individualmente para que sean adecuados tanto para la intervención quirúrgica a la que se someterá el paciente como al nivel de cuidados postoperatorios previstos (ver sección 4.4).

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

Existe una experiencia limitada en ensayos clínicos de remifentanilo en recién nacidos y lactantes (menores de 1 año; ver sección 5.1). El perfil farmacocinético del remifentanilo en recién nacidos/lactantes (con menos de 1 año de edad) es comparable al observado en adultos tras las correspondientes correcciones en

cuanto a diferencias de peso corporal (ver sección 5.2.). Sin embargo, como no se dispone de datos clínicos suficientes, no se recomienda la administración de Remifentanilo MYLAN en este grupo de edad.

Uso en Anestesia Total Intravenosa (ATIV): existe alguna experiencia en ensayos clínicos con remifentanilo en ATIV en los lactantes (ver sección 5.1), sin embargo, no hay datos clínicos suficientes para hacer recomendaciones de dosis.

Anestesia Cardíaca

Administración mediante perfusión controlada manualmente

PAUTAS POSOLÓGICAS PARA ANESTESIA CARDÍACA

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA (microgramos /kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de perfusión habitual
Intubación	No recomendada	1	—
Mantenimiento de anestesia			
• Isoflurano (dosis inicial 0,4 CAM)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
• Propofol (dosis inicial 50 microgramos/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 4.3
Continuación de la analgesia postoperatoria previa a la extubación	No recomendada	1	0 a 1

No se dispone de datos suficientes de uso que permitan realizar recomendaciones posológicas en pacientes menores de 18 años que van a someterse a cirugía cardíaca.

No se recomienda Remifentanilo MYLAN en pacientes que presentan una pobre función ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular menor de 0,35), debido a que no se ha establecido la seguridad de uso de este producto en dicho grupo de pacientes.

Periodo de inducción de la anestesia:

Tras la administración del hipnótico para conseguir la pérdida de consciencia, Remifentanilo MYLAN 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 bolo de Remifentanilo MYLAN durante la inducción. La intubación endotraqueal no se debe producir hasta transcurridos, al menos, 5 minutos del inicio de la perfusión.

Periodo de mantenimiento de la anestesia:

Tras la intubación endotraqueal se debe ajustar la velocidad de perfusión de Remifentanilo MYLAN de acuerdo con las necesidades del paciente. En caso necesario se pueden administrar también dosis suplementaria en bolo lento. A los pacientes cardíacos de alto riesgo, como los que presentan una pobre función ventricular o los que van a someterse a cirugía valvular, se les debe administrar una dosis en bolo máxima de 0,5 microgramos/kg. Estas recomendaciones posológicas son también aplicables durante 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 necesario para mantener la anestesia. Por tanto, isoflurano y propofol deben administrarse a las dosis anteriormente recomendadas a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia. No se dispone de datos para poder realizar recomendaciones posológicas acerca del uso simultáneo de remifentanilo y otros fármacos hipnóticos distintos a los indicados en la tabla (ver sección Adultos - Tratamiento concomitante).

Recomendaciones para el manejo postoperatorio de los pacientes**Continuación de la administración de Remifentanilo MYLAN en el postoperatorio para conseguir analgesia previa a la extubación:**

Se recomienda que la perfusión de Remifentanilo MYLAN 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 atentamente vigilado y la velocidad de perfusión de Remifentanilo MYLAN deberá ajustarse según los requerimientos del paciente (ver sección Uso en Unidades de Cuidados Intensivos para mayor información sobre el manejo de pacientes en unidades de cuidados intensivos).

Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de Remifentanilo MYLAN: Debido a la muy rápida neutralización de acción de Remifentanilo MYLAN, no quedará actividad opioidea residual alguna en los 5 a 10 minutos siguientes a la interrupción de la administración. Previo a la interrupción de Remifentanilo MYLAN, se deberá administrar al paciente agentes analgésicos y sedantes alternativos, con el suficiente tiempo de antelación como para que permita el establecimiento de los efectos terapéuticos de dichos agentes. Se recomienda, por tanto, que la elección, dosis y tiempo de administración del fármaco(s) estén previstos antes de retirar al paciente del ventilador.

Recomendaciones para la interrupción de Remifentanilo MYLAN:

Debido a la muy rápida neutralización de acción de Remifentanilo MYLAN, se han comunicado casos de hipertensión, temblores y dolor en pacientes tras cirugía cardiaca inmediatamente después de la interrupción de Remifentanilo MYLAN (ver sección 4.8). Para minimizar el riesgo de su aparición, se deberá establecer una analgesia alternativa adecuada (tal y como se ha indicado anteriormente), antes de la interrupción de la perfusión de Remifentanilo MYLAN. 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 MYLAN.

Durante la retirada del ventilador, no se debe incrementar la perfusión de Remifentanilo MYLAN, produciéndose únicamente ajustes a la baja, suplementados si fuera necesario con la administración de analgésicos alternativos. Cambios hemodinámicos tales como hipertensión y taquicardias deberán tratarse, cuando se precise, con agentes alternativos.

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

Administración mediante TCI

Inducción y mantenimiento de la anestesia:

Remifentanilo MYLAN 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 en sección Anestesia Cardíaca).

En asociación con estos agentes, generalmente se alcanza un nivel de analgesia adecuado para cirugía cardíaca en el límite superior del intervalo de las concentraciones sanguíneas de remifentanilo propuestas para procedimientos de cirugía general. Tras la titulación del remifentanilo en función de la respuesta individual de cada paciente, se han utilizado concentraciones sanguíneas tan elevadas como de 20 nanogramos/ml en estudios clínicos.

A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce de manera significativa la cantidad de agente hipnótico necesario para mantener la anestesia. Por lo tanto, se debe administrar isoflurano y propofol tal y como se indica anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver la tabla y la medicación concomitante de la subsección en Anestesia Cardíaca).

En la tabla 6 se proporcionan las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas mediante infusiones controladas manualmente para información.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato:

Al final de la operación, cuando se cesa 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 a 2 nanogramos /ml.

Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia postoperatoria con analgésicos de más larga duración antes del final de la operación (Ver las recomendaciones para la interrupción en el caso de administración por perfusión controlada manualmente en la sección Anestesia Cardíaca).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la utilización de Remifentanilo MYLAN por TCI para el manejo de la anestesia postoperatoria

Uso en Unidades de Cuidados Intensivos

Remifentanilo MYLAN se puede utilizar para proporcionar analgesia a pacientes a partir de los 18 años con ventilación mecánica que se encuentren ingresados en Unidades de Cuidados intensivos. Se deben administrar sustancias sedantes cuando sea necesario.

La eficacia y seguridad de Remifentanilo MYLAN en pacientes de Cuidados Intensivos con ventilación mecánica ha sido establecida en ensayos clínicos perfectamente controlados de hasta tres días de duración (ver sección Pacientes con insuficiencia renal en unidades de cuidados intensivos y sección 5.2). Por lo tanto, no se recomienda utilizar Remifentanilo MYLAN durante más de tres días de tratamiento.

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

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

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

PAUTAS POSOLÓGICAS DE REMIFENTANILO MYLAN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

PERFUSIÓN CONTINUA	
Microgramos/kg/min (microgramo/kg/h)	
Velocidad inicial	Intervalo
0,1 (6) a 0,15 (9)	0,006 (0,36) a 0,74 (44,4)

En cuidados intensivos no se recomienda la administración de Remifentanilo MYLAN en bolus.

El empleo de Remifentanilo MYLAN 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.

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

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

Para permitir el ajuste por separado de las dosis de los diferentes fármacos, los sedantes no se deben administrar como una mezcla.

Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos de estimulación:

Puede ser necesario incrementar la velocidad de perfusión existente de Remifentanilo MYLAN a fin de proporcionar una cobertura analgésica adicional a pacientes ventilados que estén siendo sometidos a procesos de estimulación y/o dolorosos tales como aspiración endotraqueal, curas y fisioterapia.

Se recomienda que, antes de iniciar el procedimiento de estimulación y durante al menos 5 minutos, se mantenga una velocidad de perfusión de Remifentanilo MYLAN de al menos 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h).

Se puede ajustar la dosis con posterioridad, cada 2 a 5 minutos, en cantidades del orden del 25 al 50%, anticipándose a, o como respuesta a, requerimientos de una analgesia adicional. Durante los procesos de

estimulación se ha empleado una velocidad de perfusión media de 0,25 microgramos/kg/min (15 microgramos/kg/h), y como máximo 0,74 microgramos/kg/min (45 microgramos/kg/h).

Establecimiento de una analgesia alternativa antes de la interrupción de Remifentanilo MYLAN:

Debido a la muy rápida neutralización de acción de Remifentanilo MYLAN, 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 MYLAN existe la posibilidad de que aparezca tolerancia e hiperalgia. Por lo tanto, antes de interrumpir la administración de Remifentanilo MYLAN, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos para prevenir la hiperalgia y los cambios hemodinámicos asociados.

Estos fármacos deben administrarse con suficiente tiempo para permitir el establecimiento de los efectos terapéuticos de dichos fármacos. Entre las opciones analgésicas existentes se encuentran fármacos analgésicos de acción prolongada de administración oral, intravenosa o regional, controlados por las enfermeras o los pacientes. Estas técnicas debieran siempre ajustarse a las necesidades individuales de los pacientes, a medida que se reduzca la perfusión de Remifentanilo MYLAN. Se recomienda que la elección, dosis y momento de la administración del fármaco(s) se planifiquen antes de interrumpir la administración de Remifentanilo MYLAN.

Existe la posibilidad de que se desarrolle tolerancia con el tiempo durante la administración a largo plazo de agonistas de los receptores μ -opioideos.

Recomendaciones para la extubación e interrupción de la administración de Remifentanilo MYLAN:

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

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

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

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

Pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos

No se recomienda el uso de Remifentanilo MYLAN en pacientes en unidades de cuidados intensivos con edades por debajo de los 18 años ya que no se dispone de datos sobre el uso en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal en unidades de cuidados intensivos

No es necesario realizar ajustes a las dosis recomendadas al administrar Remifentanilo MYLAN 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).

Poblaciones de pacientes especiales

Ancianos (más de 65 años)

Anestesia general:

La dosis inicial de partida de remifentanilo administrada a pacientes de más de 65 años deberá ser la mitad de la recomendada para adultos y, posteriormente, se dosificará en función de la necesidad individual del paciente, puesto que en esta población de pacientes se ha observado un aumento de la sensibilidad a los efectos farmacológicos de remifentanilo. Este ajuste de dosis se aplica a todas las fases de la anestesia incluyendo inducción, mantenimiento y analgesia postoperatoria inmediata.

Debido al aumento de la sensibilidad de los pacientes ancianos a Remifentanilo MYLAN, la concentración inicial a alcanzar cuando se les administra Remifentanilo MYLAN TCI debe ser de 1,5 a 4 ng/ml y posterior titulación en función de la respuesta.

Anestesia cardiaca:

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

Cuidados intensivos:

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

Pacientes obesos

Se recomienda que la posología de Remifentanilo MYLAN 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/m² y en pacientes masculinos con un IMC superior a 40kg/m². 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.

Insuficiencia renal

En base a las investigaciones realizadas hasta la fecha, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal, incluyendo pacientes en cuidados intensivos.

Insuficiencia hepática

Los estudios realizados con un número limitado de pacientes con alteración de la función hepática no justifican la existencia de recomendaciones especiales para la posología. No obstante, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria de remifentanilo (ver sección 4.4).

Estos pacientes serán estrechamente vigilados y la dosis de remifentanilo se graduará en función de la necesidad individual del paciente.

Neurocirugía

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

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

Anestesia cardiaca:

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

Las tablas siguientes sirven de recomendaciones de velocidades de perfusión de Remifentanilo MYLAN cuando se administra mediante perfusión controlada manualmente:

Tabla 1. Velocidades de Perfusión de Remifentanilo MYLAN (ml/kg/h)

Velocidad de liberación del fármaco (microgramos/kg/min)	Velocidad de perfusión (ml/kg/h) para soluciones con concentraciones de			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	No recomendada
0,025	0,075	0,06	0,03	No recomendada
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 2. Velocidades de Perfusión de Remifentanilo MYLAN (ml/h) para una Solución con 20 microgramos/ml

Velocidad de perfusión (µg/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

Tabla 3. Velocidades de Perfusión de Remifentanilo MYLAN (ml/h) para una Solución con 25 microgramos/ml

Velocidad de perfusión (µg/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

Tabla 4. Velocidades de Perfusión de Remifentanilo MYLAN (ml/h) para una Solución con 50 microgramos/ml

Velocidad de perfusión (µg/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	

Tabla 5. Velocidades de Perfusión de Remifentanilo MYLAN (ml/h) para una Solución con 250 microgramos/ml

Velocidad de perfusión ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	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

La siguiente tabla proporciona los valores en concentración sanguínea de remifentanilo alcanzados utilizando una aproximación TCI equivalentes a diferentes velocidades de perfusión controladas manualmente en el estado de equilibrio:

Tabla 6. Concentraciones sanguíneas de remifentanilo (ng/ml) estimadas, utilizando el modelo farmacocinético Minto (1997) en un paciente masculino de 40 años, 70 kg de peso y 170 cm de altura, para diferentes velocidades de perfusión controlada manualmente ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) en el estado de equilibrio

Velocidad de perfusión de Remifentanilo MYLAN ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Concentración sanguínea de remifentanilo (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

4.3 Contraindicaciones

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

La administración de Remifentanilo MYLAN está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a otros análogos de fentanilo o a alguno de los excipientes..

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Rápida neutralización de la acción/Transición a analgesia alternativa

Debido a la muy rápida neutralización de acción de Remifentanilo MYLAN, no quedará actividad opioidea residual en los 5-10 minutos siguientes a la interrupción de la administración de Remifentanilo MYLAN. 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 MYLAN. Cuando se utilice en Unidades de Cuidados Intensivos se debe tener en cuenta la posibilidad de que aparezca tolerancia, hiperalgesia y cambios hemodinámicos asociados.

Antes de interrumpir el tratamiento de Remifentanilo MYLAN se debe administrar sustancias sedantes y analgésicas alternativas a los pacientes. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección, 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.

Discontinuación del tratamiento

Efectos comunes postoperatorios asociados con la salida de la anestesia general, tales como escalofríos, agitación, taquicardia, hipertensión, pueden ocurrir antes después de la discontinuación de Remifentanilo MYLAN.

Tras la retirada de remifentanilo, se han identificado con poca frecuencia síntomas que incluyen taquicardia, hipertensión y agitación, tras el cese repentino, particularmente tras la administración prolongada de más de 3 días. Cuando se han identificado, la reintroducción así como la disminución de la perfusión ha sido beneficiosa. No se recomienda el uso de remifentanilo en pacientes de cuidados intensivo con ventilación mecánica durante más de 3 días.

Rigidez muscular - prevención y manejo

A las dosis recomendadas, puede aparecer rigidez muscular, a veces, grave. Como con otros opiáceos, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por tanto, las inyecciones en embolada lentas se administrarán en no menos de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por remifentanilo debe tratarse en el contexto del estado clínico del paciente con medidas de apoyo adecuadas. La excesiva rigidez muscular que aparece durante la inducción de la anestesia deberá tratarse administrando un fármaco bloqueante neuromuscular y/o hipnóticos adicionales.

La rigidez muscular observada durante el uso de remifentanilo como analgésico puede ser tratada interrumpiendo o disminuyendo la velocidad de administración de remifentanilo.

La resolución de la rigidez muscular tras interrumpir la perfusión de remifentanilo tiene lugar en minutos. Alternativamente, puede administrarse un antagonista opiáceo, no obstante, esto puede anular o atenuar el efecto analgésico de remifentanilo.

Depresión respiratoria - prevención y manejo

Como con todos los opiáceos potentes, la analgesia profunda está acompañada por una notable depresión respiratoria. Existen casos de pacientes con depresión respiratoria retardada 20-30 minutos después de cesar la perfusión de remifentanilo. Por consiguiente, sólo se utilizará remifentanilo en áreas provistas de instalaciones para el seguimiento y tratamiento de la depresión respiratoria. Deberá prestarse una atención especial en pacientes con disfunción respiratoria. La aparición de una depresión respiratoria se tratará convenientemente, incluyendo una disminución de hasta un 50% de la velocidad de perfusión o interrumpiendo temporalmente la perfusión. A diferencia de otros análogos de fentanilo, remifentanilo no ha mostrado ser causante de depresión respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. No obstante, dado que son muchos los factores que pueden afectar a la recuperación postoperatoria, es importante asegurarse de que se alcance un estado de consciencia total y una ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente salga del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

El riesgo de aparición de efectos cardiovasculares tales como hipotensión y bradicardia, que muy raramente conducen a asistolia/parada cardiaca (ver sección 4.5 y 4.8) puede reducirse enlenteciendo la velocidad de perfusión de Remifentanilo MYLAN o las dosis de anestésicos administrados concurrentemente, o mediante administración por vía intravenosa de fluidos, fármacos vasopresores o anticolinérgicos, a conveniencia.

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

Administración Inadvertida

En el espacio muerto de la vía para la administración intravenosa y/o en la cánula puede haber suficiente cantidad de Remifentanilo MYLAN 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 MYLAN 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 MYLAN.

Recién nacidos/lactantes

Hay datos limitados disponibles acerca del uso en recién nacidos/lactantes con menos de 1 año de edad (ver secciones 4.2 – recién nacidos/lactantes (con menos de 1 año) y 5.1).

Uso abusivo del fármaco

Como con otros fármacos opiáceos, remifentanilo puede producir dependencia.

Deportistas

Este medicamento contiene un principio activo que puede establecer un resultado positivo en el control del dopaje.

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 esta enzima.

Como con otros fármacos opiáceos, el remifentanilo, administrado mediante perfusión controlada manualmente o mediante TCI, reduce las dosis de anestésicos por vía inhalatoria o intravenosa así como de las benzodiazepinas que se requieren en anestesia (ver sección 4.2). Si no se reducen las dosis de los fármacos depresores del SNC administrados concomitantemente, los pacientes pueden experimentar un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas al uso de estos fármacos.

Los efectos cardiovasculares de Remifentanilo MYLAN (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 del calcio.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas.

En un estudio clínico en humanos, la concentración de remifentanilo en sangre fetal fue aproximadamente del 50% en relación a la presencia en sangre materna. La relación arteriovenosa fetal de concentraciones de remifentanilo fue de aproximadamente un 30%, señalando la existencia de un metabolismo en el neonato.

Remifentanilo MYLAN deberá utilizarse durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

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

Parto y alumbramiento

No se dispone de un número de datos suficiente para recomendar el uso de remifentanilo durante un parto o cesárea. Se sabe que remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos de fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.

Ver sección 5.3 para un resumen de lo observado en el estudio de toxicidad reproductiva.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tras utilizar remifentanilo para anestesia, el paciente no deberá conducir o utilizar maquinaria. El médico decidirá 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 farmacológica de los fármacos que actúan en los receptores opiáceos μ .

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: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Se han notificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, en pacientes que recibieron remifentanilo junto con uno o más fármacos anestésicos.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Rigidez musculoesquelética
Raras: Sedación (durante la recuperación de la anestesia general)

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Bradicardia
Raras: Se ha notificado asistolia/parada cardiaca, generalmente precedida por bradicardia, en pacientes que recibieron remifentanilo junto con otros fármacos anestésicos.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipotensión
Frecuentes: Hipertensión postoperatoria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Depresión respiratoria aguda, apnea
Poco frecuentes: Hipoxia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos
Poco frecuentes: Estreñimiento

Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo

Frecuente: Prurito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuentes: Escalofríos postoperatorios
Poco frecuentes: Dolor postoperatorio

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 MYLAN, el potencial de aparición de efectos perjudiciales debidos a una sobredosis está limitado al periodo de tiempo inmediato siguiente a la administración. La respuesta a la interrupción de la administración del fármaco es rápida, regresándose al estado inicial a los 10 minutos.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos opiáceos, código ATC: N01A H06.

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

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

Recién nacidos/lactantes (menores de 1 año):

En un estudio multicéntrico aleatorizado (proporción de 2:1, remifentanilo: halotano), abierto, de grupos paralelos, en 60 lactantes y recién nacidos de 8 semanas de edad o menores (media de 5,5 semanas), con clasificación ASA del estado físico I-II, que fueron sometidos a piloromiotomía, la eficacia y seguridad de remifentanilo (administrado en dosis inicial de 0,4 mg/kg/min en perfusión continua más dosis suplementarias o cambios de velocidad de perfusión según necesidad) se comparó con halotano (administrado al 0,4% con incrementos suplementarios según necesidad). El mantenimiento de la anestesia se logró mediante la administración adicional de óxido nitroso (N_2O) al 70% más oxígeno al 30%. Los tiempos de recuperación fueron superiores en el grupo de remifentanilo en relación a los grupos de halotano (diferencias no significativas). Se ha comparado el uso de Anestesia Total Intravenosa (ATIV) - niños de 6 meses a 16 años - con remifentanilo en cirugía pediátrica con la anestesia por inhalación en tres estudios aleatorizados abiertos. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

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

CAM: Concentración Alveolar Mínima

En el estudio en cirugía abdominal baja/urológica, comparando remifentanilo/propofol con remifentanilo/sevoflurano, la hipotensión fue significativamente más frecuente en remifentanilo/sevoflurano y la bradicardia fue significativamente más frecuente en remifentanilo/propofol. En el estudio en cirugía ORL, comparando remifentanilo/propofol con desflurano/óxido nitroso, se observó una frecuencia cardíaca significativamente más alta en los sujetos que recibieron desflurano/óxido nitroso en comparación con los que recibieron remifentanilo/propofol y con los valores basales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras administración de las dosis recomendadas de remifentanilo, la semivida efectiva 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 100mL/kg y el volumen de distribución en estado de equilibrio es de 350mL/kg. Los valores de la concentración de remifentanilo en sangre son proporcionales a la dosis administrada a lo largo del intervalo de dosis recomendado. Por cada aumento en la velocidad de perfusión de 0,1microgramos/kg/min, la concentración en sangre de remifentanilo aumenta 2,5ng/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 de un metabolito ácido carboxílico que, en perros, tiene una potencia 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 carece, por tanto, de importancia clínica. La semivida del metabolito en adultos sanos es de 2 horas. En pacientes con función renal normal, el tiempo

que transcurre hasta eliminar un 95% del principal metabolito de remifentanilo por vía renal es de, aproximadamente, 7-10 horas. Remifentanilo no es un sustrato para la colinesterasa plasmática.

Anestesia cardiaca

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

Insuficiencia renal

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

Los parámetros farmacocinéticos de remifentanilo no varían significativamente en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, incluso tras la administración en 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 con anuria, la vida media del metabolito de ácido carboxílico aumenta a 30 horas. 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 100 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 μ -opiáceos clínicamente relevantes, tras la administración de infusiones de remifentanilo de y hasta 3 días. No se dispone de datos sobre la seguridad y el perfil farmacocinético del metabolito tras administrar infusiones de Remifentanilo MYLAN durante más de 3 días.

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

El metabolito ácido carboxílico se extrae durante la hemodiálisis en al menos un 30%.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes pediátricos

El aclaramiento medio y el volumen de distribución de remifentanilo en el estado de equilibrio se encuentran incrementados en niños, y disminuyen hasta alcanzar los valores que se dan en jóvenes a partir de los 17 años. Los valores de estos parámetros en recién nacidos son aproximadamente el doble de los de los adolescentes. La semivida de eliminación del remifentanilo en recién nacidos no es significativamente distinta a la de los adolescentes. Los cambios que se producen en los efectos analgésicos tras modificar la velocidad de perfusión del remifentanilo deben ser rápidos y semejantes a los observados en adolescentes. La farmacocinética del metabolito ácido carboxílico en niños con edades comprendidas entre 2 y 11 años y adolescentes entre 12 y 17 años es similar a la observada en adultos una vez corregidas las diferencias en el peso corporal.

Ancianos

El aclaramiento de remifentanilo está ligeramente reducido en pacientes ancianos (más de 65 años), en comparación al de pacientes jóvenes. La actividad farmacodinámica de remifentanilo aumenta con la edad. En pacientes ancianos, el valor de la 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, al igual que otros análogos de fentanilo, produce incrementos en la duración del potencial de acción (DPA) de las fibras de Purkinje aisladas de perro.

No se produjo ningún efecto a una concentración de 0,1 micromolar (38 ng/ml). Sí se observaron efectos a una concentración de 1 micromolar (377 ng/ml), siendo estadísticamente significativos a una concentración de 10 micromolar (3770 ng/ml).

Estas concentraciones son 12 y 119 veces, respectivamente, las concentraciones libres más probables (es decir 3 y 36 veces, respectivamente, las concentraciones sanguíneas más probables) tras la administración de la máxima dosis terapéutica recomendada.

Toxicidad aguda

Se observaron los signos esperados de una intoxicación μ -opiodea en ratones, ratas y perros no ventilados, cuando se administraron grandes dosis únicas por vía intravenosa en bolo. 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 hipoxia en perros fueron reversibles en los 14 días siguientes a la finalización de la administración.

Toxicidad con dosis repetidas

La administración de dosis en embolada 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 humanos.

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 MYLAN, este hallazgo carece de relevancia clínica en cuanto a la administración de Remifentanilo MYLAN por vía intravenosa.

Estudios de toxicidad de la reproducción

Remifentanilo redujo la fertilidad en ratas macho tras la administración de inyecciones diarias durante al menos 70 días. No se demostró la existencia de una dosis sin efecto. La fertilidad de las ratas hembra no se vio afectada. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos. La administración de remifentanilo

a ratas a lo largo del último periodo de gestación y de la lactancia no afectó significativamente la supervivencia, desarrollo o capacidad reproductora de la generación F₁.

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 un ensayo clínico, la concentración de remifentanilo en sangre fetal fue aproximadamente del 50% en relación a la presencia en sangre materna. La relación arteriovenosa fetal de concentraciones de remifentanilo fue de aproximadamente un 30%, señalando la existencia de un metabolismo en el neonato.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina

Ácido clorhídrico 37% (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6.

No deberá mezclarse con solución inyectable lactada de Ringer o con solución inyectable lactada de Ringer y glucosa 50mg/ml (5%).

Remifentanilo MYLAN no deberá mezclarse con propofol en la misma solución para administración intravenosa.

No se recomienda administrar Remifentanilo MYLAN 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 MYLAN no debe mezclarse con otros medicamentos antes de la administración.

6.3 Periodo de validez

Viales de 1 mg: 18 meses.

Viales de 2 mg: 30 meses.

Viales de 5 mg: 2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 25°C.

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución diluida durante 4 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a una temperatura superior a 25°C.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 3ml (vidrio incoloro tipo I) de remifentanilo 1 mg con tapón de clorobutilo y cápsula “flip-off”.

Vial de 3 ml (vidrio incoloro tipo I) de remifentanilo 2 mg con tapón de clorobutilo y cápsula “flip-off”.

Vial de 6 ml (vidrio incoloro tipo I) de remifentanilo 5 mg con tapón de clorobutilo y cápsula “flip-off”.

Envases de 1, 5, 10, 20, 25 y 50 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Para preparar la administración de Remifentanilo MYLAN por vía intravenosa, se añadirán a conveniencia 1, 2 ó 5 ml del diluyente, a fin de obtener una solución reconstituida con una concentración de remifentanilo de 1 mg/ml.

La solución reconstituida es transparente, incolora y prácticamente está libre de partículas.

Tras la reconstitución, inspeccionar visualmente el producto (si el recipiente lo permite) para ver si hay partículas, si presenta alteraciones del color o si el recipiente está dañado. Desechar cualquier solución donde se observen tales defectos. El producto reconstituido es para un solo uso. Cualquier material no utilizado se debe desechar.

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

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

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

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

- Agua para preparaciones inyectables
- Solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%)
- Solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) y cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)
- Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)
- Solución inyectable de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45%)

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

- Solución inyectable lactada de Ringer.
- Solución inyectable lactada de Ringer y glucosa 50 mg/ml (5%).

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom 2-4, 5ª planta
08038 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Remifentanilo MYLAN 1 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG
72.859

Remifentanilo MYLAN 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG
72.857

Remifentanilo MYLAN 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG
72.858

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

Remifentanilo MYLAN 1 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG
14.10.2010

Remifentanilo MYLAN 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG
26.10.2010

Remifentanilo MYLAN 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG

14.10.2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2012