

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cuando se reconstituye siguiendo las recomendaciones, las soluciones de Remifentanilo Noridem son transparentes e incoloras y contienen 1 mg/ml de remifentanilo base, en forma de clorhidrato de remifentanilo.

Remifentanilo Noridem está disponible en viales de vidrio que contienen 1 mg, 2 mg o 5 mg de remifentanilo base.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión.

Polvo estéril, libre de endotoxinas y de conservantes, blanco o casi blanco, que debe ser reconstituido antes de la administración intravenosa (iv).

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Remifentanilo Noridem está indicado como agente analgésico para ser utilizado durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general, bajo estrecha supervisión.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

**Remifentanilo Noridem se tiene que administrar en un entorno totalmente equipado para la monitorización y el mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular y por personas con formación específica en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y gestión de los efectos adversos esperados para opiáceos potentes, comprendiendo la reanimación respiratoria y cardiaca. Tal formación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea y de ventilación asistida.**

Las perfusiones continuas de Remifentanilo Noridem se deben administrar mediante un equipo de perfusión calibrado al interior de una vía para administración intravenosa rápida o por una vía para administración intravenosa al efecto. La línea de perfusión se tiene que conectar a, o cerca de, la cánula venosa y debe cebarse, para minimizar el espacio muerto (ver sección 6.6 para información adicional, incluyendo tablas con ejemplos de velocidades de perfusión según peso corporal, útiles para titular el Remifentanilo Noridem según las necesidades de anestesia del paciente).

Remifentanilo Noridem se puede administrar asimismo por perfusión controlada (TCI) mediante un dispositivo de perfusión autorizado que incorpore el modelo farmacocinético Minto con covarianzas en función de la edad y la masa corporal magra (LBM).

Es importante tener cuidado para evitar la obstrucción o desconexión de las líneas de perfusión y purgar las líneas de forma adecuada para eliminar el Remifentanilo Noridem residual después del uso (ver sección 4.4).

Remifentanilo Noridem solamente se administrará por vía intravenosa y no se debe administrar mediante inyección epidural o intratecal (ver sección 4.3).

### Dilución

Remifentanilo Noridem puede diluirse tras la reconstitución (ver secciones 6.4 y 6.6 para condiciones de conservación del producto reconstituido / diluido y para los diluyentes recomendados).

Para la perfusión controlada manualmente, Remifentanilo Noridem puede diluirse a 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 a partir de 1 año de edad).

Para la TCI la dilución recomendada de Remifentanilo Noridem es de 20 a 50 microgramos/ml. (Ver sección 6.6 para más información, incluyendo tablas de ayuda a la titulación de Remifentanilo Noridem según las necesidades de anestesia del paciente).

## 4.2.1 Anestesia general

La administración de Remifentanilo Noridem debe ajustarse individualmente en función de la respuesta del paciente. En la sección 4.2.2 siguiente se dan recomendaciones de dosificación concretas para pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

### 4.2.1.1. Adultos

#### Administración por Perfusión Controlada Manualmente (PCM)

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

#### RECOMENDACIONES DE DOSIS PARA ADULTOS

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Velocidad de inicio	Intervalo
Inducción de anestesia	1 (administrado durante no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	–
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados			
• Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
• Isoflurano (dosis de inicio 0,5 MAC)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
• Propofol (dosis de inicio 100 microgramos/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

Cuando se administra por bolo en la inducción, la inyección de Remifentanilo Noridem debe durar al menos 30 segundos.

A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerida para el mantenimiento de la anestesia. Por consiguiente, el isoflurano y el propofol se deben administrar tal y como se recomienda en la tabla, para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver Medicación concomitante más abajo).

**Inducción de la anestesia:** Remifentanilo Noridem se tiene que administrar con una dosis estándar de un agente hipnótico, como propofol, tiopentona o isoflurano, para la inducción de la anestesia. La administración de Remifentanilo Noridem después del agente hipnótico reducirá la incidencia de rigidez muscular. Remifentanilo Noridem se puede administrar a una velocidad de perfusión de 0,5 a 1 microgramos/kg/min, con o sin un bolo inicial de 1 microgramo/kg administrado durante no menos de 30 segundos. Si se va a practicar la intubación endotraqueal más de 8-10 minutos después del inicio de la perfusión de Remifentanilo Noridem, entonces no es necesario el bolo.

**Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados:** Tras la intubación endotraqueal, deberá reducirse la velocidad de perfusión de Remifentanilo Noridem, de acuerdo con la técnica anestésica, como se indica en la tabla anterior. Debido al rápido inicio y a la corta duración de la acción de Remifentanilo Noridem, la velocidad de administración durante la anestesia se puede ir aumentando en incrementos del 25% a 100% o disminuyendo en descensos del 25% a 50%, cada 2 a 5 minutos, para alcanzar el nivel deseado de respuesta en los receptores  $\mu$ -opioides. En respuesta a la anestesia superficial, se pueden administrar bolos suplementarios cada 2 a 5 minutos.

**Anestesia en pacientes anestesiados con ventilación espontánea a través de una vía aérea segura (ej. anestesia de máscara laríngea):** Es probable que aparezca depresión respiratoria en pacientes anestesiados que respiran de forma espontánea a través de una vía aérea segura. Es preciso ejercer un especial cuidado para ajustar la dosis en función de los requerimientos del paciente y puede que sea necesaria la ventilación de soporte. La velocidad inicial de perfusión recomendada para la analgesia complementaria en pacientes anestesiados que respiran espontáneamente es de 0,04 microgramos/kg/min, con titulación hasta efecto. Se ha estudiado un intervalo de velocidades de perfusión de 0,025 a 0,1 microgramos/kg/min. La inyección por bolo no está recomendada en pacientes anestesiados con ventilación espontánea. Remifentanilo Noridem no debe usarse como analgésico en procedimientos en los que el paciente permanece consciente o no recibe ningún apoyo de vía de aire durante el procedimiento.

**Medicación concomitante:** Remifentanilo Noridem disminuye las cantidades o dosis de anestésicos por inhalación, hipnóticos y benzodiazepinas requeridas para la anestesia (ver sección 4.5). Las dosis de los siguientes agentes usados en anestesia: isoflurano, tiopentona, propofol y temazepam han sido reducidas hasta en un 75% al usarlas simultáneamente con remifentanilo

**Recomendaciones para la interrupción/continuación durante el periodo postquirúrgico inmediato:** Debido a la muy rápida neutralización de la acción de Remifentanilo Noridem, en 5 a 10 minutos tras la interrupción de la administración no habrá actividad opioide residual alguna. Para los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos en los que se prevé la aparición de dolor postquirúrgico, se deben administrar analgésicos previamente a la interrupción de Remifentanilo Noridem. Se debe dejar suficiente tiempo para alcanzar el efecto máximo del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección del analgésico debe ser apropiada en función del procedimiento quirúrgico al que ha sido sometido el paciente y el nivel de cuidado postoperatorio.

Debe cuidarse de evitar la administración inadvertida del remifentanilo que pueda quedar en las vías y cánulas iv (ver sección 4.4).

En caso de que el analgésico de mayor duración no haya alcanzado el efecto apropiado antes del final de la cirugía, puede requerirse continuar con la administración de Remifentanilo Noridem para mantener la analgesia durante el periodo postquirúrgico inmediato, hasta que el analgésico de acción más prolongada haya alcanzado el efecto máximo.

En la sección 4.2.3 se da más información sobre la administración de analgesia y sedación en pacientes en cuidados intensivos con ventilación mecánica.

En pacientes con respiración espontánea la velocidad de perfusión inicial de Remifentanilo Noridem se debe reducir hasta 0,1 microgramos/kg/min y después se puede incrementar o reducir cada 5 minutos en fracciones de no más de 0,025 microgramos/kg/min hasta equilibrar el nivel de analgesia y la frecuencia

respiratoria del paciente. Remifentanilo Noridem sólo se debe usar en un entorno completamente equipado para la monitorización y el mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, bajo la supervisión cuidadosa de personal específicamente cualificado y experto en el reconocimiento y el tratamiento de los efectos respiratorios de los opiáceos potentes.

En pacientes con respiración espontánea no se recomienda la inyección en bolo para el tratamiento del dolor durante el periodo postquirúrgico.

### **Administración mediante Perfusión Controlada por objetivo (TCI)**

**Inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados:** Remifentanilo Noridem TCI se debe usar en asociación con un agente hipnótico intravenoso o por inhalación durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados (ver tabla *Recomendaciones de dosis para adultos* en el apartado 4.2.1.1). En asociación con estos fármacos, se puede alcanzar generalmente una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia y la realización de la cirugía con concentraciones de Remifentanilo Noridem en sangre de 3-8 nanogramos/ml. Debe modificarse el remifentanilo hasta conseguir la respuesta individual del paciente. En caso de procedimientos quirúrgicos particularmente estimulantes pueden requerirse concentraciones sanguíneas de hasta 15 nanogramos/ml.

A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico necesario para mantener la anestesia. Por lo tanto, isoflurano y propofol se tienen que administrar tal y como se ha recomendado para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos del remifentanilo como hipotensión y bradicardia (ver tabla y apartado de Medicación concomitante en 4.2.1.1). Para la información sobre las concentraciones de remifentanilo en sangre alcanzadas con la perfusión controlada manualmente ver Tabla 6.

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones sobre el uso de la TCI en la anestesia con ventilación espontánea.

**Recomendaciones para la interrupción / continuación en el periodo postquirúrgico inmediato:** Al final de la cirugía, cuando la perfusión TCI ha parado o se ha reducido la concentración diana, es probable que aparezca respiración espontánea en el intervalo de concentraciones calculadas de remifentanilo de 1 – 2 nanogramos/ml. Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia postoperatoria con analgésicos de más larga duración antes del final de la operación quirúrgica (ver *Recomendaciones para la interrupción / continuación durante el periodo postquirúrgico inmediato* en el apartado *Administración por Perfusión Controlada Manualmente* de la sección 4.2.1.1)

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanilo por TCI para el manejo de la analgesia postquirúrgica.

#### **4.2.1.2 Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)**

No se ha estudiado detalladamente la administración concomitante de remifentanilo con agentes anestésicos intravenosos para la inducción de la anestesia y, por tanto, no se recomienda.

Tampoco se ha estudiado Remifentanilo Noridem TCI en pacientes pediátricos, por lo que la administración TCI no se recomienda en dichos pacientes.

Cuando el remifentanilo se administra por inyección en bolo, la duración de dicha administración no debe ser inferior a 30 segundos. El proceso quirúrgico no debe empezar hasta, al menos, 5 minutos después del comienzo de la perfusión de Remifentanilo Noridem, si no se ha administrado una dosis simultánea en bolo. Para la administración única de óxido nítrico (70%) con Remifentanilo Noridem, las velocidades habituales de mantenimiento de la perfusión deberán estar entre 0,4 y 3 microgramos/kg/min. A pesar de la falta de estudios específicos, los datos obtenidos en adultos sugieren que 0,4 microgramos/kg/min puede ser una dosis inicial apropiada. Los pacientes pediátricos deben ser vigilados, ajustándose la dosis en función de la profundidad de la analgesia considerada apropiada para cada proceso quirúrgico.

**Inducción de la anestesia:** No se recomienda el uso de remifentanilo para la inducción de la anestesia en pacientes de 1 a 12 años de edad, ya que no se dispone de datos para dicha población de pacientes.

**Mantenimiento de la anestesia:** Para el mantenimiento de la anestesia se recomiendan las siguientes dosis de Remifentanilo Noridem:

## RECOMENDACIONES DE DOSIS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS (1 a 12 años de edad)

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

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

**Medicación concomitante:** A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de fármaco hipnótico requerido para el mantenimiento de la anestesia. Por tanto, isoflurano, halotano y sevoflurano se deben administrar tal y como se recomienda en la tabla anterior a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia. No se dispone datos que permitan realizar recomendaciones de dosis en el uso simultáneo de otros agentes hipnóticos con remifentanilo (ver sección 4.2.1.1 Adultos - Medicación concomitante).

**Recomendaciones para el manejo del paciente en el periodo postquirúrgico inmediato / Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de Remifentanilo Noridem:** Debido a la muy rápida neutralización de la acción de Remifentanilo Noridem, no queda actividad residual al cabo de 5 a 10 minutos de la interrupción de la administración. Para los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se prevé la existencia de dolor postquirúrgico, se deben administrar analgésicos antes de la interrupción de la administración de Remifentanilo Noridem. Se debe dejar transcurrir suficiente tiempo para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de acción más prolongada. La elección de los fármacos, la dosis y el tiempo de administración deberán planificarse con anterioridad y ajustarse individualmente para que sean adecuados tanto para la intervención quirúrgica a la que se someterá el paciente como para el nivel de cuidados postoperatorios previstos (ver sección 4.4).

### 4.2.1.3 Neonatos y niños (de edad inferior a 1 año)

La experiencia en ensayos clínicos con remifentanilo en neonatos y niños de edad inferior a un año es limitada (ver sección 5.1). El perfil farmacocinético del remifentanilo en recién nacidos/lactantes (de 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 hay datos clínicos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanilo en este grupo de edad.

Uso para Anestesia Intravenosa Total (TIVA): La experiencia en ensayos clínicos con remifentanilo en niños es limitada (ver sección 5.1). Sin embargo, los datos clínicos no son suficientes para establecer recomendaciones de dosificación.

### 4.2.2 Anestesia cardiaca

#### Administración mediante de Perfusión Controlada Manualmente

#### RECOMENDACIONES DE DOSIS PARA ANESTESIA CARDIACA

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO  (microgramos/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA  (microgramos/kg/min)	

		Velocidad de inicio	Intervalo
Inducción de anestesia	No recomendada	1	–
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados			
* Isoflurano (dosis inicial 0,4 MAC)	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 post-operativa, previa a la extubación	No recomendada	1	0 a 1

**Periodo de inducción de la anestesia:** Después de la administración de un hipnótico para alcanzar la pérdida de consciencia, Remifentanilo Noridem se debe administrar a 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 Noridem durante la inducción. La intubación endotraqueal no se debe realizar hasta al menos transcurridos 5 minutos después del inicio de la perfusión.

**Periodo de mantenimiento de la anestesia:** Después de la intubación endotraqueal la velocidad de perfusión de Remifentanilo Noridem se puede ir aumentando en incrementos del 25% a 100% o disminuyendo en descensos del 25% a 50%, cada 2 a 5 minutos, de acuerdo con las necesidades del paciente. Si es preciso se pueden dar también dosis suplementarias en forma de bolo, administrado durante no menos de 30 segundos, cada 2 a 5 minutos. En pacientes cardíacos de alto riesgo, como los sometidos a cirugía valvular o con una pobre función ventricular, la dosis máxima por bolo que se debe administrar es de 0,5 microgramos/kg.

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

**Medicación concomitante:** A las dosis recomendadas anteriormente, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de fármaco hipnótico necesaria para mantener la anestesia. Por tanto, el isoflurano y el propofol se tienen que administrar como se ha recomendado más arriba, a fin de evitar una excesiva profundidad de la anestesia. No se dispone de datos para dar recomendaciones de dosis para el uso simultáneo de otros fármacos hipnóticos con remifentanilo (ver sección 4.2.1.1 Adultos - Medicación Concomitante).

### Recomendaciones para el manejo postquirúrgico del paciente

**Continuación con Remifentanilo Noridem en el postoperatorio para conseguir analgesia previa a la retirada para la extubación:** Se recomienda mantener la perfusión de Remifentanilo Noridem a la velocidad intraoperatoria final durante la transferencia de los pacientes al área de cuidados postoperatorios. A la llegada a dicha zona, se debe monitorizar cuidadosamente el nivel de anestesia y sedación del paciente y se debe ajustar la velocidad de perfusión de Remifentanilo Noridem según los requerimientos de cada paciente (para más información sobre el manejo de los pacientes en cuidados intensivos ver sección 4.2.3).

**Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de Remifentanilo Noridem:** Debido a la muy rápida neutralización de la acción del Remifentanilo Noridem, no quedará actividad opioide residual alguna al cabo de 5 a 10 minutos de la interrupción de la administración. Antes de la interrupción de Remifentanilo Noridem, se debe administrar a los pacientes fármacos analgésicos y sedantes alternativos, con el suficiente tiempo para permitir el establecimiento de los efectos terapéuticos de dichos agentes. Por tanto se recomienda que la elección del agente, la dosis y el tiempo de administración se planifiquen antes de retirar al paciente del ventilador.

**Recomendaciones para la interrupción de Remifentanilo Noridem:** Debido a la rápida neutralización de la acción de Remifentanilo Noridem, se han comunicado hipertensión, escalofríos y dolor en pacientes

cardiacos inmediatamente después de la interrupción de Remifentanilo Noridem (ver sección 4.8). Para minimizar el riesgo de que estos aparezcan, se debe establecer la analgesia alternativa adecuada (como se ha descrito más arriba), antes de interrumpir la perfusión de Remifentanilo Noridem. La velocidad de perfusión se tiene que reducir en decrementos del 25% a intervalos de al menos 10 minutos, hasta la interrupción de la perfusión. Durante la retirada del ventilador no se debe aumentar la perfusión de Remifentanilo Noridem, solamente se deben efectuar ajustes a la baja, suplementados si es necesario con analgésicos alternativos. Cualquier cambio hemodinámico como la hipertensión y la taquicardia se debe tratar de la manera apropiada con agentes alternativos.

**Cuando se administran otros agentes opiáceos como parte del régimen de transición hacia la analgesia alternativa, se debe monitorizar cuidadosamente al paciente. Se debe siempre sopesar el beneficio de conseguir una adecuada analgesia postoperatoria frente al riesgo potencial de depresión respiratoria debida a estos fármacos.**

### **Administración mediante Perfusión Controlada**

**Inducción y mantenimiento de la anestesia:** Remifentanilo Noridem TCI se debe usar en asociación con un agente hipnótico de administración intravenosa o por inhalación durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos con ventilación (ver tabla en *Recomendaciones de dosis para la Anestesia Cardíaca* en 4.2.2). En asociación con estos agentes, generalmente se alcanza un nivel de analgesia adecuado para la cirugía cardíaca en el límite superior del intervalo de concentraciones sanguíneas diana de remifentanilo utilizadas en procedimientos de cirugía general. Tras la titulación del remifentanilo en función de la respuesta individual de cada paciente, se han utilizado en estudios clínicos concentraciones sanguíneas de hasta 20 nanogramos/ml. A las dosis recomendadas anteriormente, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por lo tanto, isoflurano y propofol se tienen que administrar como se ha recomendado anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver Tabla y apartado de Medicación concomitante en 4.2.2).

Para información sobre concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas con la perfusión controlada manualmente ver Tabla 6.

**Recomendaciones para la interrupción / continuación en el periodo postquirúrgico inmediato:** Al final de la cirugía cuando se cesa la perfusión por TCI o se reduce la concentración diana, es probable que aparezca respiración espontánea en el intervalo de concentraciones de remifentanilo de 1 a 2 nanogramos/ml. Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe establecer la analgesia postoperatoria antes del final de la cirugía, con analgésicos de acción más prolongada (ver Recomendaciones para la interrupción de remifentanilo en Administración por perfusión controlada manualmente, en la sección 4.2.2).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanilo por TCI para el manejo de la analgesia postoperatoria.

### **4.2.3 Uso en Cuidados Intensivos**

Remifentanilo Noridem se puede utilizar para proporcionar analgesia en pacientes en cuidados intensivos con ventilación mecánica. Se deben administrar sustancias sedantes cuando sea necesario

Se ha estudiado el remifentanilo en pacientes en cuidados intensivos con ventilación mecánica, en ensayos clínicos bien controlados de hasta tres días de duración. Debido a que no se ha estudiado a los pacientes durante más de tres días, no se ha establecido una evidencia de seguridad y eficacia en tratamientos más prolongados. Por lo tanto, no se recomienda un uso durante más de tres días.

El remifentanilo TCI no se ha estudiado en pacientes en cuidados intensivos y por ello no se recomienda la administración de Remifentanilo Noridem por TCI en dichos pacientes.

En adultos, se recomienda que la administración de Remifentanilo Noridem 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 alcanzar el nivel deseado de sedación y analgesia. Se debe dejar un periodo de al menos 5 minutos entre cada ajuste de dosis realizado. El nivel de sedación y

analgesia se debe monitorizar cuidadosamente, reevaluándolo regularmente y ajustando en función del mismo la velocidad de perfusión de Remifentanilo Noridem. Si se alcanza una velocidad de perfusión de 0,2 microgramos/kg/min (12 microgramos/kg/h) sin haber alcanzado aún el nivel de sedación requerido, se recomienda que se inicie la administración con un fármaco sedante apropiado (ver más adelante). La dosis del agente sedante se debe ajustar de forma que se obtenga el nivel de sedación deseado. Si se requiere una analgesia adicional se pueden realizar incrementos adicionales de la velocidad de perfusión del orden de 0,025 microgramos/kg/min (1,5 microgramos/kg/h).

En la tabla siguiente se resumen las velocidades de perfusión iniciales y los intervalos típicos de dosis para la consecución de analgesia y sedación en pacientes individuales:

#### PAUTAS POSOLÓGICAS PARA EL USO DE REMIFENTANILO NORIDEM AL INICIO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

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

No se recomienda la inyección en bolo de Remifentanilo Noridem en condiciones de cuidados intensivos. El uso de Remifentanilo Noridem reducirá la dosis necesaria de cualquier fármaco sedante administrado concomitantemente. A continuación se detallan las dosis iniciales habituales para fármacos sedantes, en caso de requerirse su administración:

#### DOSIS INICIAL RECOMENDADA PARA FÁRMACOS SEDANTES, EN CASO DE SER NECESARIOS

Fármaco sedante	Bolo (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 cada fármaco, los sedantes no se deben preparar como una mezcla en la misma bolsa de perfusión..

**Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos de estimulación:** Puede ser necesario incrementar la velocidad de perfusión de Remifentanilo Noridem para proporcionar una cobertura analgésica adicional en pacientes ventilados sometidos a procedimientos estimulantes y/o dolorosos como aspiración endotraqueal, curas y fisioterapia. Se recomienda mantener una velocidad de perfusión de Remifentanilo Noridem de al menos 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h) durante al menos 5 minutos antes de iniciar el proceso de estimulación. Se puede ajustar la dosis con posterioridad, cada 2 a 5 minutos en incrementos del orden de 25 – 50% anticipándose a, o como respuesta a, requerimientos de analgesia adicionales. La velocidad media de perfusión empleada para proporcionar analgesia adicional durante los procesos de estimulación ha sido de 0,25 microgramos/kg/min (15 microgramos/kg/h), y como máximo de 0,75 microgramos/kg/min (45 microgramos/kg/h).

**Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de Remifentanilo Noridem:** Debido a la muy rápida neutralización de la acción de Remifentanilo Noridem, no queda actividad opioide residual alguna al cabo de 5 a 10 minutos de la interrupción de la administración. Tras la administración de Remifentanilo Noridem se debe considerar la posible aparición de tolerancia e hiperalgesia. Así pues, antes de la interrupción de Remifentanilo Noridem, se debe administrar al paciente fármacos analgésicos y sedantes alternativos, con el suficiente tiempo de antelación como para que permita el establecimiento de los efectos terapéuticos de estos agentes y para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos concomitantes. Entre las opciones analgésicas existentes se encuentran los analgésicos orales de acción prolongada o los analgésicos intravenosos o locales, controlados por el personal sanitario o por el paciente. Estos fármacos deben ajustarse cuidadosamente de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente, a medida que se reduce la perfusión de Remifentanilo Noridem. Se recomienda que la elección del agente,



su dosis y el tiempo de administración se programen antes de la interrupción de la administración de Remifentanilo Noridem.

Existe el riesgo de que la administración prolongada de agonistas  $\mu$ -opioides induzca el desarrollo de tolerancia.

**Recomendaciones para la extubación e interrupción de Remifentanilo Noridem:** Con el fin de asegurar una salida paulatina del régimen posológico con Remifentanilo Noridem se recomienda que la velocidad de perfusión de remifentanilo se ajuste gradualmente en tramos hasta de 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h) durante un periodo de hasta 1 hora antes de la extubación.

Tras la extubación, se debe reducir la velocidad de perfusión en decrementos del 25%, a intervalos de al menos 10 minutos hasta el cese de la perfusión. Durante la retirada del ventilador no se debe aumentar la perfusión de Remifentanilo Noridem y solamente se debe regular la dosis a la baja, complementándose si es necesario con analgésicos alternativos.

Tras la interrupción de la administración de Remifentanilo Noridem, se debe enjuagar o retirar la cánula iv a fin de evitar cualquier administración posterior inadvertida del fármaco.

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

#### 4.2.3.1 Pacientes pediátricos en cuidados intensivos

No se recomienda el uso de remifentanilo en pacientes en cuidados intensivos de edad inferior a 18 años, puesto que no se dispone de datos para dicha población de pacientes.

#### 4.2.3.2 Pacientes con alteraciones renales en cuidados intensivos

No es necesario realizar ajustes de las dosis recomendadas anteriormente en pacientes con alteraciones renales, incluyendo aquellos sometidos a terapia de reemplazo renal; sin embargo, el aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducido en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

#### 4.2.4 Grupos especiales de pacientes

##### 4.2.4.1 Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

**Anestesia general:** La dosis inicial de remifentanilo en pacientes mayores de 65 años debe ser la mitad de la recomendada en adultos y después debe ajustarse en función de las necesidades de cada paciente individual, puesto que en este grupo de pacientes se ha observado un aumento de la sensibilidad a los efectos farmacológicos de remifentanilo. Este ajuste de dosis puede ser de aplicación en todas las fases de la anestesia, incluyendo la inducción, mantenimiento y analgesia postoperatoria inmediata.

Debido al aumento de sensibilidad de los pacientes ancianos a remifentanilo, cuando se administre Remifentanilo Noridem por TCI en esta población, la concentración inicial a alcanzar debe ser de 1,5 a 4 nanogramos/ml con una posterior regulación de acuerdo con la respuesta.

**Anestesia cardiaca:** No se requiere una reducción de la dosis inicial (ver sección 4.2.2).

**Cuidados intensivos:** No se requiere una reducción de la dosis inicial (ver sección 4.2.3).

##### 4.2.4.2 Pacientes obesos

Para la perfusión controlada manualmente, se recomienda una reducción de la dosis de Remifentanilo Noridem en pacientes obesos, basándola 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 (LBM) utilizado en el modelo Minto, es posible que dicha LBM se esté subestimando en pacientes mujeres con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m<sup>2</sup> y en pacientes varones con una IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>. Para evitar una infradosificación en estos pacientes, se recomienda ajustar cuidadosamente el remifentanilo administrado por TCI en función de la respuesta individual de cada paciente.

#### 4.2.4.3 Pacientes con alteraciones renales

En base a las investigaciones llevadas a cabo hasta el momento, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal, incluyendo los pacientes en cuidados intensivos.

#### 4.2.4.4 Pacientes con alteraciones hepáticas

Los estudios llevados a cabo en un número limitado de pacientes con función hepática alterada no indican la necesidad de ningún ajuste posológico especial. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática severa podrían ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del remifentanilo (ver sección 4.4). Estos pacientes deben someterse a un seguimiento estricto y la dosis de remifentanilo debe ajustarse en función de las necesidades de cada paciente individual.

#### 4.2.4.5 Neurocirugía

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

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

**Anestesia general:** Como se espera que los efectos hemodinámicos de los opiáceos potentes sean más pronunciados en pacientes de los grupos ASA III/IV, se debe tener cuidado cuando se administre Remifentanilo Noridem en esta población. Por tanto se recomienda la reducción de la dosis inicial y la consiguiente regulación hasta alcanzar el efecto deseado. No se dispone de datos suficientes para realizar una recomendación posológica en niños.

En el caso de la administración mediante TCI, se debe utilizar una dosis inicial menor de 1,5 a 4 nanogramos/ml en pacientes ASA III o IV y regularla posteriormente hasta obtener respuesta.

**Anestesia cardiaca:** No se requiere una reducción de la dosis inicial (ver sección 4.2.2).

### 4.3. Contraindicaciones

Como este medicamento contiene glicina, Remifentanilo Noridem está contraindicado para uso por vía epidural e intratecal.

Remifentanilo Noridem está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la formulación y a otros análogos del fentanilo.

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

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

**Remifentanilo Noridem debe administrarse solamente en un centro completamente equipado para la monitorización y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas específicamente formadas en el uso de fármacos anestésicos y el reconocimiento y manejo de los efectos adversos esperados de opiáceos potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardiaca. Tal formación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea accesible y de ventilación asistida. El uso de Remifentanilo Noridem en pacientes en cuidados intensivos con ventilación mecánica no se recomienda para tratamientos de duración superior a 3 días.**

Los pacientes con una hipersensibilidad conocida a los opiáceos de una clase diferente pueden presentar reacción de hipersensibilidad tras la administración de Remifentanilo Noridem. Estos pacientes requieren atención especial antes de utilizar Remifentanilo Noridem.

#### Neutralización rápida de la acción / Transición a analgesia alternativa

**Debido a la neutralización muy rápida de la acción de Remifentanilo Noridem, no queda actividad opioide residual al cabo de 5 a 10 minutos de la interrupción de la administración de Remifentanilo Noridem. En los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en que se prevé la aparición de dolor postoperatorio, deben administrarse analgésicos antes de la interrupción de Remifentanilo Noridem. Cuando se emplee en la Unidad de Cuidados Intensivos, debe tenerse en cuenta la posible aparición de tolerancia, hiperalgesia y cambios hemodinámicos asociados. Antes de cesar la administración de Remifentanilo Noridem, los pacientes deben tratarse con fármacos analgésicos y**

**sedantes alternativos. Es preciso dejar transcurrir el tiempo suficiente para que se alcance el efecto terapéutico del analgésico de acción más prolongada. La elección de los fármacos, de su dosis y del momento de la administración deben planificarse con antelación y debe establecerse individualmente su adecuación para el procedimiento quirúrgico al que esté sometido el paciente y para el nivel previsto de cuidados postoperatorios. Cuando se administren otros opiáceos dentro del régimen de transición a una analgesia alternativa, debe sopesarse siempre el beneficio de proporcionar una analgesia apropiada frente al riesgo potencial de aparición de depresión respiratoria con tales fármacos.**

### **Interrupción del tratamiento**

De forma poco frecuente se han notificado síntomas tras el cese repentino de la administración de remifentanilo, incluyendo taquicardia, hipertensión y agitación, particularmente tras administración prolongada durante más de 3 días. En los casos notificados, la re-introducción y la disminución gradual de la perfusión han resultado beneficiosas. El uso de Remifentanilo Noridem no se recomienda en pacientes en cuidados intensivos con ventilación mecánica para tratamientos de duración mayor a 3 días.

### **Administración inadvertida**

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

### **Rigidez muscular – prevención y tratamiento**

A las dosis recomendadas puede aparecer rigidez muscular. Como con otros opiáceos, la incidencia de la rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por tanto, las inyecciones en bolo se deben administrar durante no menos de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por remifentanilo debe tratarse en el contexto de la condición clínica del paciente, con medidas de apoyo apropiadas, incluyendo el apoyo de ventilación. La rigidez muscular excesiva que aparece durante la inducción de la anestesia se debe tratar con la administración de un agente bloqueante neuromuscular y/o agentes hipnóticos adicionales. La rigidez muscular observada durante el uso de remifentanilo como analgésico se puede tratar interrumpiendo la administración de remifentanilo o reduciendo su velocidad. La resolución de la rigidez muscular tras la interrupción de la perfusión de remifentanilo tiene lugar en cuestión de minutos. Alternativamente, se puede administrar un antagonista opiáceo; sin embargo esto puede anular o revertir el efecto analgésico de remifentanilo.

### **Depresión respiratoria – prevención y tratamiento**

Como con todos los opiáceos potentes, la analgesia profunda se acompaña por una notable depresión respiratoria. Por tanto, remifentanilo solamente se debe usar en centros provistos de las instalaciones adecuadas para monitorizar y manejar la depresión respiratoria. La aparición de depresión respiratoria se debe tratar convenientemente, incluyendo una disminución de la velocidad de perfusión de hasta un 50%, o una interrupción temporal de la perfusión. A diferencia de otros análogos del fentanilo, remifentanilo no ha mostrado ser causante de depresión respiratoria recurrente, ni siquiera tras la administración prolongada. Sin embargo, dado que son muchos los factores que pueden afectar a la recuperación postoperatoria, es importante asegurarse de que se alcanza un estado de consciencia total y una ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente abandone el área de recuperación.

### **Efectos cardiovasculares**

Es posible reducir el riesgo de efectos cardiovasculares como la hipotensión y la bradicardia (ver sección 4.8), que pueden ocasionar raramente asistolia y parada cardiaca, reduciendo la velocidad de la perfusión de remifentanilo o la dosis de anestésicos concomitantes, o mediante administración por vía intravenosa de fluidos, fármacos vasopresores o anticolinérgicos, según proceda.

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

### **Neonatos y niños**

Los datos disponibles para el uso en neonatos y niños de edad inferior a un año son limitados (ver secciones 4.2.1.3 y 5.1).

#### **Abuso del fármaco**

Como otros fármacos opiáceos, remifentanilo puede producir dependencia.

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

Remifentanilo no se metaboliza por la colinesterasa plasmática, por lo que no se esperan interacciones con los medicamentos metabolizados por esta enzima.

Como otros opiáceos, remifentanilo, tanto administrado por perfusión controlada manualmente como por TCI, reduce las cantidades o dosis de anestésicos administrados por vía intravenosa o por inhalación, así como de las benzodiazepinas que se requieren en anestesia (ver sección 4.2 Posología y forma de administración, Anestesia general – Adultos, Pacientes pediátricos y Cirugía cardíaca). Si no se reducen las dosis de los fármacos depresores del SNC administrados concomitantemente, los pacientes pueden experimentar un aumento de la incidencia de efectos adversos asociados al uso de estos fármacos.

Los efectos cardiovasculares de remifentanilo (hipotensión y bradicardia), pueden estar exacerbados en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante medicamentos depresores del sistema cardíaco, tales como beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio.

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

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Remifentanilo Noridem solamente debe usarse durante el embarazo si los beneficios posibles justifican el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si remifentanilo se excreta en la leche materna. Sin embargo, como los análogos de fentanilo se excretan en la leche humana y como se ha detectado la presencia de sustancias relacionadas con remifentanilo en leche de rata tras la administración de remifentanilo, se debe advertir a las madres que interrumpan la lactancia durante las 24 horas siguientes a la administración de remifentanilo.

Para un resumen de los estudios de toxicidad en la reproducción, ver la sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.

#### **Parto**

El perfil de seguridad del remifentanilo durante el parto no ha sido demostrado. La información sobre el uso de remifentanilo durante el parto y la cesárea es insuficiente para permitir la recomendación de su uso. El remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos de fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.

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

Tras la anestesia con remifentanilo el paciente no debe conducir ni utilizar maquinaria. El médico debe decidir en qué plazo de tiempo puede reanudar estas actividades. Es aconsejable que el paciente esté acompañado cuando regrese a su domicilio y que evite el consumo de bebidas alcohólicas.

Este medicamento puede alterar la función cognitiva y puede afectar la capacidad del paciente para conducir de forma segura. A la hora de prescribir este medicamento, los pacientes deben ser informados de que:

- El medicamento puede afectar su capacidad para conducir
- No conduzca hasta que sepa cómo le afecta este medicamento

#### **4.8. Reacciones adversas**

Los efectos adversos más frecuentes asociados con remifentanilo son consecuencia directa de la acción farmacológica de los fármacos agonistas de los receptores  $\mu$ -opioides. Estos efectos adversos desaparecen en minutos tras la interrupción del tratamiento o la disminución de la velocidad de administración de

remifentanilo. Las frecuencias indicadas a continuación se definen del modo siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia en pacientes que reciben remifentanilo en conjunción con uno o más agentes anestésicos.

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuencia no conocida: Dependencia al medicamento.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Rigidez del músculo esquelético.

Raras: Sedación (durante la recuperación tras la anestesia general)

Frecuencia no conocida: Convulsiones.

### **Trastornos cardiacos**

Frecuentes: Bradicardia.

Raras: Se ha reportado asistolia / parada cardiaca, normalmente precedida por bradicardia, en pacientes tratados con remifentanilo en combinación con otros fármacos anestésicos.

Frecuencia no conocida: Bloqueo atrioventricular.

### **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 del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Prurito.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Escalofríos postoperatorios.

Poco frecuentes: Dolor postoperatorio.  
Frecuencia no conocida: Tolerancia al medicamento.

### **Interrupción del tratamiento**

Se han comunicado con baja frecuencia síntomas tras la interrupción brusca del tratamiento con remifentanilo, como son taquicardia, hipertensión y agitación, sobre todo después de la administración prolongada durante más de 3 días (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9. Sobredosis**

Como con todos los analgésicos opiáceos potentes, la sobredosis se manifestaría por un incremento de las acciones predecibles farmacológicamente del remifentanilo. Debido a que la acción de Remifentanilo Noridem tiene una duración muy breve, el potencial de efectos perjudiciales por sobredosis está limitado al periodo de tiempo inmediato tras la administración del medicamento. La respuesta a la interrupción del medicamento es rápida, con un retorno al estado inicial en 10 minutos.

En caso de sobredosis, o sospecha de sobredosis, se deben realizar las siguientes acciones: interrumpir la administración de Remifentanilo Noridem, 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 agente bloqueante neuromuscular para facilitar la respiración asistida o controlada. Para el tratamiento de la hipotensión pueden emplearse fluidos intravenosos y fármacos vasopresores así como otras medidas de soporte.

Como antídoto específico para tratar la depresión respiratoria grave, puede administrarse por vía intravenosa un antagonista opiáceo como la naloxona, además del apoyo con ventilación. Es improbable que la duración de la depresión respiratoria tras sobredosis con Remifentanilo Noridem sea más prolongada que la duración de la acción del antagonista opiáceo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos opiáceos, código ATC: N01AH06

Remifentanilo es un agonista selectivo de los receptores  $\mu$ -opioides cuya acción comienza rápidamente y tiene una duración muy corta. Los antagonistas narcóticos, tales como la naloxona, antagonizan la actividad de remifentanilo en el receptor  $\mu$ -opioides.

Las determinaciones de histamina en pacientes y voluntarios sanos han demostrado la ausencia de aumento de los niveles de histamina, tras la administración de dosis de remifentanilo en bolo de hasta 30 microgramos/kg.

Neonatos y niños de edad inferior a 1 año:

En un estudio multicéntrico, abierto, de grupos paralelos y aleatorizado (relación 2:1 entre remifentanilo : halotano), llevado a cabo en 60 neonatos y niños, de edad  $\leq$  8 semanas (media 5,5 semanas) con un estado físico ASA grados I-II y sometidos a piloromiotomía, se comparó la eficacia y seguridad de remifentanilo (administrado en perfusión continua inicial de 0,4 microgramos/kg/min, con dosis complementarias o cambios de la velocidad de perfusión en caso necesario) con las de halotano (administrado al 0,4% con incrementos complementarios en caso necesario). El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo mediante la administración adicional de óxido nitroso ( $N_2O$ ) al 70% más oxígeno al 30%. Los tiempos de

recuperación fueron superiores en el grupo tratado con remifentanilo, comparado con el halotano (diferencia no significativa).

Uso para Anestesia Intravenosa Total (TIVA) – niños de 6 meses a 16 años de edad:

La TIVA con remifentanilo en cirugía pediátrica se comparó con la anestesia por inhalación en tres estudios abiertos y aleatorizados. Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

<b>Intervención quirúrgica</b>	<b>Edad (a), (N)</b>	<b>Condición del estudio (mantenimiento)</b>	<b>Extubación (min) (media (DE))</b>
Cirugía abdominal baja / urológica	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanilo (0,125 – 1,0 microgramos/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anestesia por inhalación: sevoflurano (1,0 - 1,5 MAC) y remifentanilo (0,125 - 1,0 microgramos/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
Cirugía otorrino-laringológica	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanilo (0,5 microgramos/kg/min)	11 (3,7)
		Anestesia por inhalación: desflurano (1,3 MAC) y mezcla N <sub>2</sub> O	9,4 (2,9) No significativa
Cirugía general y otorrino-laringológica	2-12 (153)	TIVA: remifentanilo (0,2 - 0,5 microgramos/kg/min) + propofol (100 - 200 microgramos/kg/min)	Tiempos de extubación comparables (basado en un número limitado de casos)
		Anestesia por inhalación: sevoflurano (1 - 1,5 MAC) + mezcla N <sub>2</sub> O	

En el estudio en cirugía abdominal baja / urológica en que se comparó remifentanilo/propofol con remifentanilo/sevoflurano, la aparición de hipotensión fue significativamente superior con remifentanilo/sevoflurano, mientras que la de bradicardia fue significativamente superior con remifentanilo/propofol. En el estudio en cirugía otorrinolaringológica que comparó remifentanilo/propofol con desflurano/óxido nítrico, se observó un ritmo cardíaco significativamente superior en los pacientes que recibieron desflurano/óxido nítrico, en relación tanto con los tratados con remifentanilo/propofol como con los valores basales.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de las dosis recomendadas de remifentanilo, la semivida biológica efectiva es de 3-10 minutos. El aclaramiento promedio de remifentanilo en adultos jóvenes sanos es 40 ml/min/kg, el volumen de distribución en el compartimento central es 100 ml/kg y el volumen de distribución en la fase estacionaria es 350 ml/kg. En niños de 1 a 12 años de edad, el aclaramiento y el volumen de distribución de remifentanilo se reducen a medida que aumenta la edad; los valores para estos parámetros en neonatos son aproximadamente el doble de los hallados en adultos jóvenes sanos.

Las concentraciones sanguíneas de remifentanilo son proporcionales a la dosis administrada en todo el intervalo de dosis recomendado. Por cada aumento de 0,1 microgramos/kg/min en la velocidad de perfusión intravenosa, la concentración sanguínea de remifentanilo se incrementa en 2,5 ng/ml. El remifentanilo se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 70%.

## Metabolismo

Remifentanilo es un opiáceo metabolizado por esterasas no específicas sanguíneas y tisulares. El metabolismo del remifentanilo da lugar a la formación de un metabolito ácido carboxílico esencialmente inactivo (1/4.600 veces la potencia de remifentanilo). La semivida del metabolito en adultos sanos es de 2 horas. Aproximadamente el 95% del remifentanilo se recupera en la orina en forma de metabolito ácido carboxílico. El remifentanilo no es un sustrato de la colinesterasa plasmática.

### **Anestesia cardiaca**

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

### **Insuficiencia renal**

La recuperación rápida de la sedación y la analgesia ocasionada 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, ni siquiera tras la administración de hasta 3 días en cuidados intensivos.

El aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducido en pacientes con insuficiencia renal. Especialmente, en pacientes ingresados en cuidados intensivos y que presenten insuficiencia renal moderada/grave, la concentración del metabolito ácido carboxílico puede ser 250 veces superior al nivel de remifentanilo en la fase estacionaria en algunos pacientes. Los datos clínicos disponibles demuestran que la acumulación de metabolito no provoca efectos  $\mu$ -opioides clínicamente relevantes, ni siquiera tras la administración de perfusiones de remifentanilo durante 3 días en estos pacientes.

No existe evidencia de que remifentanilo se extraiga durante la terapia de reemplazo renal.

El metabolito ácido carboxílico se extrae durante la hemodiálisis en un 25-35%.

### **Insuficiencia hepática**

La farmacocinética del remifentanilo permanece inalterada en pacientes con insuficiencia hepática grave en espera de un trasplante de hígado, o durante la fase anhepática de una intervención de trasplante hepático. Los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria por remifentanilo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente y la dosis de remifentanilo se debe ajustar según la necesidad individual del paciente.

### **Pacientes pediátricos**

El aclaramiento medio y el volumen de distribución de remifentanilo en la fase estacionaria se encuentran incrementados en niños de corta edad y se van reduciendo hasta alcanzar los valores que se dan en adultos jóvenes y sanos a los 17 años de edad. La semivida de eliminación de remifentanilo en recién nacidos no es significativamente diferente de la de los adultos jóvenes sanos. Los cambios que se producen en el efecto analgésico tras modificar la velocidad de perfusión de remifentanilo deben ser rápidos y similares a los observados en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética del metabolito ácido carboxílico en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 2 y 17 años de edad es similar a la observada en adultos, una vez corregidas las diferencias en el peso corporal.

### **Pacientes de edad avanzada**

El aclaramiento de remifentanilo está ligeramente reducido en pacientes de edad avanzada (> 65 años; aproximadamente un 25%), en comparación al de pacientes jóvenes. La actividad farmacodinámica de remifentanilo aumenta con la edad. En pacientes ancianos, el valor de la EC50 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.\

### **Transferencia placentaria y por la leche materna**

En un ensayo clínico realizado con seres humanos, se comprobó que la concentración del remifentanilo en la sangre fetal alcanzaba aproximadamente 50% de la concentración de este anestésico en la sangre materna. La relación de la concentración arteriovenosa fetal del remifentanilo ha sido aproximadamente del 30%, lo que sugiere cierta metabolización de la droga por parte del recién nacido.



### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En el perro, la administración por vía intratecal de una formulación que sólo contiene glicina causó agitación, dolor y disfunción e incoordinación de las extremidades posteriores. Se considera que estos efectos son secundarios a la administración del excipiente glicina. La glicina se utiliza frecuentemente como excipiente para medicamentos intravenosos y no tiene relevancia clínica en cuanto a la administración de remifentanilo por vía intravenosa.

Remifentanilo, como otros agonistas opioides, produjo un incremento en la duración del potencial de acción (DPA) en fibras de Purkinje aisladas de perros. Para remifentanilo, los efectos se observaron a concentraciones de 1  $\mu\text{M}$  o superiores (que son más elevadas que las concentraciones plasmáticas observadas en la práctica clínica). A la concentración de 0,1  $\mu\text{M}$  no se observaron efectos.

El metabolito principal de remifentanilo no produjo efecto alguno en el DPA en concentraciones inferiores o iguales a la concentración máxima probada de 10  $\mu\text{M}$ .

### Estudios de toxicidad en la reproducción

Se ha demostrado que el remifentanilo reduce la fertilidad en ratas macho tras la administración diaria de inyecciones por vía intravenosa durante al menos 70 días a la dosis de 0,5 mg/kg, o de aproximadamente 250 veces la dosis máxima recomendada en humanos en forma de bolo de 2 microgramos/kg. La fertilidad de las ratas hembra no se vio afectada a dosis de hasta 1 mg/kg administradas durante al menos 15 días antes del apareamiento. No se han observado efectos teratogénicos con remifentanilo a dosis de hasta 5 mg/kg en ratas y 0,8 mg/kg en conejos. La administración de remifentanilo a ratas a lo largo del último período de gestación y de la lactancia a dosis de hasta 5 mg/kg iv no tuvo un efecto significativo sobre la supervivencia, desarrollo o capacidad reproductora de la generación F1.

### Genotoxicidad

Remifentanilo careció de actividad genotóxica en bacterias y en células de hígado de rata o de médula ósea de ratón. Sin embargo, se observó una respuesta positiva in vitro en diferentes sistemas celulares de mamíferos, en presencia de un sistema de activación metabólica. Esta actividad únicamente se observó a concentraciones más de tres órdenes de magnitud superiores a los niveles sanguíneos terapéuticos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Glicina

Ácido clorhídrico (*para ajuste del pH*)

### 6.2. Incompatibilidades

Remifentanilo Noridem únicamente debe reconstituirse y diluirse con las soluciones de perfusión recomendadas (véase sección 6.6).

No se debe reconstituir, diluir o mezclar con Inyección de Lactato de Ringer o con Inyección de Lactato de Ringer y glucosa 5%.

Remifentanilo Noridem no se debe mezclar con propofol en la misma bolsa para perfusión antes de su administración. Para la compatibilidad cuando se administra en un catéter iv, véase sección 6.6.

No se recomienda la administración de Remifentanilo Noridem en la misma vía de administración intravenosa de sangre/suero/plasma, ya que la presencia de esterases no específicas en productos sanguíneos puede ocasionar la hidrólisis del remifentanilo dando lugar a su metabolito inactivo.

Remifentanilo Noridem no se debe mezclar con otros medicamentos antes de la administración.

### 6.3. Periodo de validez

En su envase para la venta	Remifentanilo Noridem 1 mg polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión: 18 meses Remifentanilo Noridem 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión: 2 años Remifentanilo Noridem 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión: 3 años
Tras la reconstitución / dilución	Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, las condiciones y tiempos de conservación de la solución reconstituida previos a la utilización, son responsabilidad del usuario y no deberían exceder las 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar el vial en su embalaje original para protegerlo de la luz.

Consultar en la sección 6.3 el período de validez y las condiciones de conservación del producto reconstituido / diluido.

No obstante, Remifentanilo Noridem no contiene ningún conservante antimicrobiano y, por lo tanto, debe tenerse cuidado a fin de asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas, debiéndose utilizar el producto reconstituido con prontitud y desechar cualquier material no utilizado.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Remifentanilo Noridem 1 mg polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión para uso intravenoso está disponible en viales de vidrio incoloro (Ph. Eur. tipo I) que contienen 1 mg de remifentanilo como polvo liofilizado, cerrados con un tapón de goma bromobutilo (Ph. Eur. tipo I) y sellados con cápsulas de aluminio provistas de una cubierta removible de plástico. El tamaño de envase es de 5 y 10 viales por caja.

Remifentanilo Noridem 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión para uso intravenoso está disponible en viales de vidrio incoloro (Ph. Eur. tipo I) que contienen 2 mg de remifentanilo como polvo liofilizado, cerrados con un tapón de goma bromobutilo (Ph. Eur. tipo I) y sellados con cápsulas de aluminio provistas de una cubierta removible de plástico. El tamaño de envase es de 5 y 10 viales por caja.

Remifentanilo Noridem 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión para uso intravenoso está disponible en viales de vidrio incoloro (Ph. Eur. tipo I) que contienen 5 mg de remifentanilo como polvo liofilizado, cerrados con un tapón de goma bromobutilo (Ph. Eur. tipo I) y sellados con cápsulas de aluminio provistas de una cubierta removible de plástico. El tamaño de envase es de 5 y 10 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Remifentanilo Noridem debe prepararse para el uso intravenoso añadiendo, según proceda, 1, 2 ó 5 ml de diluyente para obtener una solución reconstituida con una concentración de 1 mg/ml de remifentanilo. Esta solución reconstituida es transparente, incolora y está prácticamente libre de partículas. Tras la reconstitución, inspeccionar visualmente el producto (siempre que el envase lo permita) para determinar la presencia de partículas, coloración o deterioro del envase. Desechar toda solución en la que se observen dichos defectos. El producto reconstituido es para un solo uso. Cualquier material no utilizado debe desecharse.

Remifentanilo Noridem no debe administrarse por perfusión controlada manualmente sin llevar a cabo una dilución adicional hasta concentraciones de 20 a 250 microgramos/ml (50 microgramos/ml es la dilución recomendada para adultos y de 20 a 25 microgramos/ml para pacientes pediátricos de 1 año o más de edad).

Remifentanilo Noridem no debe administrarse por TCI sin dilución adicional (la dilución recomendada para la TCI es de 20 a 50 microgramos/ml).

La dilución elegida depende de la capacidad técnica del dispositivo de perfusión y de las necesidades previstas para el paciente.

Para la dilución debe emplearse uno de los fluidos iv incluidos en la lista siguiente:

Agua para preparaciones inyectables

Glucosa 5% solución inyectable

Glucosa 5% y cloruro de sodio 0,9% solución inyectable

Cloruro de sodio 0,9% solución inyectable

Cloruro de sodio 0,45% solución inyectable

Tras la dilución, inspeccionar visualmente el producto para asegurar que es transparente, incoloro, está prácticamente libre de partículas y el envase no presenta deterioro. Desechar cualquier solución en la que se observe alguno de estos defectos.

Se ha demostrado la compatibilidad de Remifentanilo Noridem con los fluidos intravenosos siguientes, cuando se administra al interior de un catéter iv:

Lactato de Ringer solución inyectable

Lactato de Ringer y glucosa 5% solución inyectable

Se ha demostrado que Remifentanilo Noridem es compatible con propofol cuando se administra al interior de un catéter iv.

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.

Las tablas siguientes dan recomendaciones sobre velocidades de perfusión de Remifentanilo Noridem, para la perfusión controlada manualmente:

**Tabla 1. Velocidades de perfusión (mL/kg/h) de Remifentanilo Noridem polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión**

Velocidad de administración del fármaco (microgramos/kg/min)	Velocidad de administración de la perfusión (mL/kg/h) para concentraciones de la solución de:			
	20 microgramos /mL 1 mg/50 mL	25 microgramos /mL 1 mg/40 mL	50 microgramos /mL 1 mg/20 mL	250 microgramos /mL 10 mg/40 mL
0,0125	0,038	0,03	0,015	No se recomienda
0,025	0,075	0,06	0,03	No se recomienda
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 (mL/h) para una solución de 20 microgramos/mL de Remifentanilo Noridem polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión**

Velocidad de perfusión (microgramos/kg/min)	Peso corporal 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 (mL/h) para una solución de 25 microgramos/mL de Remifentanilo Noridem polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión**

Velocidad de perfusión (microgramos/kg/min)	Peso corporal 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 (mL/h) para una solución de 50 microgramos/mL de Remifentanilo Noridem polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión**

Velocidad de perfusión (microgramos/kg/min)	Peso corporal 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 (mL/h) para una solución de 250 microgramos/mL de Remifentanilo Noridem polvo para concentrado para solución inyectable o para perfusión**

Velocidad de perfusión (microgramos/kg/min)	Peso corporal 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 tabla siguiente da la concentración equivalente de remifentanilo en sangre utilizando una metodología TCI para diversas velocidades de perfusión controlada manualmente, en estado estacionario:

**Tabla 6. Concentraciones de remifentanilo en sangre (nanogramos/mL) estimadas mediante el Modelo Farmacocinético Minto (1997) para un paciente varón de 70 kg, 170 cm y 40 años de edad, para diversas velocidades de perfusión controlada manualmente (microgramos/kg/min), en estado estacionario.**

Velocidad de perfusión de Remifentanilo Noridem	Concentración de remifentanilo en sangre (nanogramos/mL)
---	--

(microgramos/kg/min)	
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

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

Noridem Enterprises Ltd  
Evagorou & Makariou,  
Mitsi Building 3  
Office 115, 1065 Nicosia, Chipre

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

1mg: 79906  
2mg: 79907  
5mg: 79908

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

02/06/2015

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

11 /2017