

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	REMIFENTANILO
Forma farmacéutica:	Polvo para concentrado para solución para inyección IV
Fortaleza:	5 mg
Presentación:	Estuche por 5 viales de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	B. BRAUN MELSUNGEN AG, Melsungen, Alemania.
Fabricante, país:	HEMOFARM A.D., Vršac, Serbia.
Número de Registro Sanitario:	M-21-023-N03
Fecha de Inscripción:	5 de mayo de 2021.
Composición:	
Cada vial contiene:	
Remifentanilo (eq a 5,5 mg de clorhidrato de remifentanilo)	5,0 mg
Glicina	
Ácido clorhídrico (como solución 1N)	
Agua para inyección	
Nitrógeno	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar o congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Remifentanil está indicado como analgésico para su uso durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general.

Remifentanil está indicado para proporcionar analgesia en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica mayores de 18 años de edad.

Contraindicaciones:

Debido a la presencia de glicina en su formulación, **Remifentanil B. Braun** está contraindicado para su uso por vía epidural e intratecal (ver sección **Datos preclínicos de seguridad**).

Remifentanil B. Braun está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al remifentanil, a otros análogos de fentanilo o a cualquier otro componente de la preparación. Remifentanil está contraindicado en monoterapia para la inducción de la anestesia.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Remifentanil debe administrarse únicamente en un centro totalmente equipado para la supervisión y el apoyo de las funciones respiratoria y cardiovascular, y por personas con formación específica en el uso de anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardiaca. Tal formación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea y de ventilación asistida.

Como los pacientes con ventilación mecánica en cuidados intensivos no se estudiaron más de tres días, no se han establecido pruebas de la seguridad o la eficacia de tratamientos más prolongados. Por consiguiente, no se recomienda un uso más prolongado en pacientes en cuidados intensivos.

Neutralización rápida de la acción/transición a analgesia alternativa

Debido a la muy rápida neutralización de la acción del remifentanil, los pacientes pueden salir rápidamente de la anestesia, y no habrá actividad opioidea residual alguna entre 5 y 10 minutos tras la interrupción del remifentanil. Se debe tener en cuenta la posible aparición de tolerancia e hiperalgesia después de la administración de remifentanil por ser un agonista μ -opioide. Por consiguiente, antes de interrumpir la administración de remifentanil, se debe administrar a los pacientes analgésicos y sedantes alternativos, con el suficiente tiempo de antelación como para que ejerzan sus efectos terapéuticos y para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos acompañantes.

En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se espera la existencia de dolor posoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de remifentanil. Debe dejarse transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto máximo del analgésico de acción más prolongada. La elección del analgésico deberá ser la adecuada en función del procedimiento quirúrgico al que se sometió al paciente y del nivel de atención posoperatoria. Cuando se administren otros opioides como parte de la pauta de transición a una analgesia alternativa, siempre se debe evaluar el beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada frente al riesgo potencial de depresión respiratoria debida a estos fármacos.

Interrupción del tratamiento

Se han informado con poca frecuencia síntomas posteriores a la interrupción brusca de remifentanil, tales como taquicardia, hipertensión y agitación, en especial tras la administración prolongada durante más de 3 días. Cuando se han informado, la reintroducción y la disminución gradual de la perfusión han sido beneficiosas. No se recomienda el uso de **Remifentanil B. Braun** en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica durante más de 3 días.

Rigidez muscular: prevención y tratamiento

A las dosis recomendadas, puede aparecer rigidez muscular. Como sucede con otros opioides, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración.

Por tanto, las inyecciones en bolo deben administrarse en no menos de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por el remifentanil debe tratarse en el contexto del estado clínico del paciente, con medidas de apoyo adecuadas, incluido el apoyo ventilatorio. La excesiva rigidez muscular que aparece durante la inducción de la anestesia debe tratarse administrando un bloqueante neuromuscular y/o hipnóticos adicionales. La rigidez muscular observada durante el uso de remifentanil como analgésico puede tratarse interrumpiendo o disminuyendo la velocidad de administración de remifentanil. La resolución de la rigidez muscular tras interrumpir la perfusión de remifentanil tiene lugar en minutos. Alternativamente, puede administrarse un antagonista μ -opioide; sin embargo, esto puede anular o atenuar el efecto analgésico del remifentanil.

Depresión respiratoria: medidas de prevención y tratamiento

Como sucede con todos los opioides potentes, la analgesia profunda está acompañada por una notable depresión respiratoria. Por consiguiente, el remifentanil debe usarse solo en áreas provistas de instalaciones para la supervisión y el tratamiento de la depresión

respiratoria. Debe prestarse atención especial en pacientes con trastornos de la función respiratoria y alteración hepática grave. Estos pacientes pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria del remifentanil. Estos pacientes se deben supervisar de cerca y la dosis de remifentanil debe ajustarse en función de las necesidades de cada paciente.

La aparición de depresión respiratoria debe tratarse adecuadamente, incluyendo la disminución en hasta un 50 % de la velocidad de perfusión o la interrupción temporal de la misma. A diferencia de otros análogos del fentanilo, no se ha demostrado que el remifentanil cause depresión respiratoria recurrente, aún después de la administración prolongada. Sin embargo, en presencia de factores de confusión (p. ej., administración accidental de dosis en bolo [ver la sección siguiente] y la administración simultánea de opioides de acción más prolongada), se ha notificado depresión respiratoria de aparición hasta 50 minutos después de interrumpir la perfusión. Debido a que muchos factores pueden afectar a la recuperación posoperatoria, es importante asegurarse de que se alcance un estado de conciencia total y una respiración espontánea adecuada antes de que el paciente salga del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

La hipotensión y la bradicardia pueden conducir a la asistolia y al paro cardíaco (ver secciones

Interacciones y Reacciones Adversas) y pueden tratarse reduciendo la velocidad de perfusión de remifentanil o las dosis de anestésicos administrados simultáneamente, o mediante la administración IV de líquidos, fármacos vasopresores o anticolinérgicos, según corresponda.

Los pacientes debilitados, hipovolémicos y de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares del remifentanil.

Administración accidental

En el espacio muerto de la vía IV y/o en la cánula puede haber suficiente cantidad de remifentanil como para causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular si la vía se usa con líquidos IV u otros fármacos. Esto puede evitarse administrando el remifentanil mediante una vía de administración IV rápida o una vía IV especial, que se quita cuando se interrumpe la administración de remifentanil.

Recién nacidos y lactantes

Se dispone de datos limitados acerca del uso en recién nacidos/lactantes de menos de 1 año de edad (ver secciones Posología y Propiedades Farmacodinámicas).

Abuso del fármaco

Como sucede con otros fármacos opioides, el remifentanil puede producir dependencia.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el remifentanil son la consecuencia directa de la acción agonista μ -opiode. Estas reacciones adversas se resuelven a los pocos minutos de interrumpir la administración de remifentanil o de disminuir la velocidad de la administración.

Para clasificar la aparición de reacciones adversas se usan las siguientes frecuencias: Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ Poco
frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

A continuación se presenta la incidencia por sistema orgánico:

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en pacientes que recibieron remifentanil junto con uno o más anestésicos.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Drogodependencia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Rigidez de músculos esqueléticos

Raras: Sedación (durante la recuperación de la anestesia general) Frecuencia no conocida: Convulsiones

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Bradicardia

Asistolia/paro cardíaco, precedido por bradicardia, en pacientes tratados con remifentanil junto con otros anestésicos

Frecuencia no conocida: Bloqueo auriculoventricular

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipotensión Frecuentes: Hipertensión posoperatoria

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 posoperatorios

Poco frecuentes: Dolor posoperatorio Frecuencia

no conocida: Tolerancia al fármaco

Interrupción del tratamiento

Se han informado con poca frecuencia síntomas posteriores a la interrupción brusca del remifentanil, incluidos taquicardia, hipertensión y agitación, en especial tras la administración prolongada durante más de 3 días (ver sección Advertencias).

Posología y modo de administración:

Remifentanil se administrará únicamente en un centro totalmente equipado para la supervisión y el apoyo de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas con formación específica en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardiaca. Tal formación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea y de ventilación asistida.

Las perfusiones continuas de remifentanil se administrarán mediante un dispositivo de perfusión calibrado al interior de una vía de administración IV rápida o por una vía para administración IV especial. Esta vía de perfusión deberá conectarse con la cánula venosa, o estar cerca de ella y deberá cebarse, para reducir al mínimo el potencial espacio muerto (ver la sección Precauciones especiales de eliminación para obtener información adicional; ver a

continuación tablas con ejemplos de velocidades de perfusión por peso corporal como ayuda para ajustar el remifentanil de acuerdo con las necesidades de anestesia del paciente).

Se debe tener cuidado para evitar la obstrucción o desconexión de las vías de perfusión y de limpiarlas adecuadamente para eliminar el remifentanil que pudiera quedar tras la utilización (ver sección Advertencias). Las vías IV o el sistema de perfusión deben quitarse tras finalizar su uso para evitar la administración accidental.

Remifentanil puede administrarse mediante perfusión controlada por diana (*target-controlled infusion*, TCI) con un dispositivo para perfusión aprobado que tenga incorporado el modelo farmacocinético Minto con covariables para la edad y la masa corporal magra (LBM).

Remifentanil es para uso únicamente por vía intravenosa, y no debe administrarse mediante inyección epidural ni intratecal (ver sección Contraindicaciones).

Dilución

Remifentanil puede diluirse más después de la reconstitución del polvo liofilizado. Ver en la sección Posología las condiciones de almacenamiento y en la sección Precauciones especiales de conservación los diluyentes recomendados y las instrucciones para la reconstitución/dilución del producto antes de su administración.

Anestesia general

La administración de remifentanil debe ajustarse de forma individual sobre la base de la respuesta del paciente.

Adultos

Administración mediante perfusión controlada manualmente (PCM)

Tabla 1: Guía para la posología en adultos

INDICACIÓN	REMIFENTANIL INYECCIÓN EN BOLO (µg/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Velocidad inicial	Intervalo
Inducción de la anestesia	1 (Administrada)	0,5 a 1	-
Mantenimiento de la anestesia en pacientes con ventilación			
Óxido nitroso (66 %)		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 µg/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

La administración de remifentanil mediante inyección en bolo para la inducción no se realizará en menos de 30 segundos.

A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanil reduce de forma significativa 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 (hipotensión y bradicardia) de remifentanil (ver Medicamentos concomitantes).

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

Inducción de la anestesia

Remifentanil debe administrarse con una dosis estándar de un fármaco hipnótico tal como propofol, tiopentona o isoflurano, para la inducción de la anestesia. La incidencia de la rigidez muscular se verá reducida administrando remifentanil después de un hipnótico. Remifentanil puede administrarse a una velocidad de perfusión de 0,5 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, con o sin una inyección en bolo inicial de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrada en no menos de 30 segundos. Si se va a practicar una intubación endotraqueal cuando han transcurrido más de 8 o 10 minutos del comienzo de la perfusión de remifentanil, no es necesaria la inyección en bolo.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes con ventilación

Tras la intubación endotraqueal, deberá reducirse la velocidad de perfusión de remifentanil, de acuerdo con la técnica anestésica, tal como se indica en la tabla anterior. Debido al rápido comienzo y a la corta duración de la acción de remifentanil, la velocidad de administración durante la anestesia puede ajustarse al alza, con incrementos del 25 % al 100 % o a la baja, con reducciones del 25 % al 50 %, cada 2 a 5 minutos, hasta alcanzar el nivel deseado de respuesta μ -opioide. Como respuesta a la anestesia superficial, pueden administrarse cada 2 a 5 minutos inyecciones complementarias en bolo.

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 depresión respiratoria. Por lo tanto, debe prestarse atención especial a los efectos respiratorios posiblemente combinados con rigidez muscular. Se necesita prestar atención especial para ajustar la dosis en función de los requerimientos del paciente, pudiendo necesitarse apoyo ventilatorio. Deben estar disponibles instalaciones adecuadas para la supervisión de los pacientes a los que se les administra remifentanil. Es fundamental que dichas instalaciones estén plenamente equipadas para tratar todos los grados de depresión respiratoria (debe estar disponible un equipo para intubación) y/o la rigidez muscular (para más información ver sección Advertencias).

La velocidad de perfusión inicial recomendada para la analgesia suplementaria en pacientes anestesiados que espiran espontáneamente es de 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ajustándola hasta lograr el efecto. Se ha estudiado un intervalo de velocidades de perfusión entre 0,025 y 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. No se recomienda practicar inyecciones en bolo en pacientes anestesiados con respiración espontánea.

Remifentanil no se debe usar como analgésico en procedimientos en los que los pacientes permanecen conscientes o no reciben ningún apoyo de las vías respiratorias durante el procedimiento.

Medicamentos concomitantes

Remifentanil disminuye las cantidades o las dosis de fármacos anestésicos por inhalación, hipnóticos y benzodiacepinas requeridos para la anestesia (ver sección Interacciones).

Cuando se han utilizado concurrentemente con remifentanil se han reducido hasta en un 75 % las dosis de los siguientes fármacos utilizados en anestesia: isoflurano, tiopentona, propofol y temazepam.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo posoperatorio inmediato. Debido a la muy rápida neutralización de la acción de remifentanil, no habrá actividad opioidea residual alguna entre 5 y 10 minutos tras la interrupción de la administración. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se espera la existencia de dolor posoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de remifentanil. Debe dejarse transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto máximo del analgésico de acción más prolongada. La elección del analgésico deberá ser la adecuada en función del procedimiento quirúrgico al que se sometió al paciente y del nivel de atención posoperatoria.

En el caso de que el analgésico de acción más prolongada no haya alcanzado el efecto adecuado antes de finalizar la intervención quirúrgica, puede ser necesario continuar administrando Remifentanil para mantener la analgesia durante el periodo posoperatorio inmediato, hasta que el analgésico de acción más prolongada haya alcanzado su máximo efecto.

Si se continúa la administración de remifentanil después del procedimiento, debe usarse únicamente en un centro completamente equipado para la supervisión y el apoyo de las funciones respiratoria y cardiovascular, bajo la estrecha supervisión de personas con formación específica en el reconocimiento y tratamiento de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

Además, se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes después de la intervención para detectar la aparición de dolor, hipotensión y bradicardia.

En la sección Posología se proporciona más información sobre la administración a pacientes con ventilación mecánica ingresados en unidades de cuidados intensivos.

En pacientes con respiración espontánea, la velocidad de perfusión inicial de remifentanil puede reducirse a 0,1 µg/kg/min y, a continuación, aumentarse o disminuirse a intervalos de no más de 0,025 µg/kg/min cada 5 minutos, para equilibrar el nivel de analgesia con el grado de depresión respiratoria.

No se recomienda usar inyecciones en bolo para obtener analgesia durante el periodo posoperatorio en pacientes con respiración espontánea.

Administración mediante perfusión controlada por diana (TCI)

Inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes con ventilación

La TCI de remifentanil debe utilizarse en asociación con un hipnótico intravenoso o inhalado durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos con ventilación (ver la Tabla 1 anterior para la perfusión controlada manualmente). En asociación con estos fármacos, se puede alcanzar una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia y generalmente se puede realizar la operación con concentraciones objetivo de remifentanil en sangre de 3 a 8 ng/ml. La dosis de remifentanil debe ajustarse según la respuesta de cada paciente. En el caso de procedimientos quirúrgicos particularmente estimulantes es posible que se necesiten concentraciones objetivo en sangre de hasta 15 ng/ml.

A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanil reduce de forma significativa la cantidad de hipnótico requerida para el mantenimiento de la anestesia. Por lo tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse como se recomienda para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del remifentanil (ver la Tabla 1 anterior para la perfusión controlada manualmente).

En la siguiente tabla se presenta la concentración sanguínea equivalente de remifentanil usando un enfoque TCI para diversas velocidades de perfusión controladas manualmente en estado estacionario:

Tabla 2: Concentraciones sanguíneas de remifentanil (nanogramos/ml) calculadas mediante el modelo farmacocinético de Minto (1997) en un paciente varón de 70 kg, 170 cm y 40 años para diversas velocidades de perfusión controladas manualmente (microgramos/kg/min) en estado estacionario

Velocidad de la perfusión de remifentanil (microgramos/kg/min)	Concentración sanguínea de remifentanil (nanogramos/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

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanil por TCI para la anestesia con respiración espontánea.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo posoperatorio inmediato Al final de la intervención quirúrgica, cuando se detiene la perfusión por TCI o se reduce la concentración objetivo es probable que retorne la respiración espontánea a concentraciones calculadas de remifentanil en la región de entre 1 y 2 ng/ml. Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia posoperatoria con analgésicos de acción más prolongada antes del final de la operación (ver también Recomendaciones para la interrupción/continuación durante el periodo posoperatorio inmediato en la sección anterior para la Perfusión controlada manualmente).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanil por TCI para el tratamiento de la analgesia posoperatoria.

Pacientes pediátricos (de 1 a 12 años de edad)

No se ha estudiado en detalle la administración simultánea de remifentanil con un anestésico intravenoso para la inducción de la anestesia y, por lo tanto, no se recomienda.

La TCI con remifentanil no se ha estudiado en pacientes pediátricos y, por lo tanto, no se recomienda la administración de remifentanil mediante TCI en estos pacientes.

Mantenimiento de la anestesia

Para el mantenimiento de la anestesia se recomiendan las siguientes dosis de remifentanil (ver la tabla 3):

Tabla 3: Pautas posológicas para pacientes pediátricos (de 1 a 12 años de edad)

ANESTÉSICO CONCOMITANTE*	INYECCIÓN EN BOLO DE REMIFENTANIL L (µg/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de mantenimiento
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 simultáneamente con óxido nitroso/oxígeno en una proporción 2:1

Cuando remifentanil se administre por inyección en bolo, la administración no debe realizarse **en menos de 30 segundos**. La intervención quirúrgica no debe comenzar hasta pasados 5 minutos después del inicio de la perfusión de remifentanil, en el caso que no se administre simultáneamente una dosis en bolo.

Para la administración exclusiva de óxido nitroso (70 %) y remifentanil, las velocidades de perfusión para el mantenimiento de la anestesia deben ser de entre 0,4 y 3

µg/kg/min. Aunque no hay estudios específicos, los datos en adultos sugieren que 0,4 µg/kg/min es una velocidad de inicial adecuada.

Se debe supervisar a los pacientes pediátricos, ajustándose la dosis en función de la profundidad de la analgesia adecuada para el procedimiento quirúrgico.

Medicamentos concomitantes

A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanil reduce de forma significativa la cantidad de hipnótico requerida para el mantenimiento de la anestesia. En consecuencia, el isoflurano, el halotano y el sevoflurano deben administrarse tal y como se recomienda en la tabla anterior a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del refentamil. No se dispone de datos sobre la posología recomendada para el uso simultáneo de otros hipnóticos con remifentanil (ver en la sección anterior: *Administración mediante perfusión controlada manualmente (PCM), medicamentos concomitantes*

Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes en el periodo posoperatorio inmediato

Institución de analgesia alternativa previa a la interrupción de remifentanil

Debido a la muy rápida neutralización de la acción de remifentanil, no habrá actividad residual alguna entre 5 y 10 minutos tras la interrupción de la administración. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se espera la existencia de dolor posoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de remifentanil. Debe dejarse transcurrir el tiempo suficiente para que el analgésico de acción más prologada alcance su efecto terapéutico. La elección del analgésico, la dosis y el momento de administración deben planearse con anticipación y personalizarse para que sea la adecuada en función del procedimiento quirúrgico al que se someta al paciente y del nivel de atención posoperatoria previsto (ver sección Advertencias).

Recién nacidos y lactantes (de menos de 1 año de edad)

La experiencia en ensayos clínicos de remifentanil en recién nacidos y lactantes (menores de 1 año; ver sección Farmacodinamia) es limitada. El perfil farmacocinético del remifentanil en recién nacidos y lactantes (de menos de 1 año de edad) es comparable al observado en adultos tras la corrección por las diferencias de peso corporal (ver sección Farmacocinética.). Sin embargo, como no se dispone de datos clínicos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanil en este grupo de edad.

Uso en anestesia total intravenosa (ATIV): La experiencia en ensayos clínicos de remifentanil para la ATIV en lactantes es limitada (ver sección Farmacodinamia). Sin embargo, no hay datos clínicos suficientes para realizar recomendaciones posológicas.

Grupos especiales de pacientes

Ver en la sección Posología las recomendaciones posológicas para grupos de pacientes especiales (pacientes ancianos y obesos, pacientes con alteración renal y hepática, pacientes sometidos a neurocirugía y pacientes ASA III/IV).

Anestesia cardíaca

Administración mediante perfusión controlada manualmente

Ver en la tabla 4 siguiente las recomendaciones posológicas para los pacientes sometidos a cirugía cardíaca:

Tabla 4: Pautas posológicas para la anestesia cardíaca:

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO DE REMIFENTANIL	PERFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANIL	
	(µg/kg)	(µg/kg/min) Velocidad	Velocidades de

		inicial	perfusión habituales
Intubación	No se recomienda.	1	-
Mantenimiento de la anestesia	 		
Isoflurano (dosis inicial 0,4 CAM)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
Propofol (dosis inicial 50 µg/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 1,3
Continuación de la analgesia posoperatoria, previa a la extubación	No se recomienda.	1	0 a 1

Periodo de inducción de la anestesia

Tras la administración de un hipnótico para conseguir la pérdida de conciencia, el remifentanil debe administrarse a una velocidad de perfusión inicial de 1 µg/kg/min. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca no se recomienda el uso de inyecciones en bolo de remifentanil durante la inducción. La intubación endotraqueal no debe efectuarse hasta al menos 5 minutos después del inicio de la perfusión.

Periodo de mantenimiento de la anestesia

Tras la intubación endotraqueal, deberá ajustarse la velocidad de perfusión de remifentanil, de acuerdo con las necesidades del paciente. En caso necesario, se pueden administrar también dosis suplementarias en bolo. A los pacientes con enfermedad cardíaca de alto riesgo, como los que van a someterse a cirugía valvular o los que presentan una función ventricular deficiente, se les debe administrar una dosis en bolo máxima de 0,5 µg/kg.

Estas recomendaciones posológicas también son aplicables durante la derivación cardiopulmonar hipotérmica (ver sección Farmacocinética).

Medicamentos concomitantes

A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanil reduce de forma significativa 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 (hipotensión y bradicardia) de remifentanil. No se dispone de datos sobre la posología recomendada para el uso simultáneo de otros hipnóticos con remifentanil (ver en la sección anterior: Administración mediante perfusión controlada manualmente (PCM), medicamentos concomitantes)

Pautas para el tratamiento posoperatorio de los pacientes

Continuación de la administración de remifentanil en el postoperatorio para proporcionar analgesia previa a la extubación

Se recomienda que la perfusión de remifentanil se mantenga a la velocidad intraoperatoria final durante la transferencia de los pacientes a la zona de cuidados posoperatorios. Tras la llegada a dicha zona, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe vigilarse con atención y la velocidad de perfusión de remifentanil debe ajustarse según los requerimientos de cada paciente (ver en la sección Posología más información sobre el tratamiento de pacientes en unidades de cuidados intensivos).

Institución de analgesia alternativa previa a la interrupción de remifentanil

Debido a la muy rápida neutralización de la acción del remifentanil, no habrá actividad opioidea residual alguna entre 5 y 10 minutos tras la interrupción de la administración. Antes de interrumpir la administración de remifentanil, se deben administrar analgésicos y sedantes alternativos a los pacientes, con la suficiente antelación como para que dichos fármacos ejerzan sus efectos terapéuticos. Por consiguiente, se recomienda que la elección, la dosis y

el momento de administración del fármaco se planeen antes de retirar al paciente de la ventilación.

Pautas para la interrupción de remifentanil

Debido a la muy rápida neutralización de la acción del remifentanil, se han comunicado casos de hipertensión, temblores y dolor en pacientes con trastornos cardíacos inmediatamente después de la interrupción de remifentanil (ver la sección Reacciones Adversas). Para reducir al mínimo el riesgo de aparición de estos casos, se debe establecer una analgesia alternativa adecuada (como se ha descrito anteriormente) antes de la interrupción de la perfusión de remifentanil. La velocidad de perfusión debe reducirse de forma escalonada en disminuciones de un 25 %, a intervalos de al menos 10 minutos, hasta que se interrumpa por completo la perfusión. Durante la retirada de la ventilación, no se debe incrementar la perfusión de remifentanil y deben hacerse únicamente ajustes a la baja, suplementados si fuera necesario con la administración de analgésicos alternativos. Los cambios hemodinámicos, tales como hipertensión y taquicardia deben tratarse con fármacos alternativos según sea adecuado.

Se debe vigilar con atención al paciente cuando se le administren otros opioides como parte de la pauta de transición a una analgesia alternativa. Siempre se debe evaluar el beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada frente al riesgo potencial de depresión respiratoria debida a estos fármacos.

Administración mediante perfusión controlada por diana

Inducción y mantenimiento de la anestesia

La TCI de remifentanil debe utilizarse en asociación con hipnóticos intravenosos o inhalados durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos con ventilación (Ver la Tabla 4 Pautas posológicas para la anestesia cardíaca, en la sección Posología). En asociación con estos fármacos, el nivel de analgesia adecuado para la cirugía cardíaca generalmente se alcanza en el límite superior del intervalo de las concentraciones sanguíneas diana de remifentanil usadas en procedimientos de cirugía general. Tras el ajuste del remifentanil en función de la respuesta de cada paciente, se han utilizado concentraciones sanguíneas de hasta 20 ng/ml en estudios clínicos.

A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanil reduce de forma significativa la cantidad de hipnótico requerida para el mantenimiento de la anestesia. Por consiguiente, la administración de isoflurano y propofol debe realizarse tal como se recomendó anteriormente a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) de remifentanil. (Ver la Tabla 4 Pautas posológicas para la anestesia cardíaca, anteriormente).

Para obtener información sobre las concentraciones sanguíneas de remifentanil alcanzadas mediante perfusión controlada manualmente, ver la tabla 2, *Concentraciones sanguíneas de remifentanil (ng/ml) calculadas mediante el modelo farmacocinético de Minto (1997)*, en la sección Posología).

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo posoperatorio inmediato Al final de la intervención quirúrgica, cuando se detiene la perfusión por TCI o se reduce la concentración objetivo es probable que retorne la respiración espontánea a concentraciones calculadas de remifentanil en la región de entre 1 y 2 ng/ml. Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia posoperatoria con analgésicos de acción más prolongada antes del final de la operación (ver Recomendaciones para la interrupción de remifentanil en la sección Posología).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanil por TCI para el tratamiento de la analgesia posoperatoria.

Uso en cuidados intensivos

Adultos

Remifentanil puede usarse para proporcionar analgesia a pacientes en cuidados intensivos con ventilación mecánica. Si es necesario deben aplicarse fármacos sedantes adicionales.

Remifentanil se ha estudiado en pacientes en cuidados intensivos en ensayos clínicos bien controlados de hasta tres días de duración. Como los pacientes no se estudiaron más de tres días, no se han establecido pruebas de la seguridad o la eficacia de tratamientos más prolongados. Por consiguiente, no se recomienda el uso durante más de tres días.

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la administración de remifentanil por TCI para pacientes en la UCI.

En adultos, se recomienda que la administración de remifentanil se inicie a una velocidad de perfusión de 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) a 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). La velocidad de perfusión se debe ajustar con incrementos de 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) hasta conseguir el nivel deseado de sedación y analgesia. Se debe dejar pasar un periodo de al menos 5 minutos entre los ajustes de dosis. Se debe supervisar cuidadosamente el nivel de sedación y analgesia, evaluarlo nuevamente a intervalos regulares y ajustar en consecuencia la velocidad de perfusión de remifentanil. Si se alcanza una velocidad de perfusión de 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) y no se logra el nivel de sedación deseado, se recomienda que se inicie la administración de un sedante adecuado (ver a continuación). La dosis del sedante debe ajustarse para obtener el nivel de sedación deseado. Se pueden realizar aumentos adicionales de la velocidad de perfusión de remifentanil, en incrementos de 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h), en caso que se requiera analgesia adicional.

En la siguiente tabla se resumen las velocidades de perfusión iniciales y los intervalos de dosis habituales para proporcionar analgesia y sedación a los pacientes:

Tabla 5: Pautas posológicas para el uso de remifentanil en el ámbito de cuidados intensivos

PERFUSIÓN CONTINUA DE REMIFENTANIL µg/kg/min (ug/kg/h)	
Velocidad inicial	Intervalo
0,1 (6) a 0,15 (9)	0,006 (0,38) a 0,74 (44,6)

En cuidados intensivos no se recomienda la administración de remifentanil en bolo.

El uso de remifentanil reducirá la dosis necesaria de cualquier sedante administrado conjuntamente. A continuación se proporcionan las dosis iniciales habituales para sedantes, en su caso:

Tabla 6: Dosis iniciales recomendadas para sedantes, en su caso

Sedante	Bolo (mg/kg)	Velocidad de perfusión (mg/kg/h)
Propofol	Hasta 0,5	0,5
Midazolam	Hasta 0,03	0,03

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

Analgesia adicional para pacientes con ventilación sometidos a procedimientos estimulantes. Puede ser necesario incrementar la velocidad de perfusión existente de remifentanil a fin de proporcionar una cobertura analgésica adicional a pacientes con ventilación que se estén sometiendo a procesos estimulantes y/o dolorosos, tales como aspiración endotraqueal, vendaje de heridas y fisioterapia. Se recomienda que, durante al menos 5 minutos antes de iniciar el procedimiento estimulante se mantenga una velocidad de perfusión de remifentanil de al menos 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h). Se pueden hacer ajustes adicionales de la dosis cada 2 a 5 minutos, en incrementos del 25 al 50 %, en previsión de que se necesite una analgesia adicional o como respuesta a dicha necesidad. Durante procesos estimulantes, y para

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

Institución de analgesia alternativa previa a la interrupción de remifentanil

Debido a la muy rápida neutralización de la acción de remifentanil, no habrá actividad opioidea residual alguna entre 5 y 10 minutos tras la interrupción de la administración, independientemente de la duración de la perfusión. Se debe tener en cuenta la posible aparición de tolerancia e hiperalgesia después de la administración de remifentanil. Por consiguiente, antes de interrumpir la administración de remifentanil, se debe administrar a los pacientes analgésicos y sedantes alternativos, con el suficiente tiempo de antelación como para que ejerzan sus efectos terapéuticos y para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos acompañantes. Por consiguiente se recomienda que la elección, la dosis y el momento de administración del fármaco se planeen antes de interrumpir la administración de remifentanil. Los analgésicos de acción prolongada o los analgésicos intravenosos o locales, que pueden ser controlados por el personal de enfermería o por los pacientes, son opciones alternativas para la analgesia y deben seleccionarse cuidadosamente según las necesidades de los pacientes.

La administración prolongada de agonistas µ-opioideos puede inducir el desarrollo de tolerancia.

Pautas para la extubación y la interrupción de remifentanil

Con el fin de asegurar una salida paulatina de una pauta basada en remifentanil, se recomienda que la velocidad de perfusión de remifentanil se ajuste en etapas hasta 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) en un periodo de hasta 1 hora antes de la extubación.

Después de la extubación, la velocidad de la perfusión debe reducirse de forma escalonada en disminuciones de un 25 %, a intervalos de al menos 10 minutos, hasta que se interrumpa por completo la perfusión. Durante la retirada de la ventilación, no se debe incrementar la perfusión de remifentanil y deben hacerse únicamente ajustes a la baja, suplementados si fuera necesario con la administración de analgésicos alternativos.

Tras la interrupción de la administración de remifentanil, la cánula IV se debe limpiar o retirar a fin de evitar la administración posterior involuntaria del fármaco.

Se debe vigilar con atención al paciente cuando se le administren otros opioides como parte de la pauta de transición a una analgesia alternativa. Siempre se debe evaluar el beneficio de proporcionar una analgesia adecuada frente al riesgo potencial de depresión respiratoria debida a estos fármacos.

Pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos

No puede recomendarse el uso de remifentanil en pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos, ya que no se dispone de datos en esta población de pacientes.

Pacientes con alteración renal en unidades de cuidados intensivos

No es necesario realizar ajustes a las dosis recomendadas anteriormente en pacientes con alteración renal, incluyendo aquellos que se encuentran sometidos a tratamiento de diálisis; sin embargo, el aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducida en pacientes con alteración de la función renal (ver sección Farmacocinética).

Grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años de edad)

Anestesia general

Se debe tener precaución con la administración de remifentanil en esta población.

La dosis inicial de remifentanil administrada a pacientes de más de 65 años debe ser la mitad de la recomendada para adultos y, posteriormente, debe ajustarse en función de la necesidad de cada paciente, puesto que en esta población de pacientes se ha observado un aumento de la sensibilidad a los efectos farmacodinámicos del remifentanil. Este ajuste de

dosis se aplica a todas las fases de la anestesia, incluyendo la inducción, el mantenimiento y la analgesia en el posoperatorio inmediato.

Debido a la mayor sensibilidad al remifentanil por parte de los pacientes de edad avanzada, la concentración inicial diana cuando se administra remifentanil por TCI debe ser de entre 1,5 y 4 ng/ml con ajusteposterior en función de la respuesta de cada paciente.

Anestesia durante la cirugía cardíaca

No se requiere la reducción de la dosis inicial (ver sección Posología).

Cuidados intensivos

No se requiere la reducción de la dosis inicial (ver la sección Cuidados intensivos, con anterioridad).

Pacientes obesos

En el caso de la perfusión controlada manualmente en pacientes obesos se recomienda reducir la dosis de remifentanil y que esta se base en el peso corporal ideal, ya que el aclaramiento y el volumen de distribución del remifentanil 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 la LBM se subestime en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m^2 y en hombres con un IMC superior a 40 kg/m^2 . Para evitar la infradministración en estos pacientes, el remifentanil administrado por TCI debe ajustarse cuidadosamente en función de la respuesta de cada paciente.

Pacientes con alteración renal

Según las investigaciones realizadas hasta la fecha, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal, incluyendo los pacientes en cuidados intensivos; sin embargo, estos pacientes tienen un menor aclaramiento del metabolito ácido carboxílico.

Pacientes con alteración hepática

No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial con respecto a la que se usa en adultos sanos, ya que el perfil farmacocinético del remifentanil no cambia en esta población de pacientes. Sin embargo, los pacientes con alteración hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria del remifentanil (ver sección Advertencias) Estos pacientes se deben supervisar de cerca y la dosis de remifentanil debe ajustarse en función de las necesidades de cada paciente.

Pacientes sometidos a neurocirugía

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

Pacientes ASA III/IV

Anestesia general

Como es de esperar que los efectos hemodinámicos de los opioides potentes sean más pronunciados en pacientes de los grupos III/IV de la clasificación de la ASA, debe tenerse precaución cuando se administre remifentanil en esta población. Por consiguiente, se recomienda que se reduzca la dosis inicial con ajuste posterior.

Debido a que no hay datos suficientes, no pueden hacerse recomendaciones posológicas para niños.

En el caso de la administración mediante TCI, debe utilizarse una concentración diana inicial menor, de entre 1,5 y 4 ng/ml en pacientes de los grupos III o IV de la clasificación de la ASA y ajustarla posteriormente en función de la respuesta.

Anestesia cardíaca

No se requiere una reducción de la dosis inicial (ver sección Posología)

Pautas para las velocidades de perfusión de remifentamilo para la perfusión con control manual

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

Velocidad de administración del medicamento ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Velocidad de la administración de la perfusión (ml/kg/h) para soluciones con concentraciones de			
	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/50 ml	25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/40 ml	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/20 ml	250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 8: Velocidades de perfusión de remifentamilo (ml/kg/h) para una solución con 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Velocidad de perfusión ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	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 9: Velocidades de perfusión de remifentamilo (ml/kg/h) para una solución con 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Velocidad de ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	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 10: Velocidades de perfusión de remifentamil (ml/kg/h) para una solución con 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Velocidad de ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	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 11: Velocidades de perfusión de remifentamil (ml/kg/h) para una solución con 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$

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

Después de su reconstitución/dilución:

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

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores de 24 horas de 2 a 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Remifentanil no se metabolizado mediante la colinesterasa plasmática, por lo que no se prevén interacciones con fármacos que metabolizados por esta enzima.

Como sucede con otros fármacos opioides, el remifentanil, administrado mediante perfusión controlada manualmente o mediante TCI, reduce las dosis de anestésicos por vía inhalatoria o IV y de las benzodiazepinas que se requieren para la anestesia (ver sección Posología). Si no se reducen las dosis de los fármacos depresores del SNC administrados simultáneamente, los pacientes pueden experimentar una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas con estos fármacos.

La información respecto a interacciones farmacológicas con otros opioides, en relación con la anestesia, es muy limitada.

Los efectos cardiovasculares del remifentanil (hipotensión y bradicardia) pueden estar exacerbados en pacientes que reciben simultáneamente fármacos cardiodepresores, tales como betabloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio (ver también las secciones Advertencias y Reacciones Adversas).

Incompatibilidades

Remifentanil B. Braun no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación.

No debe mezclarse con solución inyectable lactato de Ringer o con solución inyectable de lactato de Ringer y glucosa 50 mg/ml (5 %). **Remifentanil B. Braun** no debe mezclarse con propofol en la misma solución para administración intravenosa. Ver en la sección Precauciones especiales de eliminación la compatibilidad cuando se administra a través de un catéter IV en funcionamiento.

No se recomienda administrar **Remifentanil B. Braun** a través de la misma vía intravenosa con sangre/suero/plasma, ya que la presencia de esterases inespecíficas en hemoderivados puede producir la hidrólisis de remifentanil dando lugar a su metabolito inactivo.

Remifentanil B. Braun no debe mezclarse con otros fármacos terapéuticos antes de su administración.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Remifentanil B. Braun debe utilizarse durante el embarazo solamente si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Parto

No hay datos suficientes para recomendar el uso de remifentanil durante el parto y la cesárea. Se sabe que el remifentanil atraviesa la barrera placentaria y los análogos de fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.

Lactancia

No se sabe si el remifentanil se excreta en la leche materna. Sin embargo, debido a que los análogos del fentanilo se excretan por leche materna y a que se encontró material relacionado con el remifentanil en leche de ratas después de la administración de remifentanil, debe aconsejarse a las mujeres en periodo de lactancia que interrumpan la lactancia durante las

24 horas posteriores a la administración de remifentanil.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Remifentanil tiene mucha influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El médico debe decidir cuándo pueden reanudarse estas actividades.

Si se prevé un alta temprana después de la administración de remifentanil, después del tratamiento con anestésicos, debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas. Se aconseja que el paciente vuelva a su casa acompañado y que evite el consumo de bebidas alcohólicas.

Sobredosis:

Como sucede con todos los analgésicos opioides potentes, una sobredosis se manifestaría por un incremento de las acciones farmacológicamente previsibles del remifentanil. Debido a la muy corta duración de la acción del remifentanil, la posibilidad de que se produzcan efectos perjudiciales debidos a una sobredosis se limita al periodo de tiempo inmediatamente siguiente a la administración del medicamento. La respuesta a la interrupción de la administración del medicamento es rápida, con recuperación del estado inicial en el plazo de diez minutos.

En caso de sobredosis o de sospecha de sobredosis, deben tomarse las siguientes medidas: interrumpir la administración de remifentanil, mantener una vía respiratoria permeable, comenzar la ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener una función cardiovascular adecuada. Si la depresión respiratoria se asocia con rigidez muscular, puede ser necesario un bloqueante neuromuscular para facilitar la respiración asistida o controlada. Para el tratamiento de la hipotensión pueden emplearse líquidos por vía intravenosa y vasopresores, así como otras medidas de apoyo.

Puede administrarse por vía intravenosa un antagonista opioide como antídoto específico como la naloxona, además del apoyo ventilatorio, para tratar la depresión respiratoria grave y la rigidez muscular. Es improbable que la duración de la depresión respiratoria producida por una sobredosis con remifentanil sea más prolongada que la duración de la acción del antagonista opioide.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N01AH06

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos generales, Éteres, Anestésicos opioides

Remifentanil es un agonista selectivo μ -opioide con acción de comienzo rápido y de duración muy corta. A la actividad μ -opioide del remifentanil se opone la acción de los antagonistas narcóticos, como la naloxona.

Las determinaciones de histamina efectuadas en pacientes y en voluntarios sanos han demostrado la ausencia de aumento de las concentraciones de histamina tras la administración de dosis de hasta 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de remifentanil en bolo.

Recién nacidos y lactantes (de menos de 1 año de edad):

En un estudio multicéntrico aleatorizado (en proporción 2:1, remifentanil:halotano), abierto, de grupos paralelos, efectuado en 60 lactantes y recién nacidos de hasta 8 semanas de edad (media de 5,5 semanas) con una clasificación ASA del estado físico I-II sometidos a piloromiotomía, se comparó la eficacia y la seguridad del remifentanil (administrado como perfusión continua con dosis inicial de 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, más dosis suplementarias o cambios

de la velocidad de perfusión según necesidad) con la del halotano (administrado al 0,4 % con incrementos suplementarios según fuese necesario). El mantenimiento de la anestesia se logró mediante la administración adicional de óxido nitroso (N₂O) al 70 % más oxígeno al 30 %. Los tiempos de recuperación fueron superiores en el grupo con remifentanil en relación a los grupos con halotano (diferencias no significativas). Uso en anestesia total intravenosa (ATIV): en tres estudios aleatorizados abiertos se comparó, en niños de 6 meses a 16 años con ATIV con la anestesia por inhalación de remifentanil en cirugía pediátrica. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Intervención quirúrgica	Edad (años), N	Condiciones del estudio (mantenimiento)	Extubación (min) (media [SD])
Cirugía abdominal baja/urológica	0,5-16 (120)	ATIV: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anestesia por inhalación: sevoflurano (1,0 – 1,5 CAM) + remifentanil (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) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Anestesia por inhalación: desflurano (1,3 CAM) + N ₂ O	9,4 (2,9) no significativo
Cirugía general u ORL	2-12 (153)	ATIV: propofol (100-200 µg/kg/h) + remifentanil (0,2 – 0,5 µg/kg/min) Anestesia por inhalación: sevoflurano (1,0 – 1,5 CAM) + mezcla N ₂ O	tiempos de extubación comparables (según datos limitados)

En el estudio con cirugía abdominal baja/urológica, en el que se comparó remifentanil/propofol con remifentanil/sevoflurano, la hipotensión fue significativamente más frecuente con remifentanil/sevoflurano y la bradicardia fue significativamente más frecuente con remifentanil/propofol. En el estudio con cirugía otorrinolaringológica, en el que se comparó remifentanil/propofol con desflurano/óxido nitroso, se observó una frecuencia cardíaca significativamente más alta en los pacientes que recibieron desflurano/óxido nitroso en comparación con los que recibieron remifentanil/propofol y con los valores iniciales.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Tras la administración de las dosis recomendadas de remifentanil, la semivida efectiva es de entre 3 y 10 minutos.

El aclaramiento promedio de remifentanil en adultos jóvenes sanos es de 40 ml/min/kg, el volumen de distribución en el compartimento central es de 100 ml/kg y el volumen de distribución en estado estacionario es de 350 ml/kg.

Las concentraciones de remifentanil en sangre son proporcionales a la dosis administrada dentro de todo el intervalo de dosis recomendado. Por cada aumento en la velocidad de perfusión de

0,1 µg/kg/min, la concentración en sangre de remifentanil aumentará en 2,5 ng/ml. Remifentanil se une aproximadamente en un 70 % a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Remifentanil es un opioide metabolizado por esterasas que es susceptible de ser metabolizado por esterasas tisulares y sanguíneas inespecíficas. El metabolismo de remifentanil da lugar a la formación de un metabolito ácido carboxílico fundamentalmente inactivo (potencia 1/4600 veces la del remifentanil).

Estudios realizados en seres humanos indican que toda la actividad farmacológica está relacionada con el compuesto sin modificar. Por lo tanto, la actividad de este metabolito no tiene ninguna consecuencia clínica.

La semivida del metabolito en adultos sanos es de 2 horas. En pacientes con función renal normal, aproximadamente el 95 % del remifentanil se recupera en la orina como el metabolito ácido carboxílico.

Remifentanil no es un sustrato para la colinesterasa plasmática.

Transferencia a través de la placenta y la leche

En un ensayo clínico en seres humanos, las concentraciones promedio de remifentanil en la madre fueron aproximadamente el doble de las observadas en el feto. Sin embargo, en algunos casos las concentraciones fetales fueron similares a las de la madre. El índice arteriovenoso umbilical de las concentraciones de remifentanil fue de aproximadamente el 30 %, lo que sugiere que el remifentanil se metaboliza en el recién nacido. En la leche de ratas en periodo de lactancia aparece material relacionado al remifentanil.

Anestesia cardíaca

El aclaramiento del remifentanil se reduce en aproximadamente un 20 % durante la derivación cardiopulmonar hipotérmica (28 °C). Un descenso en la temperatura corporal disminuye el aclaramiento por eliminación en un 3 % por cada grado centígrado.

Alteración renal

La rápida recuperación de la sedación y la analgesia proporcionadas por el remifentanil no se ven afectadas por el estado renal del paciente.

La farmacocinética del remifentanil no varía significativamente en pacientes con diversos grados de alteración renal, incluso tras la administración durante hasta 3 días en unidades de cuidados intensivos.

El aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducida en pacientes con alteración renal. En pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos que presentan alteración renal moderada/grave, es de esperar que la concentración del metabolito ácido carboxílico alcance aproximadamente 100 veces la concentración de remifentanil en el estado estacionario. Los datos clínicos demuestran que la acumulación del metabolito no provoca efectos µ-opioides clínicamente importantes en estos pacientes, incluso tras la administración de perfusiones de remifentanil durante un máximo de 3 días.

Hasta el momento no se dispone de datos sobre la seguridad y la actividad farmacocinética de los metabolitos tras la perfusión de remifentanil durante más de 3 días.

No existen pruebas de que el remifentanil se extraiga durante la hemodiálisis.

El metabolito ácido carboxílico se extrae durante la hemodiálisis entre un 25 y un 35 %. En pacientes con anuria la semivida del metabolito ácido carboxílico aumenta a 30 horas.

Alteración hepática

La farmacocinética de remifentanil no sufre cambios en pacientes con alteración hepática grave en espera de un trasplante hepático ni durante la fase anhepática de una intervención de trasplante hepático. Los pacientes con alteración hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria del remifentanil. Estos pacientes deben vigilarse estrechamente y la dosis de remifentanil debe ajustarse a la necesidad de cada paciente.

Pacientes pediátricos

El aclaramiento promedio y el volumen de distribución de remifentanil en el estado estacionario aumentan en los niños y disminuyen hasta alcanzar los valores de los adultos jóvenes sanos a partir de los 17 años. La semivida de eliminación del remifentanil en recién nacidos no es significativamente distinta a la de los adultos jóvenes sanos. Los cambios que se producen en los efectos analgésicos tras modificar la velocidad de perfusión del remifentanil deben ser rápidos y semejantes a los observados en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética del metabolito ácido carboxílico en pacientes pediátricos de entre 2 y 17 años es similar a la observada en adultos una vez corregidas las diferencias en el peso corporal.

Ancianos

El aclaramiento de remifentanil está ligeramente reducido (aproximadamente un 25 %) en pacientes de edad avanzada (de más de 65 años), en comparación con la de pacientes jóvenes. La actividad farmacodinámica de remifentanil aumenta con la edad. En pacientes de edad avanzada, el valor de la CE₅₀ para la formación de ondas delta en el electroencefalograma es un 50 % inferior al de los pacientes jóvenes; por consiguiente, en pacientes de edad avanzada debe reducirse la dosis inicial de remifentanil en un 50 % y, posteriormente, ajustarse cuidadosamente según la necesidad de cada paciente.

Datos preclínicos sobre seguridad

Remifentanil, al igual que otros análogos de fentanilo, produce aumentos 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). Los efectos se observaron con una concentración de 1 micromolar (377 ng/ml), y fueron estadísticamente significativos con una concentración 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 dosis máxima terapéutica recomendada.

Toxicidad aguda

Cuando se administraron grandes dosis únicas por vía intravenosa en bolo de remifentanil se observaron los signos esperados de una intoxicación μ -opiodea en ratones, ratas y perros sin ventilación. En estos estudios, los animales de la especie más sensible, la rata macho, sobrevivieron tras la administración de 5 mg/kg.

Las microhemorragias cerebrales causadas por la hipoxia en perros disminuyeron en los 14 días posteriores a la finalización de la administración de remifentanil.

Toxicidad crónica

La administración de dosis en bolo de remifentanil a ratas y perros sin ventilación causó depresión respiratoria en todos los grupos tratados y produjo hemorragias cerebrales reversibles en los perros. Investigaciones posteriores demostraron que las microhemorragias eran consecuencia de la hipoxia y que no eran específicas del remifentanil. No se observaron microhemorragias cerebrales en los estudios realizados con ratas y perros sin ventilación a los que se les administró el fármaco mediante perfusión, porque estos estudios se llevaron a cabo con dosis que no causan depresión

respiratoria grave. De los estudios preclínicos se deduce que la depresión respiratoria y las secuelas asociadas son la causa más probable de aparición de acontecimientos adversos potencialmente graves en los seres humanos.

La administración intratecal a perros de la formulación con glicina en monoterapia (es decir, sin remifentanil) causó agitación, dolor y disfunción y descoordinación de los miembros posteriores. Se considera que estos efectos son secundarios al excipiente glicina. Debido a las mejores propiedades amortiguadoras de la sangre, a la más rápida dilución y a la baja concentración de glicina de la formulación de Remifentanil B. Braun, este hallazgo carece de relevancia clínica para la administración de Remifentanil B. Braun por vía intravenosa.

Estudios de toxicidad para la reproducción

Los estudios de transferencia placentaria efectuados en ratas y conejos demostraron que las crías están expuestas a remifentanil y/o sus metabolitos durante el crecimiento y el desarrollo. Se transfirió material relacionado con el remifentanil a la leche de ratas en periodo de lactancia.

Se ha demostrado que remifentanil reduce la fertilidad de ratas macho cuando se administra por inyecciones diarias intravenosas durante al menos 70 días, en dosis de 0,5 mg/kg, o aproximadamente 250 veces la dosis máxima recomendada en bolo para seres humanos, de 2 µg/kg. La fertilidad de las ratas hembra no se vio afectada con dosis de hasta 1 mg/kg administradas durante al menos 15 días antes del apareamiento. No se observaron efectos teratogénicos con dosis de remifentanil de hasta 5 mg/kg en ratas o de 0,8 mg/kg en conejos. La administración de remifentanil a ratas a lo largo del último periodo de gestación y de la lactancia en dosis de hasta 5 mg/kg IV no afectó significativamente la supervivencia, el desarrollo ni la capacidad reproductora de la generación F1.

Genotoxicidad

Los resultados de la realización de una serie de pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* con remifentanil no fueron positivos, salvo en el caso del ensayo *in vitro* de la tk de linfoma de ratón, cuyo resultado fue positivo, con activación metabólica. Como los resultados del ensayo con linfoma de ratón no pudieron confirmarse en pruebas *in vitro* e *in vivo* adicionales, se considera que el tratamiento con remifentanil no plantea un riesgo de genotoxicidad para los pacientes.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con remifentanil.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto

Reconstitución:

Para la administración por vía intravenosa, se añadirá a Remifentanil B. Braun el volumen adecuado (como se indica en la tabla siguiente) de uno de los diluyentes de la lista siguiente para obtener una solución reconstituida con una concentración de aproximadamente 1 mg/ml.

Presentación	Volumen de diluyente a añadir	Concentración de la solución reconstituída
Remifentanil B. Braun 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil B. Braun 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil B. Braun 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Agitar hasta la disolución total. La solución reconstituida debe ser transparente, incolora y carecer de partículas visibles.

Dilución adicional:

Después de su reconstitución, Remifentanil B. Braun 1 mg/2 mg/5 mg puede diluirse más (ver en la sección 6.3 las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido y a continuación los diluyentes recomendados).

Para la perfusión controlada manualmente este medicamento puede diluirse hasta obtener concentraciones entre 20 y 250 µg/ml (50 µg/ml es la dilución recomendada para adultos y entre 20 y 25 µg/ml para pacientes pediátricos de más de 1 año de edad).

Para la administración mediante perfusión controlada por diana (TCI) la dilución recomendada de Remifentanil B. Braun es de entre 20 y 50 µg/ml.

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

Para la dilución debe usarse alguna de las siguientes soluciones:

Agua para preparaciones inyectables

Solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %).

Solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %) y solución inyectable de 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 %).

Cuando se administra mediante un catéter IV en uso también pueden utilizarse los siguientes líquidos intravenosos:

Solución inyectable de lactato de Ringer

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

Remifentanil B. Braun es compatible con propofol cuando se administra mediante un catéter IV en uso.

No deben usarse otros diluyentes.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de la administración para ver si contiene partículas. La solución solo debe usarse si es transparente y no contiene partículas.

Idealmente, las perfusiones intravenosas de remifentanil deben prepararse en el momento de la administración (ver la sección Posología).

El contenido del vial es para un solo uso. 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.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 5 de mayo de 2021.