CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLORHIDRATO DE REMIFENTANILO 2 mg
Forma farmacéutica:	Liofilizado para inyección IV
Fortaleza:	2 mg
Presentación:	Estuche por 5 bulbos de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	CRISTÁLIA PRODUCTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA., Itapira, Brasil. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-17-030-N01
Fecha de Inscripción:	27 de febrero de 2017.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Remifentanilo (equivalente a 2,194 mg de clorhidrato de remifentalino)	2,0 mg
Glicina 20,0 mg Agua para inyección c.s.p 1 mL	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

El Clorhidrato de remifentanilo se indica como agente analgésico en la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general durante procedimientos quirúrgicos, entre ellos la cirugía cardíaca.

También se indica en la continuación de la analgesia durante el período postoperatorio inmediato, bajo un estricto control, y durante la transición a la analgesia de larga duración.

El Clorhidrato de remifentanilo se indica además para promover la analgesia y sedación en pacientes ventilados mecánicamente en una unidad de terapia intensiva.

RESULTADOS DE EFICACIA

El Clorhidrato de remifentanilo reveló ser eficaz en la sedación analgésica, correctamente tolerado, presentando semejanza de efectos adversos parecidos a los hipnóticos[1].

El Clorhidrato de remifentanilo se reveló eficaz en la prevención del aumento de la presión arterial promedio (sin efectos adversos como la bradicardia[2]).

El Clorhidrato de remifentanilo, asociado con hipnóticos, reduce de forma significativa el tiempo de ventilación mecánica[3].

El Clorhidrato de remifentanilo es eficaz en el control del dolor postoperatorio después de la extubación orotraqueal y no genera comprometimiento respiratorio[4].

La infusión continua de Clorhidrato de remifentanilo es efectiva en el control del dolor en pacientes extubados, después de la cirugía cardíaca, sin derivar en complicaciones respiratorias[4].

1. KARABINIS, A. *et al.* Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. Crit Care, 8(4): R268-80, 2004.

2. WIEL, E. *et al*. Comparison of remifentanil and alfentanil during anaesthesia for patients undergoing direct laryngoscopy without intubation. Br J Anaesth, 91(3):421-3, 2003.

3. MUELLEJANS, B. *et al*. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. Crit Care, 10(3): R91, 2006.

4. STEINLECHNER, B. *et al*. Postoperative analgesia with remifentanil in patients undergoing cardiac surgery. Anesth Analg, 100(5): 1230-5, 2005.

Contraindicaciones:

Como la glicina se utiliza en su formulación, no se debe administrar clorhidrato de remifentanilo por vía epidural ni intratecal.

El Clorhidrato de remifentanilo se contraindica en pacientes con probada hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula u otro análogo de fentanil.

Este medicamente se contraindica para menores de 1 año de edad.

Embarazo y lactancia

El Clorhidrato de remifentanilo sólo debe usarse en mujeres embarazadas, bajo criterio médico, si los beneficios potenciales para la madre superan los posibles riesgos para el feto.

Prestar especial atención en caso de administración de clorhidrato de remifentanilo a mujeres que estén amamantando.

Categoría B de riesgo en el embarazo.

Este medicamento no debe utilizarse en mujeres embarazadas sin recomendación médica o del cirujano dentista.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Suministrar el Clorhidrato de remifentanilo tan solo con equipamiento de monitoreo y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, por personas capacitadas en la utilización de agentes anestésicos y en el reconocimiento y el manejo ante las reacciones adversas esperadas de opiáceos potentes, incluyendo la resucitación respiratoria y cardíaca. Este entrenamiento debe abarcar el establecimiento y mantenimiento de la apertura de las vías respiratorias y de ventilación asistida.

Como sucede con todos los opiáceos, no se recomienda el uso de clorhidrato de remifentanilo como agente único durante la anestesia general.

Los pacientes con una reconocida hipersensibilidad a opioides de diferentes tipos podrán presentar una reacción luego de la administración de Clorhidrato de remifentanilo. Se recomienda precaución antes del uso de remifentanilo en estos pacientes (ver Contraindicaciones).

Prevención y control de la rigidez muscular

Al igual que con la utilización de dosis recomendadas, es posible que se genere rigidez muscular. Como sucede con otros opiáceos, la incidencia de la rigidez muscular se relaciona con la dosis y la velocidad de aplicación.

De este modo, la administración en forma de *bolus* debe tener una duración como mínimo de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por el remifentanilo se debe tratar con medidas de soporte adecuadas, según la condición clínica del paciente. Se debe tratar el exceso de rigidez muscular durante la inducción de la anestesia con la administración de un bloqueador neuromuscular y/o de un agente hipnótico adicional. La rigidez muscular causada por el uso de remifentanilo como analgésico puede tratarse con la interrupción o disminución de la frecuencia de aplicación de la droga. La solución de la rigidez muscular sucede algunos minutos posteriores a la descontinuación de la infusión.

Una alternativa posible es la administración de un antagonista opiáceo. Esto, mientras tanto, puede revertir o atenuar el efecto analgésico del remifentanilo.

Control de la depresión respiratoria

Tal como sucede con todos los opiáceos potentes, la analgesia profunda va acompañada de una depresión respiratoria marcada. Por esto, se debe administrar remifentanilo solamente en lugares donde haya disponibilidad de equipos de monitoreo y tratamiento de la depresión respiratoria. La aparición de esta condición debe tratarse adecuadamente, incluso con la reducción de la velocidad de infusión (50%) o su descontinuación temporaria. A diferencia de otros análogos de la fentanilo, el remifentanilo no genera depresión respiratoria recurrente o tardía ni tampoco después de la administración prolongada. Al mismo tiempo, como muchos factores pueden afectar la recuperación posoperatoria, es importante que el paciente recupere plenamente la consciencia y una respiración espontánea adecuada antes de dejar la sala de reposo.

Efectos cardiovasculares

La hipotensión y la bradicardia (ver la sección Reacciones Adversas) se pueden controlar con la reducción de la velocidad de infusión de clorhidrato de remifentanilo y de la dosis de

los anestésicos relacionados con la administración intravenosa de líquidos y de drogas vasopresoras o anticolinérgicas, según sea lo correcto.

Los pacientes débiles, hipovolémicos o de la tercera edad pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares del remifentanilo.

Cesamiento rápido de la acción

A causa del cese rápido de la acción de clorhidrato de remifetanilo, no habrá actividad opiácea residual durante un período de 5 a 10 minutos después de la interrupción de la administración. En caso de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos de los que se espera presencia de dolor postoperatorio, administrarles analgésicos antes o inmediatamente después de la interrupción del clorhidrato de remifentanilo. Se debe también esperar el tiempo necesario para que los analgésicos de larga duración alcancen su máximo efecto. La elección del analgésico se debe adecuar al procedimiento quirúrgico y al nivel de cuidados postoperatorios.

Interrupción del tratamiento

No se presentaron relatos frecuentes de síntomas como taquicardia, hipertensión y agitación con la interrupción abrupta del tratamiento, particularmente después de la administración prolongada de remifentanilo. Cuando necesarias, han sido beneficiosas la reintroducción y la disminución de la infusión.

Administración inadvertida

Es posible que una cantidad de clorhidrato de remifetanilo permanezca en la línea IV y/o en la cánula del equipo de infusión con un volumen suficiente para provocar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular, si la línea se utiliza para la introducción de fluidos intravenosos u otras drogas. El problema podrá evitarse por medio de la infusión de clorhidrato de remifetanilo a través de una línea de flujo rápido o exclusivo, que permanece libre de residuos de la droga, o bien removiéndose el dispositivo después de la interrupción del tratamiento.

Dependencia

Tal como sucede con otros opiáceos, el remifentanilo puede causar dependencia.

Cuidados y advertencias para poblaciones especiales

Uso en personas de la tercera edad, niños y otros grupos de riesgo (ver la sección Características Farmacológicas).

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar máquinas

El paciente solamente podrá conducir vehículos y operar máquinas cuando haya pasado un tiempo suficiente después de la administración de clorhidrato de remifentanilo, según el criterio médico.

Durante el tratamiento, el paciente no debe conducir vehículos ni operar máquinas, ya que es posible que se vean afectadas su habilidad y su atención.

Este producto contiene remifentanilo, que se incluye en la lista de sustancias prohibidas de la Agencia Mundial Antidoping.

Este medicamento puede provocar dependencia química.

Efectos indeseables:

Las relaciones adversas más frecuentemente observadas en el uso de clorhidrato de remifentanilo son una extensión de los efectos farmacológicos característicos de los agonistas μ-opiáceos. La incidencia global, determinada en todas las fases de la anestesia en las dosis recomendables, se presenta a continuación.

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia y definidas de acuerdo con la siguiente tabla.

Reacciones muy comunes	≥ 1/10
Reacciones comunes	≥ 1/100 y < 1/10
Reacciones no comunes	≥ 1/1.000 y < 1/100
Reacciones raras	≥ 1/10.000 y < 1/1.000
Reacciones muy raras	< 1/10.000

Estas reacciones adversas se revierten minutos después de la interrupción o la disminución de la velocidad de la administración del remifentanilo.

Datos de estudios clínicos

Reacciones muy comunes (≥1/10): rigidez del músculo esquelético, hipotensión, náusea, vómito.

Reacciones comunes (≥1/100 y <1/10): bradicardia, hipertensión postoperatoria, depresión respiratoria aguda, apnea, prurito, escalofríos durante el período postoperatorio.

Reacciones no comunes (≥1/1.000 y <1/100): hipoxia, constipación, dolores postoperatorios.

Reacción rara (≥1/10.000 y <1/1.000): sedación (durante el período de recuperación postanestesia general).

Datos post comercialización

Reacciones raras (≥1/10.000 y <1.000)*: manifestaciones alérgicas, incluso anafilaxia, paro cardíaco y/o asistolia generalmente precedida de bradicardia.

* Cuando el remifentanilo se administra de manera conjunta con uno o más agentes anestésicos.

En casos de sucesos adversos, notifíquelo en el Sistema de Notificaciones en Vigilancia Sanitaria – NOTIVISA, disponible en www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, en Vigilancia Sanitaria Estadal o Municipal**.**

Posología y modo de administración:

MODO DE USO: USO INTRAVENOSO

Suministrar el Clorhidrato de remifentanilo solamente por vía intravenosa y no por inyección epidural ni intratecal (ver la sección Contraindicaciones).

El Clorhidrato de remifentanilo solamente debe utilizarse en ambientes completamente equipados para el monitoreo y el soporte de las funciones respiratorias y cardiovasculares por parte de personas especializadas en la administración de drogas anestésicas, capacitadas para reconocer y controlar los efectos de los opiáceos potentes y preparadas, además, para realizar una resucitación cardíaca y respiratoria. Se necesita además contar

con el establecimiento y el mantenimiento de las vías aéreas patentes y de la ventilación asistida.

Se debe administrar infusiones continuas de clorhidrato de remifentanilo con equipamiento calibrado en una línea de infusión de flujo rápido o en una línea exclusiva. La línea de infusión debe conectarse o estar cerca de la cánula venosa a fin de evitar un posible espacio muerto (ver, en esta sección, el ítem Instrucciones de Uso, incluso las tablas con ejemplos de velocidades de infusión/peso corporal).

Se debe evitar la obstrucción o la desconexión de las líneas de infusión, vaciándose adecuadamente estas líneas para la remoción de residuos de clorhidrato de remifentanilo después del uso (ver la sección Advertencias y Precauciones).

INSTRUCCIONES DE USO

El Clorhidrato de remifentanilo permanece estable por 24 horas, a una temperatura ambiente (entre 15° y 30°C), después de la reconstitución y la posterior disolución entre 20 y 250 µg/mL (50 µg/mL esta es la disolución recomendada para adultos y 20-25 µg/ml para pacientes pediátricos mayores de 1 año de edad). Se recomienda una de las siguientes soluciones para la administración intravenosa:

- agua estéril para inyección;

- solución de glucosa a 5%;

- solución glucosifisiológica (solución de glucosa 5% e de cloruro de sodio a 0,9%);

- solución fisiológica (solución de cloruro de sodio a 0,9%);

- solución de cloruro de sodio a 0,45%.

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 2-8ºC, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas validadas

El Clorhidrato de remifentanilo demostró ser compatible con los siguientes fluidos intravenosos cuando administrado en una infusión continua IV relacionada:

- ringer lactato;

- ringer lactato con glucosa 5%.

El Clorhidrato de remifentanilo demostró además compatibilidad con el propofol cuando ambos se administran en infusión continua intravenosa relacionada.

VELOCIDAD DE INFUSIÓN

Las siguientes tablas suministran instrucciones sobre las velocidades de infusión.

Tabla 1. Velocidad de Infusión (mL/kg/h)

Velocidad de distribución del medicamento (µg/kg/min)	Velocidad de distribución de la infusión (mL/kg/h) en soluciones con concentraciones de :			
	20 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	250 µg/mL
	1 mg/50 mL	1 mg/40 mL	1 mg/20 mL	10 mg/40 mL
0.0125	0.038	0.03	0.015	No recomendable

0.025	0.075	0.06	0.03	No recomendable
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. Velocidad de infusión (mL/h) en una solución de 20 µg/mL

Velocidad de infusión (µg/kg/min)	Peso del paciente (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0.125	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. Velocidad de infusión (mL/h) en una solución de 25 µg/mL

Velocidad de infusión (µg/kg/min)	Peso del paciente (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0.125	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	1.5	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. Velocidad de infusión (mL/h) en una solución de 50 µg/mL

Velocidad de infusión (µg/kg/min)	Peso del paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.025	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.05	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.075	2.7	3.6	4.5	5.4	6.3	7.2	8.1	9.0
0.1	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.15	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.2	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.25	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0
0.5	18.0	24.0	30.0	36.0	42.0	48.0	54.0	60.0
0.75	27.0	36.0	45.0	54.0	63.0	72.0	81.0	90.0
1.0	36.0	48.0	60.0	72.0	84.0	96.0	108.0	120.0
1.25	45.0	60.0	75.0	90.0	105.0	120.0	135.0	150.0
1.5	54.0	72.0	90.0	108.0	126.0	144.0	162.0	180.0
1.75	36.0	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. Velocidad de infusión (mL/h) en una solución de 250 µg/mL

Velocidad de infusión (µg/kg/min)		Peso del paciente (kg)						
30		40	50	60	70	80	90	100
0.72	0.1	0.96	1.20	1.44	1.68	1.92	2.16	2.40
1.08	0.15	1.44	1.80	2.16	2.52	2.88	3.24	3.60
1.44	0.2	1.92	2.40	2.88	3.36	3.84	4.32	4.80
1.80	0.25	2.40	3.00	3.60	4.20	4.80	5.40	6.00
3.60	0.5	4.80	6.00	7.20	8.40	9.60	10.80	12.00
5.40	0.75	7.20	9.00	10.80	12.60	14.40	16.20	18.00
7.20	1.0	9.60	12.00	14.40	16.80	19.20	21.60	24.00
9.00	1.25	12.00	15.00	18.00	21.00	24.00	27.00	30.00

10.80	1.5	14.40	18.00	21.60	25.20	28.80	32.40	36.00
12.60	1.75	16.80	21.00	25.20	29.40	33.60	37.80	42.00
14.40	2.0	19.20	24.00	28.80	33.60	38.40	43.20	48.00

POSOLOGÍA

La administración de clorhidrato de remifentanilo durante la anestesia general debe individualizase según la respuesta del paciente. No se recomienda el uso de clorhidrato de remifentanilo como agente único en la anestesia general.

ANESTESIA GENERAL

ADULTOS

La siguiente tabla resume la velocidad de infusión inicial y la dosis.

Recomendaciones de la dosificación para adultos

Indicación	**Bolus de infusión de clorhidrato de remifentanilo (µg/kg)**	**Infusión continua de clorhidrato de remifentanilo (µg/kg/min)**	
		Velocidad Inicial	**Límites**
Inducción de la anestesia en pacientes ventilados	1 (aplicar mínimamente 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 inicial de 0.5 CAM*)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2
Propofol (dosis inicial de 100 µg/kg/min)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2
Anestesia con respiración espontánea	No recomendable	0.04	0.025 a 0.1
Continuación de la analgesia en el postoperatorio inmediato	No recomendable	0.1	0.025 a 0.2

*CAM = concentración alveolar mínima

El tiempo de administración de Clorhidrato de remifentanilo en *bolus* durante la inducción de la anestesia no debe ser inferior a 30 segundos.

Con las dosis recomendadas, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de hipnótico necesaria para mantener la anestesia. Por lo tanto, el isoflurano y el propofol deben suministrarse según lo descripto anteriormente, a fin de evitar una anestesia excesivamente profunda (ver la sección Interacciones Medicamentosas). No hay datos disponibles sobre las dosificaciones recomendadas para el uso simultáneo de otros hipnóticos y remifentanilo.

Inducción de la anestesia

Administrar el Clorhidrato de remifentanilo con un agente hipnótico, como propofol, tiopentato de sodio o isoflurano, durante la inducción de la anestesia. Es posible administrar el remifentanilo con una velocidad de infusión de 0,5 a 1 µg/kg/min, con o sin bolus de infusión inicial de 1 µg/kg, como mínimo durante 30 segundos. Si la previsión de la entubación endotraqueal comprende el período de 8 a 10 minutos después del comienzo de la infusión de remifentanilo, no se necesitará el bolus.

Mantenimiento de la anestesia

Después de la intubación endotraqueal, la velocidad de infusión de clorhidrato de remifentanilo debe disminuir según la técnica anestésica, tal como se indica en la tabla anterior. Debido a un comienzo rápido y la corta duración de la acción del remifentanilo, la velocidad de administración durante la anestesia se puede ajustar en incrementos de 25% a 100% o en disminuciones de 25% a 50%, en intervalos de 2 a 5 minutos, para obtener el nivel deseable de respuesta µ-opiácea. En respuesta a la anestesia leve, se pueden suministrar infusiones suplementarias en la forma de bolus en intervalos de 2 a 5 minutos.

Anestesia de pacientes que respiran sin ayuda de aparatos y con vía aérea protegida (como máscara laríngea)

En los pacientes anestesiados que respiran espontáneamente (con vía aérea protegida) puedo producirse una depresión respiratoria. Se debe tener cuidado especial para ajustar las dosis a las necesidades del paciente, y quizás sea necesario recurrir al soporte ventilatorio. La tasa de infusión inicial recomendable para la analgesia suplementaria de pacientes anestesiados que respiran espontáneamente es de 0,04 µg/kg/min, con ajustes a fin de obtener el efecto deseado. Se estudió la variación de velocidades de infusión de 0,025 a 0,1 µg/kg/min. No se recomienda la administración de bolus en pacientes anestesiados que respiran espontáneamente.

Continuación hasta el período postoperatorio inmediato

En el caso que no comience la analgesia de larga duración antes del final de la cirugía, es posible que sea necesaria la administración de clorhidrato de remifentanilo a fin de sostenerla durante el período postoperatorio inmediato, hasta que el analgésico de larga duración alcance su efecto máximo.

En los pacientes ventilados mecánicamente, la velocidad de infusión debe ajustarse hasta que se alcance el efecto deseado.

En los pacientes con respiración espontánea, se necesita reducir la velocidad de infusión de clorhidrato de remifentanilo, inicialmente, a 0,1 µg/kg/min. Se puede entonces aumentar o disminuir la velocidad de infusión, como máximo en 0,025 µg/kg/min, en intervalos de 5 minutos, a fin de ajustar el nivel de analgesia o la frecuencia respiratoria del paciente. El Clorhidrato de remifentanilo solamente se deberá administrar en ambientes completamente equipados para el monitoreo y soporte de las funciones respiratorias y cardiovasculares, bajo la restricta supervisión de personas específicamente entrenadas en el reconocimiento y control de los efectos adversos de opioides potentes.

No se recomienda la utilización de inyecciones de *bolus* de clorhidrato de remifentanilo para el tratamiento del dolor durante el período postoperatorio en pacientes que respiran espontáneamente.

Medicación relacionada

El Clorhidrato de remifentanilo disminuye las cantidades de anestésicos volátiles, hipnóticos o benzodiacepinas necesarios para la anestesia (ver la sección Interacciones Medicamentosas).

Las dosis de algunos agentes utilizados en la anestesia, como isoflurano, tiopentato de sodio, propofol y temazepam, se redujeron un 75% al utilizarse con remifentanilo.

Interrupción

A causa de la cesación rápida de la acción del clorhidrato de remifentanilo, no habrá ninguna actividad opiácea residual entre 5 y 10 minutos luego de la interrupción. En caso de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos de los que se espera la presencia de dolor postoperatorio, se debe administrar analgésicos antes o inmediatamente después de la suspensión del clorhidrato de remifentanilo. Se debe también esperar el tiempo necesario para que los analgésicos de larga duración alcancen su máximo efecto. Adecuar la elección del analgésico al procedimiento quirúrgico y al nivel de cuidados postoperatorios.

Niños (de 1 a 12 años de edad)

Inducción de la anestesia

No hay datos suficientes para hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Mantenimiento de la anestesia

Directrices de dosificación para el mantenimiento de la anestesia de pacientes pediátricos (1-12 años de edad)

Agente anestésico relacionado	**Bolus de infusión (µg/kg)**	**Infusión continua (µg/kg/min)**	
		Velocidad Inicial	**Velocidad de mantenimiento típico**
Oxido nitroso (70 %)	1	0.4	0.4 a 3
Halotano (dosis inicial de 0.3 CAM)	1	0.25	0.05 a 1.3
Sevoflurano (dosis inicial de 0.3 CAM)	1	0.25	0.05 a 0.9
Isoflurano (dosis inicial de 0.5 CAM*)	1	0.25	0.06 a 0.9

Si el clorhidrato de remifentanilo se administra en *bolus,* la infusión debe ser mínimamente de 30 segundos. La cirugía solamente debe comenzar al menos 5 minutos después del comienzo de la infusión de clorhidrato de remifentanilo, en el caso de que no se administre una dosis de *bolus* simultánea. Se debe monitorear a los pacientes pediátricos, ajustándose la dosis para que la profundidad de analgesia se adapte al procedimiento quirúrgico.

Medicación relacionada

En las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de hipnótico necesaria para mantener la anestesia. Por lo tanto, el isoflurano, el halotano y el sevoflurano se deben administrar según la tabla anterior, a fin de evitar una anestesia excesivamente profunda. No hay datos disponibles sobre las dosificaciones recomendables para el uso simultáneo de otros hipnóticos y remifentanilo (ver el ítem Posología, en esta sección).

Interrupción

Después de la interrupción de la infusión, la compensación del efecto analgésico del clorhidrato de remifentanilo es rápida y parecida a la de los pacientes adultos. Antes, prever y realizar la administración de analgésicos apropiados al período postoperatorio (ver el ítem Posología, en esta sección).

Neonatos y niños con menos de 1 año

El perfil farmacocinético del remifentanilo en neonatos y niños menores de 1 año se compara al observado en pacientes adultos después de las correcciones de las diferencias de peso corporal. No obstante, no existen datos clínicos suficientes para establecer dosificaciones adecuadas para esta franja etaria.

Anestesia cardíaca

Adultos

Recomendaciones de dosificación para la anestesia cardíaca

Indicación	**Bolus de infusión de clorhidrato de remifentanilo (µg/kg)**	**Infusión continua de clorhidrato de remifentanilo (µg/kg/min)**	
		Velocidad Inicial	**Velocidad de infusión típica**
Intubación	No recomendable	1	-
Mantenimiento de la anestesia			
Isoflurano (dosis inicia de 0.4 CAM*)	0.5 a 1	1	0.003 a 4
Propofol (dosis inicial de 50µg/kg/min)	0.5 a 1	1	0.01 a 4.3
Continuación de la analgesia postoperatoria antes de la extubación	No recomendable	1	0 a 1

Inducción de la anestesia

Después de la administración del hipnótico hasta el comienzo de la pérdida de la consciencia, se debe administrar clorhidrato de remifentanilo en una velocidad inicial de infusión de 1 µg/kg/min. No se recomienda la administración en *bolus* de clorhidrato de remifentanilo, durante la inducción, en una cirugía cardíaca. La intubación endotraqueal solamente se debe realizar 5 minutos después del comienzo de la infusión.

Mantenimiento de la anestesia

Después de la intubación endotraqueal, se debe ajustar la velocidad de infusión de clorhidrato de remifentanilo según la condición del paciente.

También se pueden administrar dosis suplementarias de *bolus* de acuerdo a lo necesario. En pacientes cardíacos de alto riesgo, como los que presentan una función ventricular deficiente, la dosis máxima en *bolus* debe ser de 0,5 µg/kg. Estas recomendaciones de dosificaciones también se aplican durante el *bypass* cardiopulmonar hipotérmico (ver, la sección Características Farmacológicas, el ítem Propiedades Farmacocinéticas).

Medicación relacionada

De acuerdo con las dosis recomendadas, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de hipnótico necesario para mantener la anestesia.

Por lo tanto, administrar el isoflurano y el propofol según la tabla anterior a fin de evitar una profundidad excesiva de la anestesia. No existen datos disponibles sobre las dosificaciones recomendables para el uso simultáneo de otros hipnóticos y el remifentanilo (ver el ítem Posología, en esta sección).

Mantenimiento de la analgesia postoperatoria antes de la extubación

Se recomienda el mantenimiento de la infusión de clorhidrato de remifentanilo al nivel intraoperatorio final durante la transferencia del paciente al área de recuperación postanestésica. Monitorear el nivel de la analgesia y sedación del paciente estrictamente, ajustándose la velocidad de la infusión a sus respectivas necesidades.

Interrupción

Antes de la interrupción del clorhidrato de remifentanilo, se recomienda la administración de agentes sedativos y analgésicos alternativos con suficiente anticipación. Adecuar la elección de la dosis del analgésico al nivel de cuidados postoperatorios necesarios del paciente (ver el ítem Posología, en esta sección).

Se recomienda la interrupción de la infusión de clorhidrato de remifentanilo, disminuyendo su velocidad en un 25%, en intervalos de por lo menos 10 minutos, hasta hacerlo cesar por completo. Durante la retirada del ventilador mecánico, no incrementar la infusión de clorhidrato de remifentanilo realizando solo ajustes de disminución, suplementados con analgésicos alternativos, de acuerdo con la necesidad.

Se recomienda que las alteraciones hemodinámicas, tales como hipertensión y taquicardia, se traten con agentes alternativos apropiados.

Niños

No existen datos suficientes para recomendar la utilización de clorhidrato de remifentanilo durante cirugías cardíacas pediátricas.

USO EN UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

Adultos

El Clorhidrato de remifentanilo puede utilizarse aisladamente, durante el comienzo, para promover la analgesia y la sedación en pacientes mecánicamente ventilados en la unidad de terapia intensiva (UTI).

Se recomienda que la administración de clorhidrato de remifentanilo empiece con una velocidad de infusión de 0,1 a 0,15 µg/kg/min. Ajustar esta velocidad en incrementos de de 0,025 µg/kg/min hasta alcanzar el nivel ideal de analgesia y sedación. Se debe mantener un intervalo mínimo de 5 minutos entre los ajustes de dosis.

Monitorear el nivel de analgesia y sedación cuidadosamente, además de reevaluarlo regularmente, ajustándose adecuadamente la velocidad de infusión de clorhidrato de remifentanilo**.** Si no se alcanza el nivel de sedación deseable con la velocidad de infusión de 0,2 µg/kg/min, se recomienda la administración de un agente sedativo apropiado. Ajustar la dosis del agente sedativo hasta obtener el nivel de sedación. Se puede efectuar incrementos posteriores de velocidad de infusión de clorhidrato de remifentanilo en incrementos de 0,025 µg/kg/min en el caso que sea necesario una analgesia adicional.

Clorhidrato de remifentanilo ha sido estudiado en pacientes de UTI en estudios clínicos adecuadamente controlados en hasta tres días. Los datos adicionales de estudios clínicos efectuados durante periodos más largos son limitados.

La siguiente tabla resume la velocidad de infusión inicial y la franja típica de dosificaciones de la analgesia y sedación para cada paciente.

Directrices de dosificación para pacientes bajo terapia intensiva

Infusión continua (µg/kg/min)	
Velocidad inicial	**Franja**
0.1 a 0.15	0.006 a 0.74

No se recomienda la administración de dosis de clorhidrato de remifentanilo en *bolus* en las unidades de terapia intensiva.

La utilización de clorhidrato de remifentanilo puede reducir la necesidad de la administración simultánea de cualquier otro agente sedativo. Las dosificaciones iniciales típicas de agentes sedantes, si son necesarias, se especifican a continuación.

Dosis inicial recomendada de agentes sedantes (si son necesarios)

Agente sedante	**Bolus (mg/kg)**	**Infusión (mg/kg/h)**
Propofol	Hasta 0.5	0.5
Midazolam	Hasta 0.3	0.03

Para llevar a cabo el ajuste aislado de los agentes sedantes, no se debe administrarlos como mezcla.

Analgesia adicional de pacientes ventilados sometidos a procedimientos estimulantes

Es posible que sea necesario aumentar la velocidad de infusión preestablecida de clorhidrato de remifentanilo, a fin de suministrar una cobertura analgésica a pacientes en ventilación mecánica sometidos a procedimientos estimulantes y/o dolorosos, tales como la succión endotraqueal, cambio de curaciones y fisioterapia. Se recomienda mantener la velocidad de infusión de clorhidrato de remifentanilo de al menos 0,1 µg/kg/min, como mínimo por 5 minutos, antes del comienzo del procedimiento estimulante. Realizar ajustes de las dosis posteriores, en intervalos de 2 a 5 minutos y en incrementos de 25% a 50%, como forma de anticipación o respuesta a la necesidad de analgesia adicional. Para suministrar anestesia adicional durante los procedimientos estimulantes, se ha usado la velocidad de infusión promedio de 0,25 µg/kg/min y máxima de 0,75 µg/kg/min.

Interrupción

Antes de la interrupción del clorhidrato de remifentanilo, administrar agentes sedantes y analgésicos alternativos con suficiente anticipación. Realizar e implementar con anticipación la elección del agente apropiado y de las dosis. Para asegurar la superficialización suave del régimen en base aclorhidrato de remifentanilo, se recomienda el ajuste de la velocidad de infusión en estadios de 0,1 µg/kg/min, por hasta 1 hora, antes de la extubación.

Luego de la extubación, la velocidad de infusión se debe reducir disminuidamente en un 25%, a intervalos como mínimo de 10 minutos, hasta la completa descontinuación. Durante la retirada del ventilador mecánico, no aumentar la infusión de Clorhidrato de remifentanilo, sino que realizar solo ajustes de disminución, suplementados con analgésicos alternativos, de acuerdo con la necesidad.

Niños

No hay datos sobre el uso de clorhidrato de remifentanilo en pacientes pediátricos internados en UTI.

PACIENTES DE LA TERCERA EDAD (MAYORES DE 65 AÑOS)

Anestesia general

La dosis inicial de remifentanilo administrada a pacientes con más de 65 años de edad debe ser mitad a la recomendada en adultos. Como entre personas de la tercera edad es mayor la sensibilidad a los efectos farmacológicos de este medicamento, ajustar las siguientes dosis según la necesidad de cada paciente. Este ajuste de dosis se aplica a todas las fases de la anestesia, incluso para inducción, mantenimiento y analgesia postoperatoria.

Anestesia cardíaca

No es necesario reducir la dosis inicial.

Unidad de terapia intensiva

No es necesario reducir la dosis inicial (ver el ítem Posología, en esta sección).

PACIENTES OBESOS

Se recomienda la reducción de la dosis de clorhidrato de remifentanilo en pacientes obesos en base al peso ideal, ya que la *clearance* y el volumen de distribución del remifentanilo se hallan más bien relacionados con el peso ideal que con el peso real en esta población.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

No se requiere ningún ajuste de las dosis utilizadas en individuos adultos sanos en caso de pacientes con insuficiencia renal, dado que el perfil farmacocinético del remifentanilo permanece inalterado en esta población.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

No se requiere ningún ajuste de las dosis utilizadas en adultos sanos en caso de pacientes con insuficiencia hepática, dado que el perfil farmacocinético del remifentanilo permanece inalterado en esta población. No obstante, los pacientes con compromiso hepático grave pueden ser un poco más sensibles al efecto depresor del sistema respiratorio provocado por el remifentanilo.

Monitorear estos pacientes cuidadosamente, ajustándose las dosis del medicamento a sus necesidades.

PACIENTES SOMETIDOS A NEUROCIRUGÍA

Las experiencias clínicas con pacientes sometidos a neurocirugía, aunque limitadas, revelan que no se requieren de dosificaciones especiales.

PACIENTES ASA III/IV

Anestesia general

Dado que los efectos hemodinámicos de los opiáceos potentes se presentan de una manera más pronunciada en pacientes ASA III/IV, prestar atención en la administración de clorhidrato de remifentanilo en esta población.

Se recomienda la reducción de la dosis inicial y el posterior ajuste de acuerdo al efecto.

Anestesia cardíaca

No es necesario reducir la dosis inicial (ver el ítem Posología, en esta sección).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El remifentanilo no se metaboliza mediante la colinesterasa plasmática, por lo que no se esperan interacciones con drogas metabolizadas por esta enzima.

Tal como sucede con otros opiáceos, el uso de remifentanilo reduce las cantidades o dosis de anestésicos volátiles intravenosos necesarios para la anestesia. Si la dosis de depresores centrales administrados relacionadamente no se reducen, los pacientes pueden presentar un incremento de la incidencia de efectos colaterales asociados a estos agentes.

Los efectos cardiovasculares del clorhidrato de remifentanilo (hipotensión o bradicardia) pueden exacerbarse en los pacientes que reciben relacionadamente drogas depresoras cardíacas, como β-bloqueadores o bloqueadores del canal de calcio.

INCOMPATIBILIDADES

Administrar el Clorhidrato de remifentanilo solamente con las soluciones para la infusión mencionadas anteriormente.

No diluir el Clorhidrato de remifentanilo con la solución de ringer lactato ni de ringer lactato con dextrosa a 5%.

No mezclar el Clorhidrato de remifentanilo con el propofol en la misma solución intravenosa.

No se recomienda la administración de clorhidrato de remifentanilo con sangre, suero ni plasma en la línea intravenosa.

Las esterasas no específicas en la sangre pueden derivar en la hidrólisis del remifentanilo y sus metabólitos inactivos.

No mezclar el Clorhidrato de remifentanilo con otros agentes terapéuticos antes de su administración.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay estudio adecuados y controlados sobre el uso de remifentanilo durante el embarazo. Por lo tanto, el clorhidrato de remifentanilo sólo debe usarse en mujeres embarazadas si, bajo criterio médico, los beneficios potenciales para la madre superan los posibles riesgos para el feto.

Parto

Todavía no se ha demostrado la seguridad del remifentanilo durante el parto, y no se cuentan con datos suficientes para recomendar el uso de clorhidrato de remifentanilo durante el trabajo de parto ni durante la cesárea. El remifentanilo atraviesa la barrera placentaria, y se sabe que los análogos de la fentanilo causan depresión respiratoria en el niño.

Lactancia

No se ha determinado, por otra parte, si el remifentanilo se excreta en la leche materna. Teniendo en cuenta que los análogos de fentanila se excretan en la leche humana y que el material derivado del remifentanilo ha sido encontrado en la leche de ratas tratadas con la droga, se debe tener cuidado en la administración del remifentanilo en mujeres que se encuentren amamantando.

Categoría B de riesgo en el embarazo.

Este medicamento no debe utilizarse en mujeres embarazadas sin recomendación médica o del cirujano dentista.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El paciente solamente podrá conducir vehículos y operar máquinas cuando haya pasado un tiempo suficiente después de la administración de clorhidrato de remifentanilo, según el criterio médico.

Sobredosis:

Tal como sucede con todos los analgésicos opiáceos potentes, las manifestaciones de sobredosis de remifentanilo son una extensión de sus efectos farmacológicos.

Debido a la acción muy corta del clorhidrato de remifentanilo, el potencial de efectos nocivos causados por la sobredosificación se limita al período inmediatamente posterior al de la administración de la droga. La respuesta a la interrupción es rápida, con un retorno a la condición básica en 10 minutos.

En el caso de sobredosificación o sospecha de sobredosificación, se deben tomar las siguientes medidas: interrumpir la administración de clorhidrato de remifentanilo, mantener las vías respiratorias desobstruidas, comenzar con la ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener la función cardiovascular en niveles adecuados. En el caso de que se presente depresión respiratoria asociada con rigidez muscular, se puede aplicar un bloqueador neuromuscular a fin de facilitar la respiración asistida o controlada. Es posible de igual manera utilizar fluidos intravenosos o agentes vasopresores además de otras medidas apropiadas para el tratamiento de la hipotensión.

Es posible administrar un antagonista opiáceo, como la naloxona, a través de la vía IV como un antídoto específico para el control de la depresión respiratoria grave y la rigidez muscular. Es poco probable que la depresión respiratoria siguiente a la sobredosificación tenga una duración más prolongada que la de la acción del antagonista opiáceo.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N01AH06

Grupo farmacoterapéutico: Sistema nervioso; Anestésicos; Anestésicos generales; Anestésicos opioides.

El remifentanilo es un agonista μ-opiáceo selectivo de rápido inicio de acción y muy corta duración. La actividad μ-opiácea se contrarresta gracias al naloxone, un antagonista del opioide.

Las pruebas de histamina realizadas en pacientes y voluntarios normales demostraron que no hay un incremento de esta sustancia una vez suministrado el remifentanilo en *bolus* de hasta 30 μg/kg.

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

Absorción

En toda la franja de dosis recomendadas, las concentraciones plasmáticas del remifentanilo son proporcionales a la dosis utilizada. En cada incremento de 0,1 μg/kg/min en la velocidad de infusión, la concentración plasmática del remifentanilo aumenta en 2,5 ng/mL.

Distribución

El volumen de distribución central es de 100 mL/kg, mientras que el volumen de distribución en estado de equilibro es de 350 mL/kg,

El remifentanilo se combina con las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 70%.

Metabolismo

Opiáceo metabolizado por esterases, el remifentanilo es susceptible la metabolización por esterases no específicos de sangre y de los tejidos. El metabolismo de esta droga deriva en la formación de un metabólito ácido carboxílico esencialmente inactivo (4.600 veces menos

potente que la droga madre), cuyo periodo de semidesintegración en adultos sanos es de 2 horas. Aproximadamente 95% del remifentanilo se excreta en la orina con la forma de este metabólito. Esta droga no es un sustrato de la colinesterasa plasmática.

Eliminación

Después de la administración de las dosis recomendadas, el periodo de semidesintegración biológica efectiva de remifentanilo es de 3 a 10 minutos. La *clearance* promedio de este fármaco en adultos jóvenes sanos es de 40 mL/kg/min.

Grupos especiales

Anestesia cardíaca

La *clearance* del remifentanilo se reduce en hasta 20% durante el *bypass* cardiovascular hipotérmico (28ºC). La disminución de la temperatura corporal además reduce la *clearance* en 3% por grado Celsius.

Insuficiencia renal

La rápida recuperación de sedación y de la analgesia inducida por el remifentanilo no se ve afectada por el *status* renal. La farmacocinética del remifentanilo no se altera significantemente en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, al igual que luego de la administración del fármaco por hasta tres días en la unidad de terapia intensiva.

La *clearance* del metabólito ácido carboxílico se reduce en los pacientes con disfunción renal. En los internados en UTI, con disfunción renal de moderada a grave la concentración del metabólito ácido carboxílico puede exceder 250 veces el nivel de remifentanilo en estado de equilibro en algunos pacientes. Datos clínicos demostraron que la acumulación del metabólito no causa efectos clínicamente relevantes de los μ-opiáceos ni tampoco después de la administración de infusiones de remifentanilo por hasta tres días en estos pacientes.

No hay pruebas que afirmen que el remifentanilo se elimine durante la hemodiálisis. El metabólito ácido carboxílico, por otra parte, se excreta en la hemodiálisis (30% como mínimo).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética del remifentanilo no se modifica en pacientes con insuficiencia hepática grave que esperan trasplante como tampoco en la fase anhepática (durante el trasplante de hígado). Los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser un poco más sensibles al efecto depresor respiratorio del remifentanilo. Estos pacientes deben seguirse de cerca, ajustándose la dosis de anestésico a sus necesidades individuales.

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos de 5 días a 17 años de edad, la *clearance* promedio y el volumen de distribución en el estado de equilibrio de la daremifentanila aumenta en los niños más jóvenes y disminuyen en los adolescentes sanos de 17 años. El periodo de semidesintegración del fármaco no es significante en los diferentes neonatos, y esto sugiere que las alteraciones del efecto analgésico después de los cambios de velocidad de infusión deben ser rápidas y similares a los observados en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética del metabólito ácido carboxílico en pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad es parecida a la observada en adultos después de la corrección de las diferencias de peso.

Pacientes de la tercera edad

La *clearance* del remifentanilo se reduce levemente (alrededor de 25%) en los pacientes de la tercera edad (mayores de 65 años) en comparación a los más jóvenes. La actividad farmacodinámica de este anestésico aumenta con la edad.

Los pacientes de la tercera edad presentan CE50 (concentración efectiva de 50%) del remifentanilo para la formación de ondas delta en el electroencefalograma, 50% menor que a la de los pacientes más jóvenes; por lo tanto, la dosis inicial de remifentanilo se debe reducir al 50% en estos pacientes y después cuidadosamente ajustarse a sus necesidades individuales.

Pasaje a la placenta y 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 la ocurrencia de metabolización de la droga por parte del recién nacido.

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

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO

Este medicamento debe guardarse dentro del envase original y conservado a una temperatura entre 15°C y 30°C. El plazo de vencimiento del clorhidrato de remifentanilo es de 24 meses a partir de la fecha de fabricación, impresa en el envoltorio externo del producto.

Después de la reconstitución y su posterior disolución, el clorhidrato de remifentanilo permanece estable por 24 horas a una temperatura ambiente (entre 15° y 30°C).

Número de lote y fechas de fabricación y vencimiento: ver envase.

No use medicamentos con el plazo de vencimiento expirado.

Para su seguridad, mantenga el medicamento en su envoltorio original.

Características físicas y organolépticas

Pasta blanca o blanqueada que puede presentarse intacta o fragmentada. Cuando reconstituido con agua esterilizada para inyección, el producto se caracteriza por ser un líquido transparente, incoloro y prácticamente exento de materia particulada.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento.

Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2023.