**Información Para Prescribir**
**Remifentanilo 2 mg**

| Ítem | Descripción |
|---|---|
| **Nombre del medicamento** | Remifentanilo 2 mg |
| **Composición** | Cada vial contiene Remifentanilo clorhidrato equivalente a 2 mg de Remifentanilo Base. |
| **Forma farmacéutica** | Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable |
| **Clasificación terapéutica** | Grupo farmacoterapéutico: anestésicos opiáceos, código ATC: N01AH06. |
| **Vía de administración** | I.V. |
| **Datos Clínicos** | |
| **Indicaciones[1,2]** | • Agente analgésico para uso durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general.<br>• Para la continuación de la analgesia durante el período postoperatorio inmediato bajo cuidadosa supervisión durante la transición hacia una analgesia de acción no prolongada.<br>• Suministro de analgesia y sedación en pacientes mecánicamente ventilados en la unidad de cuidados intensivos- UCI. |
| **Dosis y Posología[1,3]** | El Remifentanilo debe ser administrado exclusivamente en un entorno totalmente equipado para el seguimiento y el apoyo de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas específicamente entrenadas en el uso de medicamentos anestésicos, el reconocimiento y manejo de las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, incluida la reanimación cardíaca y respiratoria. Esta formación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea permeable y la ventilación asistida.<br><br>Las infusiones continuas de Remifentanilo deben administrarse mediante un dispositivo de infusión calibrado en una vía intravenosa de flujo rápido o a través de una vía IV exclusiva. Esta vía de infusión debe conectarse a la cánula venosa o en su cercanía y prepararse, para reducir al mínimo el espacio muerto potencial. Las tablas y ejemplos de velocidad de infusión por peso corporal para ajustarse a los requerimientos del paciente se muestran más abajo.<br><br>Se debe tener cuidado para evitar la obstrucción o desconexión de las vías de infusión y para limpiar adecuadamente las vías, eliminando los residuos de Remifentanilo después del uso. Se deben retirar las vías/ sistemas de infusión IV después de su uso para evitar la administración accidental.<br><br>El Remifentanilo se puede administrar mediante infusión controlada por objetivo (TCI, por sus siglas en inglés), con un dispositivo de infusión aprobado que incorpore el modelo farmacocinético Minto, con covariables para la edad y la masa corporal magra (MCM).<br><br>El Remifentanilo se administra por vía intravenosa y no por inyección epidural o intratecal.<br><br>**Dilución**<br>Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de su administración ver sección **modo de uso.**<br><br>**ANESTESIA GENERAL**<br>La administración de Remifentanilo debe ser personalizada de acuerdo con la respuesta del paciente.<br><br>**Adultos** |

Administración por infusión controlada manualmente (MCI por sus siglas en inglés):

Tabla 1. Guía para la posología en adultos

| INDICACIÓN | INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg) | PERFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min) | |
|---|---|---|---|
| | | Velocidad inicial | Intervalo |
| Inducción de anestesia | 1 (en no menos de 30 segundos) | 0,5 a 1 | -- |
| Mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados | | | |
| Óxido nitroso (66 %) | 0,5 a 1 | 0,4 | 0,1 a 2 |
| Isoflurano (dosis inicial 0,5 CAM) | 0,5 a 1 | 0,25 | 0,05 a 2 |
| Propofol (dosis inicial 100 microgramos/kg/min) | 0,5 a 1 | 0,25 | 0,05 a 2 |

Cuando la inyección de Remifentanilo sea en bolo lenta, la administración no se realizará en menos de 30 segundos.

A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad del agente hipnótico requerido para mantener la anestesia. Por lo tanto, el Isoflurano y el Propofol deben administrarse según las recomendaciones anteriores para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo.

No hay recomendaciones de dosificación por el uso simultáneo de otros hipnóticos con Remifentanilo, diferentes a las enunciadas en la tabla.

**Inducción de la anestesia**: Para la inducción de la anestesia el Remifentanilo debe administrarse con la dosis estándar de un agente hipnótico como el Propofol, el Tiopental o el Isoflurano. La administración de Remifentanilo después de un agente hipnótico reducirá la incidencia de rigidez muscular. El Remifentanilo puede administrarse a una velocidad de infusión de 0,5 a 1 µg/kg/min, con o sin una inyección inicial en bolo de 1 µg/kg administrada mínimo durante 30 segundos. Si la entubación endotraqueal se va a realizar después de 8 a 10 minutos del inicio de la infusión de Remifentanilo, entonces no es necesaria la inyección en bolo.

**Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados**: Después de la entubación endotraqueal, debe reducirse la velocidad de infusión del Remifentanilo de acuerdo con la técnica anestésica, como se indica en la tabla anterior. Debido al rápido inicio y a la corta duración de acción del Remifentanilo, la velocidad de administración durante la anestesia puede aumentarse gradualmente del 25% al 100% o disminuirse progresivamente del 25% al 50%, cada 2 a 5 minutos hasta alcanzar el nivel deseado de respuesta opioide µ. Pueden administrarse inyecciones complementarias en bolo cada 2 a 5 minutos como respuesta a la anestesia ligera.

**Anestesia en pacientes anestesiados que respiran espontáneamente con una vía aérea asegurada (por ej. anestesia con máscara laríngea):** En pacientes anestesiados que respiran espontáneamente con una vía aérea asegurada, es probable que se produzca depresión respiratoria. Por lo tanto, se debe prestar atención a los efectos respiratorios, combinados posiblemente con rigidez muscular. Se requiere cuidado especial para ajustar la dosis a las necesidades del paciente y dar asistencia respiratoria; e instalaciones adecuadas para hacer seguimiento a los pacientes que hayan recibido Remifentanilo. Es esencial que dichas instalaciones estén totalmente equipadas para manejar todos los grados de depresión respiratoria (por entubación) y/o rigidez muscular.

En los pacientes anestesiados con respiración espontánea, la velocidad recomendada del inicio de infusión para analgesia suplementaria es de 0,04 µg/kg/min con titulación según el efecto. Se ha estudiado todo el rango de velocidades de infusión desde 0,025 hasta 0,1 µg/kg/min.

No se recomiendan las inyecciones en bolo para los pacientes anestesiados que respiran espontáneamente.

El Remifentanilo no se debe utilizar como analgésico en los procedimientos cuyos pacientes permanecen conscientes o quienes no reciben ningún apoyo de las vías aéreas.

**Medicación concomitante**: Remifentanilo disminuye las cantidades o dosis de fármacos anestésicos por inhalación, hipnóticos y benzodiazepinas requeridos en anestesia (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Las dosis de los siguientes fármacos utilizados en anestesia: isoflurano, tiopental, propofol y temazepam han sido reducidas hasta un 75 % cuando se han utilizado concurrentemente con remifentanilo.

**Pautas para la interrupción/continuación en el período postoperatorio inmediato**: Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos donde se anticipa dolor posoperatorio, los analgésicos deben administrarse antes de la suspensión del Remifentanilo. Se debe esperar el tiempo suficiente para que el analgésico de acción más prolongada alcance su máximo efecto. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención posoperatoria.

Si el analgésico de acción prolongada no ha alcanzado el efecto adecuado antes del final de la cirugía, se puede continuar la administración de Remifentanilo para mantener la analgesia durante el posoperatorio inmediato hasta que el analgésico de acción prolongada haya alcanzado el máximo efecto.

Si se continúa el uso de Remifentanilo después del procedimiento, sólo debe utilizarse en un entorno totalmente equipado para el seguimiento y el apoyo de las funciones respiratoria y cardiovascular, bajo la estrecha supervisión de personas con una formación específica en el reconocimiento y manejo de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

Además, se recomienda que los pacientes después de la cirugía sean estrechamente monitoreados para el dolor, hipotensión y bradicardia.

En la sección “Cuidados intensivos” se presenta más información sobre la administración en pacientes con asistencia respiratoria mecánica en cuidados intensivos.

En pacientes que respiran espontáneamente la velocidad de infusión inicial de Remifentanilo se puede disminuir a 0,1 µg/kg/min y posteriormente puede ser aumentada o reducida cada 5 minutos en cantidades de 0,025 µg/kg/min para compensar el grado de analgesia respecto al grado de depresión respiratoria.

En pacientes que respiran espontáneamente no se recomiendan dosis en bolo para la analgesia durante el período posoperatorio.

**Administración mediante perfusión controlada por objetivo (TCI)**
Inducción y mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados: La TCI de Remifentanilo se debe utilizar en asociación con un agente hipnótico por vía intravenosa o por inhalación durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados. En asociación con estos agentes por lo general se alcanza una analgesia adecuada para la inducción de la

anestesia y la cirugía, con concentraciones de Remifentanilo en sangre desde 3 hasta 8 ng/ml. El Remifentanilo se debe titular según la respuesta individual de cada paciente. Para procedimientos quirúrgicos particularmente estimulantes, se requieren concentraciones objetivo en sangre hasta 15 ng/ml. A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo.

La siguiente tabla muestra la concentración sanguínea de Remifentanilo equivalente utilizando un enfoque de TCI para diversas velocidades de infusión controladas manualmente en el estado estacionario:
En la Tabla 2 Concentraciones sanguíneas estimadas de Remifentanilo (nanogramos/ml) utilizando el modelo farmacocinético Minto (1997) en un paciente masculino de 70 kg, 170 cm, 40 años de edad, para diferentes velocidades de infusión controladas manualmente (microgramos/kg/min) en estado estacionario.

| Velocidad de infusión de Remifentanilo | Concentración sanguínea de Remifentanilo |
|---|---|
| 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 |

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI para la anestesia en ventilación espontánea, porque los datos son insuficientes.

Pautas para la interrupción/continuación en el período postoperatorio inmediato**:** Al final de la cirugía cuando se detiene la infusión TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable volver a la respiración espontánea con las concentraciones calculadas de Remifentanilo en el rango de 1 a 2 ng/ml. Al igual que con la infusión controlada manualmente, la analgesia posoperatoria se debe establecer antes del final de la cirugía con analgésicos de acción más prolongada.

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI para el manejo de la analgesia posoperatoria, porque los datos son insuficientes.

**Población pediátrica (de 1 a 12 años)**
La administración conjunta de Remifentanilo con agentes anestésicos intravenosos para la inducción de anestesia no ha sido estudiada en detalle y por tanto no se recomienda. El uso de Remifentanilo por TCI no se ha evaluado en pacientes pediátricos y por lo tanto su administración no está recomendada en estos pacientes.
**Mantenimiento de la anestesia**
Se recomiendan las siguientes dosis de Remifentanilo para el mantenimiento de la anestesia:

Tabla 3. Guía de dosificación para pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

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

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

Cuando se utiliza inyección en bolo, el Remifentanilo debe administrarse durante al menos 30 segundos. La cirugía debe iniciarse transcurridos mínimo 5 minutos desde el inicio de la infusión de Remifentanilo si no se administró una dosis en bolo simultánea. Para la administración exclusiva de óxido nitroso (70%) y Remifentanilo, las velocidades de infusión para el mantenimiento de la anestesia deben encontrarse entre 0,4 y 3 µg/kg/min. Datos obtenidos de adultos sugieren que la dosis inicial conveniente puede ser 0.4 µg/kg/min, aunque se carece de estudios específicos.

Los pacientes pediátricos deben ser monitorizados y la dosis ajustada a la profundidad de la analgesia adecuada para el procedimiento quirúrgico.

**Medicación concomitante**: A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo. No hay datos disponibles de recomendaciones de dosificación por el uso simultáneo de otros hipnóticos con Remifentanilo.

**Pautas para el manejo de pacientes en el período postoperatorio inmediato/ establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de Remifentanilo:** Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos donde se anticipa dolor posoperatorio, los analgésicos deben administrarse antes de la suspensión del Remifentanilo. Se debe esperar el tiempo suficiente para que el analgésico de acción más prolongada alcance su máximo efecto. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención posoperatoria.

**Recién nacidos/lactantes (con menos de 1 año de edad)**
Existe limitada experiencia de ensayos clínicos con Remifentanilo en recién nacidos y lactantes. Las características farmacocinéticas del Remifentanilo en neonatos y lactantes (menores de 1 año) son comparables a las observadas en adultos después de la corrección de las diferencias por peso corporal. Sin embargo, no se recomienda la administración de Remifentanilo a este grupo de edad debido a que los datos clínicos son insuficientes.

Uso en anestesia intravenosa total (TIVA): Existe limitada experiencia de ensayos clínicos con Remifentanilo en TIVA para lactantes. Por consiguiente, la información clínica es insuficiente para dar recomendaciones de posología.

**Grupos especiales de pacientes**

Ver la sección “Posología, grupos especiales de pacientes” para las recomendaciones de dosificación de los grupos especiales de pacientes (obesos y pacientes de edad avanzada,

pacientes con insuficiencia renal y con insuficiencia hepática, pacientes sometidos a neurocirugía y pacientes ASA III/IV.

**Anestesia Cardíaca**

**Administración mediante perfusión controlada manualmente**
Para recomendaciones de dosis en pacientes sometidos a cirugía cardíaca ver la tabla 4 a continuación:

Tabla 4. Pautas posológicas para anestesia cardíaca

| INDICACIÓN | INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg) | INFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min) | |
|---|---|---|---|
| | | Velocidad inicial | Velocidad de perfusión habitual |
| Intubación | No recomendada | 1 | -- |
| Mantenimiento de anestesia | | | |
| Isoflurano (dosis inicial 0,4 CAM) | 0,5 a 1 | 1 | 0,003 a 4 |
| Propofol (dosis inicial 50 microgramos/kg/min) | 0,5 a 1 | 1 | 0,01 a 4,3 |
| Continuación de la analgesia postoperatoria previa a la extubación | No recomendada | 1 | 0 a 1 |

Período de inducción de la anestesia: Después de la administración de un hipnótico para lograr la pérdida de la conciencia, el Remifentanilo debe administrarse a una velocidad de infusión inicial de 1 µg/kg/min. No se recomienda el uso de inyecciones en bolo de Remifentanilo durante la inducción en pacientes quirúrgicos cardíacos. La entubación endotraqueal debe ocurrir transcurridos mínimo 5 minutos desde el inicio de la infusión.

Período de mantenimiento de la anestesia: Después de la entubación endotraqueal, la velocidad de infusión del Remifentanilo debe ajustarse de acuerdo con las necesidades del paciente. Pueden administrarse dosis en bolo adicionales de ser necesario. En los pacientes de alto riesgo cardíaco, como los sometidos a cirugía valvular o con mala función ventricular izquierda, se debe administrar una dosis máxima en bolo de 0,5 µg/kg.

Medicación concomitante: A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo. No hay datos disponibles de recomendaciones de dosificación por el uso simultáneo de otros hipnóticos con Remifentanilo.

**Pautas para el manejo postoperatorio de los pacientes**
Continuación posoperatoria de Remifentanilo para proporcionar analgesia antes del destete para extubación.: Se recomienda mantener la infusión de Remifentanilo a la velocidad intraoperatoria final durante el traslado de los pacientes al área de cuidados posoperatorios. A su llegada a esta zona, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe ser vigilado estrechamente y la velocidad de infusión del Remifentanilo ajustada a las necesidades individuales del paciente

Establecimiento de analgesia alternativa antes de la suspensión del Remifentanilo Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción. Antes de la suspensión del Remifentanilo, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con la suficiente antelación, para permitir que se instauren los efectos terapéuticos de estos agentes. Por ello se recomienda

que la elección de los agentes, la dosis y el tiempo de administración sean planeados antes del destete del paciente al ventilador

**Pautas para la suspensión del Remifentanilo**
Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo, inmediatamente después de su suspensión en pacientes cardíacos se han reportado hipertensión, escalofríos y dolor. Para minimizar el riesgo de que estas reacciones se presenten, antes de suspender la infusión de Remifentanilo se debe establecer analgesia alternativa adecuada (como se describió previamente). La velocidad de infusión debe reducirse en decrementos de 25% en intervalos de mínimo 10 minutos, hasta que la infusión sea interrumpida. Durante el destete del ventilador la infusión de Remifentanilo no debe aumentarse y sólo se pueden realizar titulaciones decrecientes, complementadas con analgésicos alternativos según sea requerido. Los cambios hemodinámicos como hipertensión y taquicardia deben ser tratados con agentes alternativos, según corresponda.

El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se administren otros agentes opioides como parte del régimen de transición hacia la analgesia alternativa. El beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada debe ser siempre ponderado con el riesgo potencial de depresión respiratoria de estos agentes.

**Administración por infusión controlada por objetivo (Target-Controlled Infusion, TCI)**
Inducción y mantenimiento de la anestesia: La TCI de Remifentanilo se debe utilizar en asociación con un agente hipnótico por vía intravenosa o por inhalación durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados. En asociación con estos agentes, la analgesia adecuada para la cirugía cardíaca generalmente se alcanza en el extremo superior del rango de concentraciones sanguíneas objetivo de Remifentanilo usadas para intervenciones de cirugía general. En estudios clínicos, se han utilizado concentraciones en sangre de hasta 20 ng/ml, tras la titulación de Remifentanilo según la respuesta individual de cada paciente.
A las dosis recomendadas anteriormente, el Remifentanilo reduce significativamente la cantidad requerida del agente hipnótico para mantener la anestesia. Isoflurano y Propofol deben administrarse siguiendo las recomendaciones para evitar el aumento de los efectos hemodinámicos (hipotensión y bradicardia) del Remifentanilo. Para obtener información sobre las concentraciones sanguíneas de Remifentanilo alcanzadas mediante infusión controlada manualmente ver tabla 2, Concentraciones sanguíneas de Remifentanilo (ng/ml) calculadas utilizando el modelo Minto (1997) en la sección “Adultos”).

Pautas para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato: Al final de la cirugía cuando se detiene la infusión TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable volver a la respiración espontánea con las concentraciones calculadas de Remifentanilo en el rango de 1 a 2 ng/ml. Al igual que con la infusión controlada manualmente, la analgesia posoperatoria se debe establecer antes del final de la cirugía con analgésicos de acción más prolongada. No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI para el manejo de la analgesia posoperatoria, porque los datos son insuficientes.

**CUIDADOS INTENSIVOS**

**Adultos**
El Remifentanilo se puede utilizar para proveer analgesia en los pacientes con ventilación mecánica en cuidados intensivos. Si es necesario, se deben aplicar medicamentos sedantes adicionales.

El Remifentanilo ha sido estudiado durante tres días en pacientes en cuidados intensivos y en ensayos clínicos bien controlados. Debido a que los pacientes no fueron evaluados después de los tres días y que no hay evidencia de la seguridad y eficacia de un tratamiento más prolongado, no se recomienda utilizarlo más de tres días.

No se recomienda la administración de Remifentanilo por TCI a los pacientes de la UCI debido a la falta de datos.

En adultos se recomienda iniciar el Remifentanilo con una velocidad de infusión de 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) hasta 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). La velocidad de infusión debe ajustarse con incrementos de 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) hasta alcanzar el nivel deseado de sedación y analgesia. Entre cada ajuste de dosis se debe dejar un período de mínimo 5 minutos. Los niveles de sedación y analgesia deben ser cuidadosamente monitoreados, revaluados regularmente y la velocidad de infusión del Remifentanilo se debe ajustar como corresponda. Si la velocidad de infusión llega a los 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) y no se logra el nivel deseado de sedación, se recomienda iniciar la administración de un agente sedante apropiado. La dosis del sedante debe titularse para obtener el nivel deseado de sedación. Si se requiere más analgesia se pueden hacer incrementos adicionales de 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) en la velocidad de infusión del Remifentanilo.

La Tabla 5 resume las velocidades de perfusión iniciales y los intervalos de dosis habituales para proporcionar analgesia a los pacientes.

Tabla 5. Pautas posológicas de Remifentanilo en las Unidades de Cuidados Intensivos

| **PERFUSIÓN CONTINUA Microgramos/kg/min (microgramos/kg/h)** | |
|---|---|
| **Velocidad inicial** | **Intervalo** |
| 0,1 (6) a 0,15 (9) | 0,006 (0,38) a 0,74 (44,6) |

En la unidad de cuidados intensivos no se recomiendan las dosis en bolo de Remifentanilo.

El uso de Remifentanilo reducirá la dosis necesaria de cualquier agente sedante concomitante. Las dosis típicas de inicio para los agentes sedantes requeridos se indican a continuación:

Tabla 6. Dosis inicial recomendada para fármacos sedantes, en caso de ser necesaria:

| **Fármaco sedante** | **En bolo (mg/kg)** | **Perfusión (mg/kg/h)** |
|---|---|---|
| Propofol | Hasta 0,5 | 0,5 |
| Midazolam | Hasta 0,03 | 0,03 |

Para permitir la titulación independiente de los agentes sedantes respectivos, éstos no se deben administrar como mezcla.

**Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos de estimulación**: Los pacientes ventilados y sometidos a procedimientos estimulantes y/o dolorosos como aspiración endotraqueal, curaciones y fisioterapia pueden requerir un aumento de la velocidad de infusión de Remifentanilo para proveer cobertura analgésica adicional. Se recomienda mantener una velocidad mínima de infusión del Remifentanilo de 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) por lo menos 5 minutos antes del inicio del procedimiento estimulante. Como respuesta o anticipación a los requerimientos adicionales de analgesia, se pueden hacer ajustes de la dosis cada 2 - 5 minutos, en incrementos del 25% al 50%. Para proveer analgesia adicional durante los procedimientos dolorosos estimulantes se ha utilizado una velocidad de infusión promedio de 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h), y la velocidad máxima de 0,74 µg/kg/min (44,4 µg/kg/h).

**Establecimiento de analgesia alternativa antes de la interrupción de Remifentanilo**: Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo, ninguna actividad residual opioide se presenta entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción, independientemente de la duración de la infusión. Después de administrar Remifentanilo debe prestarse atención al potencial desarrollo de tolerancia e hiperalgesia. Por tanto, antes de suspender el Remifentanilo, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con la suficiente antelación, para permitir que los efectos terapéuticos de estos agentes se instauren, evitar la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos concomitantes. Por ello se recomienda planear la elección de los agentes, la dosis y el tiempo de administración con anterioridad a la suspensión del Remifentanilo. Los analgésicos de acción prolongada, intravenosos o locales, que puedan ser controlados por el personal sanitario o el paciente, son opciones de analgesia y se deben elegir cuidadosamente de acuerdo con las necesidades de los pacientes.

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

**Pautas para la extubación e interrupción de Remifentanilo**: Para garantizar la recuperación sin problemas del régimen basado en Remifentanilo, se recomienda titular la velocidad de infusión del Remifentanilo en cantidades de 0,1 μg/kg/min (6 μg/kg/h) durante 1 hora antes de la extubación.

Después de la extubación, la velocidad de infusión debe reducirse en decrementos del 25%, en intervalos de mínimo 10 minutos hasta que la infusión sea interrumpida. Durante el destete del ventilador, la infusión de Remifentanilo no debe aumentar y sólo se pueden realizar titulaciones decrecientes, complementadas con analgésicos alternativos según sea necesario.
Tras la interrupción del Remifentanilo, la cánula IV debe lavarse o eliminarse para evitar una administración accidental posterior.

El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se administren otros agentes opioides como parte del régimen de transición hacia la analgesia alternativa. El beneficio de proporcionar una analgesia adecuada debe ser siempre ponderado con el riesgo potencial de depresión respiratoria de estos agentes.

**Pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos**

No se puede recomendar el uso de Remifentanilo en pacientes pediátricos en cuidados intensivos ya que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

**Pacientes con insuficiencia renal en unidades de cuidados intensivos**

En los pacientes con deterioro renal incluyendo a quienes reciben terapia de reemplazo renal no es necesario ajustar las dosis recomendadas anteriormente, sin embargo, la depuración del metabolito ácido carboxílico disminuye en pacientes con insuficiencia renal.

**GRUPOS ESPECIALES DE PACIENTES**

**Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)**
**Anestesia general:** La administración de Remifentanilo en esta población debe realizarse con precaución. La dosis inicial de Remifentanilo para los pacientes mayores de 65 años debe ser la mitad de la dosis recomendada en adultos, posteriormente se debe titular de acuerdo con las necesidades del paciente ya que esta población de pacientes ha mostrado mayor sensibilidad a los efectos farmacodinámicos del Remifentanilo. Este ajuste de dosis abarca todas las fases de la anestesia incluyendo la inducción, el mantenimiento y la analgesia posoperatoria inmediata.

Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor sensibilidad al Remifentanilo, su administración por TCI requiere que la concentración objetivo inicial sea de 1,5 a 4 ng/ml, con titulación posterior según la respuesta individual del paciente.
**Anestesia durante cirugía cardíaca**: No se requiere disminuir la dosis inicial.
**Cuidados intensivos**: No se requiere disminuir la dosis inicial.

**Pacientes obesos**

En la infusión controlada manualmente de los pacientes obesos se recomienda reducir la dosis de Remifentanilo y calcularla con base en el peso corporal ideal, ya que la depuración y el volumen de distribución del Remifentanilo se correlacionan mejor con el peso corporal ideal que con el peso corporal real.

Es probable que con el cálculo de la masa corporal magra (MCM) del modelo Minto, se subestime la MCM en mujeres con índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m2 y en hombres con IMC superior a 40 kg/m2. Para evitar la subdosificación de estos pacientes, debe ajustarse cuidadosamente el Remifentanilo TCI a la respuesta individual.

**Insuficiencia renal**

Con base en las investigaciones realizadas hasta la fecha, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal incluyendo a los pacientes en cuidados intensivos; sin embargo, estos pacientes presentan menor depuración del metabolito ácido carboxílico.

**Insuficiencia hepática**

El perfil farmacocinético del Remifentanilo no cambia en esta población de pacientes y por consiguiente no es necesario ajustar la dosis inicial en comparación con la utilizada en adultos sanos. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del Remifentanilo. Estos pacientes deben ser monitorizados de cerca y la dosis de Remifentanilo titulada según las necesidades individuales.

**Neurocirugía**

No se requieren recomendaciones especiales de dosis de acuerdo con la experiencia clínica limitada en pacientes sometidos a neurocirugía.

**Pacientes ASA III/ IV**

**Anestesia general**: Los efectos hemodinámicos de los opioides potentes pueden ser más pronunciados en los pacientes ASA III/IV. Remifentanilo se debe administrar con precaución en esta población, se recomienda reducir la dosis inicial y luego titular según el efecto. No hay datos suficientes para dar recomendaciones de dosificación en niños. En pacientes ASA III o IV por TCI debe utilizarse una concentración objetivo inicial más baja de 1,5 a 4 ng/ml y luego titularse según la respuesta.

**Anestesia cardíaca**: No se requiere disminuir la dosis inicial.
Pautas de velocidad de infusión del Remifentanilo para la infusión controlada manualmente.

Tabla 7. Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/kg/h)

| **Velocidad de liberación del fármaco (microgramos/kg/min)** | **Velocidad de perfusión (ml/kg/h) para soluciones con concentraciones de** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **20 µg/ml 1 mg/50 ml** | **25 µg/ml 1 mg/40 ml** | **50 µg/ml 1 mg/20 ml** | **250 µg/ml 10 mg/40 ml** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,0125 | 0,038 | 0,03 | 0,015 | No recomendada |
| 0,025 | 0,075 | 0,06 | 0,03 | No recomendada |
| 0,05 | 0,15 | 0,12 | 0,06 | 0,012 |
| 0,075 | 0,23 | 0,18 | 0,09 | 0,018 |
| 0,1 | 0,3 | 0,24 | 0,12 | 0,024 |
| 0,15 | 0,45 | 0,36 | 0,18 | 0,036 |
| 0,2 | 0,6 | 0,48 | 0,24 | 0,048 |
| 0,25 | 0,75 | 0,6 | 0,3 | 0,06 |
| 0,5 | 1,5 | 1,2 | 0,6 | 0,12 |
| 0,75 | 2,25 | 1,8 | 0,9 | 0,18 |
| 1,0 | 3,0 | 2,4 | 1,2 | 0,24 |
| 1,25 | 3,75 | 3,0 | 1,5 | 0,3 |
| 1,5 | 4,5 | 3,6 | 1,8 | 0,36 |
| 1,75 | 5,25 | 4,2 | 2,1 | 0,42 |
| 2,0 | 6,0 | 4,8 | 2,4 | 0,48 |

Tabla 8. Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 20 µg /ml

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

Tabla 9. Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 25 µg /ml

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

Tabla 10. Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 50 µg /ml

| Velocidad de perfusión (µg/kg/min) | Peso del paciente (kg) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 0,025 | 0,9 | 1,2 | 1,5 | 1,8 | 2,1 | 2,4 | 2,7 | 3,0 |
| 0,05 | 1,8 | 2,4 | 3,0 | 3,6 | 4,2 | 4,8 | 5,4 | 6,0 |
| 0,075 | 2,7 | 3,6 | 4,5 | 5,4 | 6,3 | 7,2 | 8,1 | 9,0 |
| 0,1 | 3,6 | 4,8 | 6,0 | 7,2 | 8,4 | 9,6 | 10,8 | 12,0 |
| 0,15 | 5,4 | 7,2 | 9,0 | 10,8 | 12,6 | 14,4 | 16,2 | 18,0 |
| 0,2 | 7,2 | 9,6 | 12,0 | 14,4 | 16,8 | 19,2 | 21,6 | 24,0 |
| 0,25 | 9,0 | 12,0 | 15,0 | 18,0 | 21,0 | 24,0 | 27,0 | 30,0 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0,5 | 18,0 | 24,0 | 30,0 | 36,0 | 42,0 | 48,0 | 54,0 | 60,0 |
| 0,75 | 27,0 | 36,0 | 45,0 | 54,0 | 63,0 | 72,0 | 81,0 | 90,0 |
| 1,0 | 36,0 | 48,0 | 60,0 | 72,0 | 84,0 | 96,0 | 108,0 | 120,0 |
| 1,25 | 45,0 | 60,0 | 75,0 | 90,0 | 105,0 | 120,0 | 135,0 | 150,0 |
| 1,5 | 54,0 | 72,0 | 90,0 | 108,0 | 126,0 | 144,0 | 162,0 | 180,0 |
| 1,75 | 63,0 | 84,0 | 105,0 | 126,0 | 147,0 | 168,0 | 189,0 | 210,0 |
| 2,0 | 72,0 | 96,0 | 120,0 | 144,0 | 168,0 | 192,0 | 216,0 | 240,0 |

Tabla 11. Velocidades de infusión de Remifentanilo (ml/h) para una solución de 250 µg /ml

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

**Contraindicaciones[2]**

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros análogos de fentanilo o a alguno de los excipientes.
- En la composición de remifentanilo hay glicina, por lo que está contraindicada la administración mediante inyección epidural e intratecal.
- Está contraindicada la utilización de remifentanilo como único medicamento para la inducción en anestesia.

**Advertencias y Precauciones[1,2]**

El Remifentanilo debe ser administrado exclusivamente en un entorno totalmente equipado para el seguimiento y el apoyo de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas especialmente capacitadas en el uso de medicamentos anestésicos y el reconocimiento y el manejo de los posibles efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluida la reanimación cardíaca y respiratoria. Esta formación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea permeable y ventilación asistida.

Debido a que los pacientes ventilados mecánicamente en cuidados intensivos no fueron evaluados después de los tres días, no hay evidencia de la seguridad y eficacia de un tratamiento más prolongado. Por tanto, no se recomienda el uso prolongado en los pacientes de cuidados intensivos.

Rápido inicio de acción/ transición a la analgesia alternativa Debido al rápido inicio de acción del Remifentanilo, los pacientes pueden salir rápidamente de la anestesia sin actividad residual opioide entre los 5 y los 10 minutos posteriores a la interrupción del Remifentanilo. Después de su administración, se debe prestar atención al potencial desarrollo de tolerancia e hiperalgesia por ser un agonista opioide µ. Por tanto, antes de suspender el Remifentanilo, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con la suficiente antelación, para permitir que los efectos terapéuticos de estos agentes se instauren, evitar la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos concomitantes

En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos donde se anticipa dolor posoperatorio, los analgésicos deben administrarse antes de la suspensión del Remifentanilo. Se

debe esperar el tiempo suficiente para que el analgésico de acción más prolongada alcance su máximo efecto. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención posoperatoria. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se administren otros agentes opioides, como parte del régimen de transición hacia la analgesia alternativa. El beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada debe ser siempre ponderado con el riesgo potencial de depresión respiratoria de estos agentes.

**Interrupción del tratamiento**

Los síntomas después de retirar el Remifentanilo tales como taquicardia, hipertensión y agitación se han informado con poca frecuencia después de la interrupción súbita, particularmente después de la administración prolongada mayor a 3 días. La reintroducción y la disminución de la infusión han sido beneficiosas en los casos reportados. No se recomienda el uso de Remifentanilo B. Braun en los pacientes con asistencia respiratoria mecánica en cuidados intensivos y para tratamientos de duración superior a 3 días.

**Rigidez muscular - prevención y manejo**

Puede ocurrir rigidez muscular con las dosis recomendadas. Al igual que otros opioides, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por esto las inyecciones en bolo se deben administrar mínimo durante 30 segundos. La rigidez muscular inducida por Remifentanilo debe ser tratada en el contexto de la condición clínica del paciente y con las medidas de apoyo apropiadas incluyendo el soporte ventilatorio.

La rigidez muscular excesiva que ocurre durante la inducción de la anestesia debe ser tratada administrando un bloqueador neuromuscular y/o agentes hipnóticos adicionales. La rigidez muscular por el uso del Remifentanilo como analgésico, se puede tratar al detener o disminuir la velocidad de administración del Remifentanilo.

La rigidez muscular se resuelve en cuestión de minutos después de suspender la infusión del Remifentanilo. Alternativamente se puede administrar un antagonista opioide μ; sin embargo, esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del Remifentanilo.

**Depresión respiratoria - medidas de prevención y tratamiento**

Al igual que todos los opioides potentes, la analgesia profunda se acompaña de depresión respiratoria marcada. Por lo tanto, el Remifentanilo sólo debe utilizarse en áreas donde estén disponibles instalaciones para el control y el tratamiento de la depresión respiratoria. Debe tenerse especial cuidado en pacientes con función pulmonar deteriorada y con insuficiencia hepática grave. Estos pacientes pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del Remifentanilo, deben ser monitorizados de cerca y la dosis de Remifentanilo debe titularse según las necesidades de cada paciente.

La aparición de depresión respiratoria debe ser manejada de forma apropiada disminuyendo la velocidad de infusión en un 50% o interrumpiendo temporalmente la infusión. A diferencia de otros análogos del Fentanilo, el Remifentanilo no ha demostrado causar la depresión respiratoria recurrente, incluso después de la administración prolongada. Sin embargo en presencia de factores de confusión como la administración accidental de dosis en bolo y la administración concomitante de opioides de acción prolongada, se ha reportado depresión respiratoria 50 minutos después de interrumpir la infusión. Considerando que muchos factores pueden afectar la recuperación posoperatoria, es importante asegurar que el paciente alcance una conciencia plena y ventilación espontánea adecuada antes de que sea dado de alta del área de recuperación.

**Efectos cardiovasculares**

La hipotensión y la bradicardia pueden dar lugar a asistolia y paro cardíaco, se pueden tratar disminuyendo la velocidad de infusión del Remifentanilo, la dosis de los anestésicos simultáneos o utilizando líquidos intravenosos, vasopresores o anticolinérgicos según corresponda.

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

**Administración accidental**

Una cantidad suficiente de Remifentanilo puede estar presente en el espacio muerto de la vía IV y/o cánula y causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular, si la línea se lava con líquidos por vía intravenosa u otros medicamentos. Esto puede evitarse administrando Remifentanilo a través de una vía intravenosa de flujo rápido o de una vía IV especial que sea removida al suspender el Remifentanilo.

**Recién nacidos y lactantes**
Hasta el momento es insuficientes la información de uso del Remifentanilo en neonatos y lactantes menores de 1 año.

**Uso indebido del medicamento**
Al igual que otros opioides, el Remifentanilo puede producir dependencia.
El uso de opioides a largo plazo puede causar insuficiencia suprarrenal.
Por el uso crónico de opioides se ha observado disminución reversible de los niveles de hormonas sexuales y se puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

**Síndrome serotoninérgico**
Se recomienda tener precaución al administrar conjuntamente Remifentanilo con medicamentos que alteran el sistema de neurotransmisión serotoninérgica.
Se puede presentar el síndrome serotoninérgico potencialmente fatal por el uso concomitante del Remifentanilo a las dosis recomendadas y de los medicamentos serotoninérgicos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanes, antagonistas del receptor 5-HT3, medicamentos que alteran el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (ej.: mirtazapina, trazodona, tramadol) y medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO),
El síndrome serotoninérgico puede incluir alteraciones del estado mental (ej.: agitación, alucinaciones, coma); inestabilidad autonómica (ej.: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia); anomalías neuromusculares (ej.: hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (ej.: nausea, vómito, diarrea).
Si hay indicios de síndrome serotoninérgico es necesario considerar la interrupción rápida del Remifentanilo.

**Advertencias:**
- Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.
- El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.
- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la líbido, impotencia o infertilidad.

Administrar únicamente en un centro bien equipado para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, por personas específicamente formadas en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y manejo de las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, incluyendo la reanimación respiratoria, cardiaca, la instauración y mantenimiento de la vía aérea y ventilación asistida.
No se recomienda su utilización en pacientes con ventilación mecánica ingresados en UCI en tratamientos de duración superior a tres días.
Su actividad se neutraliza rápidamente. La actividad opioide finaliza a los 5-10 minutos después de interrumpir su administración. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se anticipa la existencia de dolor postoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de remifentanilo.
Cuando se utilice en UCI, se debe tener en cuenta la posibilidad de que aparezca tolerancia, hiperalgesia y cambios hemodinámicos asociados. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de duración de acción más prolongada.

| | |
|---|---|
| | Cuando se administren otros agentes opioides como parte del régimen de transición a la analgesia alternativa, se deberá evaluar el beneficio de aportar una analgesia adecuada postoperatoria frente al potencial riesgo de depresión respiratoria debida a estos fármacos. Efectos comunes postoperatorios asociados con la salida de la anestesia general, tales como escalofríos, agitación, taquicardia, hipertensión, pueden ocurrir antes/después de la descontinuación de remifentanilo. Con poca frecuencia se presentan síntomas como: taquicardia, hipertensión y agitación. Cuando se han identificado, la reintroducción y la disminución de la perfusión ha sido beneficiosa.<br>Puede aparecer rigidez muscular a veces grave, influenciada por la dosis y velocidad de administración. La excesiva rigidez muscular que aparece durante la inducción de la anestesia deberá tratarse administrando un fármaco bloqueante neuromuscular y/o hipnóticos adicionales, o se puede tratar interrumpiendo o disminuyendo la velocidad de administración.<br>Sólo se utilizará remifentanilo en áreas provistas de instalaciones para el seguimiento y tratamiento de la depresión respiratoria. Prestar atención especial en pacientes con disfunción respiratoria. La aparición de una depresión respiratoria se tratará disminuyendo hasta un 50% de la velocidad de perfusión o interrumpiendo temporalmente la perfusión.<br>Es importante asegurarse de que se alcance un estado de consciencia total y una ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente salga del área de recuperación.<br>Efectos cardiovasculares (hipotensión y bradicardia) pueden reducirse enlenteciendo la velocidad de perfusión de remifentanilo o las dosis de anestésicos administrados concurrentemente, o mediante administración por vía intravenosa de fluidos, fármacos vasopresores o anticolinérgicos. Los pacientes debilitados, con hipovolemia, hipotensos y ancianos pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares.<br>No hay datos disponibles acerca del uso en recién nacidos/niños con menos de 1 año de edad.<br>El abuso del fármaco puede producir dependencia.<br>Este medicamento contiene un principio activo que puede establecer un resultado positivo en el control del dopaje en deportistas. |
| **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción$_1$** | El Remifentanilo no es metabolizado por la colinesterasa plasmática, por lo tanto, no se prevén interacciones con los fármacos metabolizados por esta enzima.<br>**Fármacos depresores del SNC:** Al igual que otros opioides, el Remifentanilo administrado por infusión manual o por TCI disminuye la cantidad o dosis requerida de los anestésicos inhalados, IV y de las benzodiazepinas para anestesia. Los pacientes pueden experimentar mayor incidencia de los efectos adversos asociados a los fármacos concomitantes, depresores del SNC si no se reduce su dosis.<br>**Otros opioides**: Es muy limitada la información de interacciones farmacológicas con otros opioides y su relación con la anestesia.<br>**Medicamentos cardiodepresores, bloqueadores beta y de los canales de calcio**: Los efectos cardiovasculares del Remifentanilo (hipotensión y bradicardia) se pueden exacerbar en los pacientes que reciben concomitantemente fármacos depresores cardíacos como los beta-bloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio. |

| | |
|---|---|
| **Embarazo, fertilidad y lactancia[1]** | **Embarazo**<br>No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Remifentanilo solamente debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.<br><br>**Trabajo de parto y alumbramiento**<br>No hay datos suficientes para recomendar el uso de Remifentanilo durante el parto y la cesárea. El Remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos del Fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.<br><br>**Lactancia materna**<br>Se desconoce si el Remifentanilo se excreta en la leche humana. Los análogos del Fentanilo se excretan en la leche humana y después de administrar Remifentanilo en ratas se encontró material relacionado con el Remifentanilo en la leche de rata. Por lo anterior se debe advertir a las mujeres que amamantan interrumpir la lactancia durante las 24 horas posteriores a la administración del Remifentanilo. |
| **Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[1]** | El Remifentanilo tiene un efecto significativo en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. El médico debe decidir cuándo se reanudan estas actividades.<br><br>Si después de la aplicación de Remifentanilo está prevista el alta temprana, se debe advertir al paciente de no conducir automóviles ni utilizar maquinaria luego del tratamiento con agentes anestésicos. Es aconsejable que el paciente esté acompañado al regresar a casa y que evite el consumo de alcohol. |
| **Reacciones adversas[1]** | Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el Remifentanilo son extensión de la actividad agonista opioide μ. Estas reacciones adversas se resuelven en minutos luego de la interrupción o por disminución de la velocidad de administración del Remifentanilo.<br><br>Las siguientes frecuencias se utilizan para clasificar la aparición de reacciones adversas:<br><br>Muy frecuente ≥ 1/10<br>Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10<br>Poco frecuente ≥ 1/1.000 a < 1/100<br>Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000<br>Muy rara < 1/10.000 Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)<br><br>La incidencia se enumera enseguida por la clasificación de órganos y sistemas:<br><br>Trastornos del sistema inmune Rara: se han informado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, en los pacientes que recibieron Remifentanilo con uno o más agentes anestésicos.<br><br>**Trastornos psiquiátricos**<br>**Desconocida:** dependencia al medicamento<br><br>**Trastornos del sistema nervioso**<br>**Muy frecuente:** rigidez musculoesquelética<br>**Rara:** sedación (durante el despertar después de la anestesia general)<br>**Desconocida:** convulsiones |

| | |
|---|---|
| | **Trastornos cardíacos**<br>**Frecuente:** bradicardia<br>**Rara:** asistolia/paro cardíaco con bradicardia previa en los pacientes tratados con Remifentanilo en combinación con otros anestésicos Desconocida: bloqueo auriculoventricular<br><br>**Trastornos vasculares**<br>**Muy frecuente:** hipotensión<br>**Frecuente:** hipertensión posoperatoria<br><br>**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**<br>**Frecuente:** depresión respiratoria aguda, apnea<br>**Poco frecuente:** hipoxia<br><br>**Trastornos gastrointestinales**<br>**Muy frecuente**: náuseas, vómitos<br>**Poco frecuente:** estreñimiento<br><br>**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**<br>**Frecuente:** prurito<br><br>**Trastornos generales y en el sitio de administración**<br>**Frecuente:** escalofríos posoperatorios<br>**Poco frecuente:** dolor posoperatorio<br>**Desconocida:** tolerancia al medicamento<br><br>**Interrupción del tratamiento**<br>Los síntomas después de retirar el Remifentanilo tales como taquicardia, hipertensión y agitación se han informado con poca frecuencia después de la interrupción súbita, particularmente después de la administración prolongada mayor a 3 días.<br><br>**Reporte de reacciones adversas**<br>Se invita a los profesionales de la salud a reportar cualquier reacción adversa asociada al medicamento. Esto permite hacer seguimiento continuo del balance beneficio/ riesgo. |
| **Sobredosis[1]** | **Síntomas**<br><br>Al igual que con todos los analgésicos opioides potentes, la sobredosis se manifiesta por extensión de los efectos farmacológicamente previsibles del Remifentanilo. Debido a que la duración de acción es muy corta, el potencial de efectos nocivos por sobredosis se limita al período de tiempo inmediato después de la administración del medicamento. La respuesta a la interrupción del medicamento es rápida y se restablecen los valores basales en un plazo de diez minutos.<br><br>**Tratamiento**<br><br>En caso de sobredosis o sospecha de sobredosis, se deben tomar las siguientes medidas: suspender la administración del Remifentanilo, mantener la vía aérea permeable, iniciar la ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener la función cardiovascular adecuada. Si la depresión respiratoria se asocia con rigidez muscular, se puede requerir un bloqueador neuromuscular para facilitar la respiración asistida o controlada. Pueden emplearse líquidos intravenosos y agentes vasopresores para el tratamiento de la hipotensión y otras medidas de apoyo. |

<table>
<tr><td></td><td>La administración intravenosa de un antagonista opioide como la Naloxona se puede utilizar como antídoto específico adicional al soporte ventilatorio para tratar la depresión respiratoria grave y la rigidez muscular. Es poco probable que la duración de la depresión respiratoria por sobredosis con Remifentanilo exceda la duración del efecto del antagonista opioide.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Propiedades Farmacológicas</td></tr>
<tr><td>Propiedades Farmacodinámicas<sub>1</sub></td><td>
Remifentanilo es un agonista μ-opioide selectivo de inicio rápido y duración de acción muy corta. La actividad opioide μ del Remifentanilo, se contrarresta con antagonistas narcóticos como la naloxona.<br><br>
Los ensayos de histamina en pacientes y voluntarios sanos no evidenciaron elevación en los niveles de histamina después de la administración de Remifentanilo en dosis en bolo hasta 30 μg/ kg.<br><br>
Recién nacidos y lactantes (menores de 1 año)<br><br>
En un estudio aleatorio (proporción 2: 1 de remifentanilo: halotano), abierto, en grupos paralelos, multicéntrico en 60 niños pequeños y neonatos ≤ 8 semanas de edad (5,5 semanas promedio) con estado físico ASA I-II que se sometieron a una piloromiotomía, la eficacia y seguridad del remifentanilo (administrado como una infusión continua inicial de 0.4 μg/kg/min más dosis suplementarias o cambios en la tasa de infusión según sea necesario) se comparó con la del Halotano (administrado al 0,4% con incrementos adicionales según sea necesario). El mantenimiento de la anestesia se alcanzó con la administración adicional de óxido nitroso (N2O) 70% y oxígeno 30%. Los tiempos de recuperación fueron superiores en el grupo de remifentanilo en comparación con el grupo de halotano (no significativos). El uso para anestesia intravenosa total (TIVA) en cirugía pediátrica de niños desde los 6 meses hasta los 16 años de edad, fue comparado con la anestesia por inhalación. Se comparó TIVA de 6 meses a 16 años con remifentanilo con anestesia por inhalación en tres estudios aleatorizados abiertos. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:
<table>
<tr><th>Intervención quirúrgica</th><th>Edad (a), (N)</th><th>Condición del estudio (mantenimiento)</th><th>Extubación (min)<br>(media (DE))</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Cirugía abdominal baja / urológica</td><td rowspan="2">0,5-16 (120)</td><td>TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanilo (0,125 – 1,0 microgramos/kg/min)</td><td>11,8 (4,2)</td></tr>
<tr><td>Anestesia por inhalación: sevoflurano (1,0 - 1,5 MAC) y remifentanilo (0,125 - 1,0 microgramos/kg/min)</td><td>15,0 (5,6)<br>(p<0,05)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Cirugía otorrino-laringológica</td><td rowspan="2">4-11<br>(50)</td><td>TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanilo (0,5 microgramos/kg/min)</td><td>11 (3,7)</td></tr>
<tr><td>Anestesia por inhalación: desflurano (1,3 MAC) y mezcla $N_2O$</td><td>9,4 (2,9)<br>No significativa</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Cirugía general y otorrino-laringológica</td><td>2-12 (153)</td><td>TIVA: remifentanilo (0,2 - 0,5 microgramos/kg/min) + propofol (100 - 200 microgramos/kg/min)</td><td rowspan="2">Tiempos de extubación comparables (basado en un número limitado de casos)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Anestesia por inhalación: sevoflurano (1 - 1,5 MAC) + mezcla $N_2O$</td></tr>
</table>
<br>En el estudio de cirugía abdominal/ urológica inferior que comparaba el remifentanilo/propofol con remifentanilo/sevoflurano, la hipotensión fue significativamente más frecuente con remifentanilo/sevoflurano y la bradicardia con remifentanilo/propofol. En el estudio en cirugía ENT que comparo remifentanilo/Propofol con desflurano/óxido nitroso, la frecuencia cardíaca fue significativamente mayor en los sujetos que recibieron desflurano/óxido nitroso en comparación con los que recibieron remifentanilo/propofol y los valores basales.</td></tr>
<tr><td>Propiedades farmacocinéticas[1]</td><td>Después de administrar las dosis recomendadas del Remifentanilo, la vida media biológica efectiva es de 3 a 10 minutos.<br><br>La depuración promedio del Remifentanilo en adultos sanos jóvenes es de 40 ml/min/Kg, el volumen central de distribución es 100 ml/ Kg y el volumen de distribución en el estado estacionario es de 350 ml/Kg.<br><br>Las concentraciones sanguíneas de Remifentanilo son proporcionales al rango de las dosis recomendadas. Por cada incremento de 0.1 µg/kg/min en la velocidad de infusión intravenosa, la concentración sanguínea aumenta hasta 2,5 ng/mL.<br><br>Aproximadamente el 70% del Remifentanilo se une a las proteínas plasmáticas.<br><br>Metabolismo<br>El Remifentanilo es un opioide metabolizado por esterasa que es susceptible al metabolismo de esterasas tisulares y sanguíneas no específicas. El metabolito resultante es un ácido carboxílico prácticamente inactivo (1/4600 de la potencia).<br><br>Anestesia Cardíaca<br>La depuración del Remifentanilo disminuye un 20% aproximadamente durante el bypass cardiopulmonar hipotérmico (28°C). La depuración disminuye un 3% por cada grado centígrado de reducción en la temperatura corporal.<br><br>Insuficiencia Renal<br><br>La recuperación rápida de la sedación y analgesia obtenida con el Remifentanilo no se ve alterada por el estado renal.<br><br>La farmacocinética del Remifentanilo no cambia significativamente en los pacientes con insuficiencia renal incluso después de 3 días de administración en la unidad de cuidados intensivos.<br><br>La depuración del metabolito de ácido carboxílico disminuye en los pacientes con insuficiencia renal. Se espera que la concentración del metabolito ácido carboxílico alcance 100 veces el nivel del Remifentanilo en el estado estacionario en los pacientes con insuficiencia renal moderada/ severa en cuidados intensivos. Los datos clínicos demuestran que la acumulación del metabolito no tiene efectos clínicos µ opioides incluso después de administrar infusiones de Remifentanilo durante 3 días.</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | Hasta ahora no hay información de la seguridad y farmacocinética de los metabolitos después de los 3 días de administración del Remifentanilo.<br>No hay evidencia de que el Remifentanilo sea extraído durante la terapia de reemplazo renal. Durante la hemodiálisis se extrae del 25 al 35% del metabolito ácido carboxílico. En los pacientes con anuria la vida media del metabolito aumenta a 30 horas.<br><br>**Insuficiencia Hepática**<br><br>La farmacocinética del Remifentanilo no se altera en los pacientes con insuficiencia hepática que esperan trasplante de hígado ni durante la cirugía de trasplante. Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios, por lo que deben ser monitorizados de cerca y la dosis de Remifentanilo debe ser titulada según los requerimientos del paciente. |
| **Datos Preclínicos de Seguridad$_3$** | Remifentanilo, al igual que otros análogos de fentanilo, produce incrementos en la duración del potencial de acción (DPA) de las fibras de Purkinje aisladas de perro. No se produjo ningún efecto a una concentración de 0,1 micromolar (38 ng/ml). Sí se observaron efectos a una concentración de 1 micromolar (377 ng/ml), siendo estadísticamente significativos a una concentración de 10 micromolar (3770 ng/ml). Estas concentraciones son 12 y 119 veces, respectivamente, las concentraciones libres más probables (es decir 3 y 36 veces, respectivamente, las concentraciones sanguíneas más probables) tras la administración de la máxima dosis terapéutica recomendada.<br><br>**Toxicidad aguda**<br>Se observaron los signos esperados de una intoxicación μ-opiode en ratones, ratas y perros no ventilados, cuando se administraron grandes dosis únicas por vía intravenosa en bolo. En estos estudios, los animales de la especie más sensible, la rata macho, sobrevivieron tras la administración de 5 mg/kg. Las microhemorragias cerebrales inducidas por hipoxia en perros fueron reversibles en los 14 días siguientes a la finalización de la administración.<br><br>**Toxicidad con dosis repetidas**<br>La administración de dosis en bolo de remifentanilo a perros y ratas no ventilados causó depresión respiratoria en todos los grupos tratados y microhemorragias cerebrales reversibles en los perros. Investigaciones posteriores demostraron que las microhemorragias eran consecuencia de una hipoxia y que no eran específicas de remifentanilo. No se observaron microhemorragias cerebrales en los estudios realizados con perros y ratas no ventilados a los que se administró el fármaco mediante perfusión porque estos estudios fueron llevados a cabo con dosis que no causaron depresión respiratoria grave. Se deduce de los estudios preclínicos que la depresión respiratoria y secuelas asociadas son la causa más probable de aparición de acontecimientos adversos potencialmente graves en humanos.<br>La administración a perros, por vía intratecal, de la formulación sólo con glicina (esto es, sin remifentanilo) causó agitación, dolor y disfunción e incoordinación de los miembros posteriores. Se considera que estos efectos son secundarios a la administración del excipiente glicina. Debido a las mejores propiedades tamponantes de la sangre, a la más rápida dilución y a la baja concentración de glicina de la formulación de Remifentanilo, este hallazgo carece de relevancia clínica en cuanto a la administración de Remifentanilo por vía intravenosa.<br><br>**Estudios de toxicidad de la reproducción**<br>Remifentanilo redujo la fertilidad en ratas macho tras la administración de inyecciones diarias durante al menos 70 días. No se demostró la existencia de una dosis sin efecto. La fertilidad de las ratas hembra no se vio afectada. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos. |

| | |
|---|---|
| | La administración de remifentanilo a ratas a lo largo del último período de gestación y de la lactancia no afectó significativamente la supervivencia, desarrollo o capacidad reproductora de la generación $F_1$.<br><br>**Genotoxicidad**<br>Los resultados de la realización de una serie de pruebas de genotoxicidad in vitro e in vivo con remifentanilo no fueron positivos, salvo en el caso del ensayo in vitro de la timidina kinasa de linfoma de ratón cuyo resultado dio positivo con activación metabólica. Como los resultados del ensayo de linfoma de ratón no pudieron confirmarse en más pruebas in vitro e in vivo, se considera que el tratamiento con remifentanilo no plantea un riesgo de genotoxicidad para los pacientes.<br><br>**Carcinogenicidad**<br>No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. |
| **Datos Farmacéuticos** | |
| **Lista de excipientes** | Glicina<br>Povidona K17<br>Hidróxido de Sodio / Ácido Clorhídrico<br>Agua para inyección |
| **Incompatibilidades$_1$** | El Remifentanilo no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección modo de uso.<br><br>No se debe incorporar en la inyección de Lactato de Ringer ni en la de Glucosa 50mg/ml (5%) con Lactato de Ringer. Tampoco se debe mezclar con Propofol. La compatibilidad cuando se administra en un catéter intravenoso se describe en la sección modo de uso.<br><br>No se recomienda administrar el Remifentanilo en la misma línea intravenosa con plasma/ suero/ sangre porque las esterasas inespecíficas de los productos derivados de la sangre pueden provocar la hidrólisis del Remifentanilo a su metabolito inactivo.<br><br>El Remifentanilo no se debe mezclar con otros medicamentos antes de su administración. |
| **Período de validez** | 24 meses |
| **Precauciones especiales de conservación** | Almacenar a temperaturas inferiores a 30°c en su material de envase y empaque original |
| **Modo de preparación** | **Reconstitución:** Añadir al vial 2mL de Agua Estéril para inyección.<br>**Dilución:** Tras la reconstitución, diluirlo con 100mL de Agua Estéril para inyección, Cloruro de Sodio 0,9% ó Dextrosa al 5%. Las soluciones son estables hasta por 24 horas a temperatura inferior a 30°C. |
| **Naturaleza y contenido del envase** | Vial de vidrio incoloro tipo I, tapón de bromobutilo gris y agrafe de aluminio |
| **Fecha de revisión de la monografía** | 16.04.2020 |

| | |
|---|---|
| **Referencias Bibliográficas** | 1. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 24. Sesión ordinaria – Presencial. 27 y 30 de septiembre de 2019. Numeral 3.1.9.6. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1192610/Acta-No-24-de-2019-SEM.pdf<br>2. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comunicado 3000-1070-18. Grupo de farmacovigilancia. Los analgésicos opioides se emplean como agentes para tratar el dolor agudo severo. Disponible en https://www.invima.gov.co/documents/20143/851959/INFORME_DE_SEGURIDAD_OPIOIDES.pdf/a413e3c1-4112-9efd-0bdc-d9e2aed0f0eb<br>3. Ficha Técnica. Ultiva 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas del centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61489/FT_61489.pdf |

**Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.**

| Fecha | Versión | Tipo de Cambio | Responsable | Descripción |
|---|---|---|---|---|
| 16.04.2020 | 2 | Aprobación | **Luz Adriana Aristizábal, M.D** | Aprobación |
| 16.04.2020 | 2 | Modificación | **Katalina Rodríguez** | Actualización información bibliográfica de acuerdo con auto INVIMA # 2020003858 (anexo 2) |
| 16.04.2020 | 1 | Aprobación | **Luz Adriana Aristizábal, M.D** | Aprobación |
| 16.04.2020 | 1 | Creación | **Katalina Rodríguez** | Elaboración IPP de acuerdo con requerimientos agencias regulatorias |