FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Remifentanilo SALA 1 mg polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión EFG
Remifentanilo SALA 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión EFG
Remifentanilo SALA 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial de 1 mg: cada vial contiene 1 mg de remifentanilo (en forma de hidrocloruro)
Vial de 2 mg: cada vial contiene 2 mg de remifentanilo (en forma de hidrocloruro)
Vial de 5 mg: cada vial contiene 5 mg de remifentanilo (en forma de hidrocloruro)
Tras la reconstitución, la solución contiene 1 mg/ml de remifentanilo (en forma de hidrocloruro), si se prepara siguiendo las recomendaciones (ver sección 6.6.).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión.
Polvo de color blanco a blanquecino.
pH de la solución reconstituida: de 2,5 a 3,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Remifentanilo Sala se administrará únicamente en un centro bien equipado para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular y por personas con formación específica en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y manejo de las reacciones adversas esperadas de los opiáceos potentes, incluyendo la reanimación respiratoria y cardiaca. Tal formación debe incluir la instauración y mantenimiento de una vía aérea y de ventilación asistida.

La perfusión continua de remifentanilo se practicará mediante un dispositivo de perfusión calibrado al interior de una vía de administración intravenosa rápida o por una vía para administración intravenosa al efecto.
Esta vía de administración en perfusión deberá conectarse con o estar cerca de la cánula venosa, así como cebarse, para minimizar el potencial espacio muerto (ver sección 6.6 para información adicional, incluyendo tablas con ejemplos de velocidades de perfusión según peso corporal para ayudar a titular remifentanilo según las necesidades anestésicas del paciente).

Remifentanilo también puede administrarse mediante perfusión controlada en función de una concentración plasmática objetivo (target-controlled infusion - TCI) mediante un dispositivo de perfusión autorizado que

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

incorpore el modelo farmacocinético Minto con covarianzas en función de la edad y de la masa corporal no grasa.

Se cuidará de que no haya una obstrucción o desconexión de las vías de administración en perfusión y de limpiarlas adecuadamente para eliminar la cantidad residual de remifentanilo que quedara tras la utilización (ver sección 4.4).

Forma de administración

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

Dilución
Remifentanilo Sala puede diluirse de nuevo después de su reconstitución (ver sección 6.3 y 6.6 para las condiciones de conservación del producto reconstituido/diluido y para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de su administración).

En el caso de perfusiones controladas manualmente se recomienda diluir Remifentanilo Sala hasta obtener concentraciones de 20 a 250 microgramos/ml (50 microgramos/ml es la dilución recomendada para adultos y de 20 a 25 microgramos/ml para pacientes pediátricos de más de un año de edad).

La dilución de Remifentanilo Sala recomendada en el caso de TCI es de 20 a 50 microgramos/ml (ver sección 6.6. para información adicional, incluyendo tablas para ayudar a administrar remifentanilo según las necesidades anestésicas del paciente).

4.2.1 Anestesia General

La administración de Remifentanilo Sala debe individualizarse sobre la base de la respuesta del paciente. Recomendaciones específicas de dosificación en pacientes con cirugía cardiaca se describen en sección 4.2.2.

4.2.2.1 Adultos

Administración mediante perfusión controlada manualmente

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

Guía para la posología en adultos

INDICACIÓN	**INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)**	**PERFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)**	
		Velocidad inicial	**Intervalo**
Inducción de anestesia	1 (en no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	--
Mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados			
- Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
- Isoflurano (dosis inicial 0.5 CAM)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
- Propofol (dosis inicial 100 microgramos/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

A las dosis anteriormente recomendadas, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de hipnótico requerida para el mantenimiento de la anestesia. Por consiguiente, la administración de isoflurano y propofol se realizará tal como se recomendó anteriormente a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver Tratamiento concomitante).
No se dispone de datos sobre posología recomendada en el uso simultáneo de otros hipnóticos distintos a los indicados en la tabla con remifentanilo.

Inducción de la anestesia: Remifentanilo Sala deberá administrarse con la dosis estándar de un fármaco hipnótico tal como propofol, tiopental o isoflurano, para la inducción de la anestesia.
La incidencia de la rigidez muscular se verá reducida administrando remifentanilo después de un hipnótico.
Remifentanilo puede administrarse a una velocidad de perfusión de 0,5 a 1 microgramos/kg/min con o sin una inyección en bolo lento inicial de 1 microgramo/kg administrada en no menos de 30 segundos. Si se va a practicar una intubación endotraqueal cuando han transcurrido más de 8 a 10 minutos del comienzo de la perfusión de remifentanilo, no resulta entonces necesaria la inyección en bolo.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados: Tras la intubación endotraqueal, deberá reducirse la velocidad de perfusión de Remifentanilo Sala, de acuerdo con la técnica anestésica, tal como indica la tabla anterior.
Debido al rápido comienzo y corta duración de acción de remifentanilo, la velocidad de administración durante la anestesia puede graduarse hacia arriba, con incrementos del 25% al
100% o hacia abajo, con reducciones del 25% al 50%, cada 2 a 5 minutos hasta alcanzar el nivel deseado de respuesta en los receptores opioideos μ. Como respuesta a la anestesia superficial, pueden administrarse cada 2 a 5 minutos inyecciones complementarias en bolo lento.

Anestesia en pacientes con ventilación espontánea anestesiados con una vía aérea garantizada (por ejemplo, anestesia con máscara laríngea):
En pacientes con ventilación espontánea anestesiados con una vía aérea garantizada, es
probable que aparezca depresión respiratoria. Por lo tanto, se prestará una atención especial para ajustar la dosis en función de los requerimientos del paciente, pudiendo necesitarse ventilación de soporte.
La velocidad de perfusión inicial recomendada para la analgesia suplementaria en pacientes bajo anestesia con respiración espontánea es de 0,04 microgramos/kg/min ajustándola hasta alcanzar el efecto. Se han estudiado una serie de velocidades de perfusión desde 0,025 a 0,1 microgramos/kg/min.

No se recomienda la administración en bolo en pacientes bajo anestesia con respiración espontánea.

Remifentanilo no debe ser utilizado como analgésico en intervenciones en los que los pacientes permanecen conscientes o no reciben un soporte de la vía aérea durante la intervención.

Tratamiento concomitante: Remifentanilo disminuye las cantidades o dosis de fármacos anestésicos por inhalación, hipnóticos y benzodiazepinas requeridos en anestesia (ver sección
4.5).
Las dosis de los siguientes fármacos utilizados en anestesia: isoflurano, tiopentona, propofol y temazepam han sido reducidas hasta un 75% cuando se han utilizado concurrentemente con remifentanilo.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato: Debido a la muy rápida neutralización de acción de remifentanilo, en 5 a 10 minutos no habrá actividad opioidea residual alguna tras la interrupción de la administración. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se anticipa la existencia de dolor postoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de Remifentanilo Sala. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto máximo del analgésico de duración de acción más prolongada.
La elección del analgésico deberá ser la apropiada en función del procedimiento quirúrgico al que se sometió al paciente y del nivel de atención postoperatoria.

Se debe tener cuidado y evitar la administración accidental de Remifentanilo Sala que permanezca en líneas intravenosas y cánulas (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En el caso de que el efecto del analgésico de mayor duración de acción no se haya instaurado antes de finalizar la intervención quirúrgica, puede ser necesario continuar administrando remifentanilo para mantener la analgesia durante el periodo postoperatorio inmediato, hasta que el analgésico de duración más prolongada haya alcanzado su máximo efecto.

En la sección 4.2.3 se proporcionan instrucciones de uso a pacientes con ventilación mecánica en cuidados intensivos.
En pacientes con respiración espontánea, la velocidad de perfusión de remifentanilo deberá reducirse inicialmente a 0,1 microgramos/kg/min. La velocidad de perfusión puede, entonces, aumentar o disminuir en no más de 0,025 microgramos/kg/min cada 5 minutos, hasta equilibrar el nivel de analgesia y la frecuencia respiratoria del paciente. Remifentanilo Sala se utilizará solamente en un centro bien equipado para la supervisión y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular, bajo la estrecha supervisión de personas con formación específica en el reconocimiento y manejo de los efectos respiratorios de los opiáceos potentes.

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

Administración mediante TCI

Inducción y mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados: Remifentanilo Sala TCI debe utilizarse en asociación con agentes hipnóticos intravenosos o por inhalación durante la inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos con ventilación (Ver tabla de la sección Adultos en 4.2.1.1).
En asociación con estos agentes se puede alcanzar una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia y generalmente se puede realizar la operación quirúrgica con concentraciones de remifentanilo en sangre de 3 a 8 nanogramos/ml.
La titulación de remifentanilo debe realizarse en función de la respuesta individual de cada paciente.
En el caso de cirugía de zonas particularmente estimuladas se pueden necesitar concentraciones sanguíneas de hasta 15 nanogramos/ml.
El remifentanilo, administrado a las dosis indicadas anteriormente, reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico necesario para mantener la anestesia. Por lo tanto, se recomienda administrar las cantidades indicadas anteriormente de isoflurano y propofol para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver la tabla y la subsección de medicación concomitante en 4.2.1.1).

En la tabla 6 en la sección 6.6 se proporciona información sobre las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas con la perfusión controlada manualmente.
Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la administración de Remifentanilo Sala por TCI para la anestesia con ventilación espontánea.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato: Al final de la operación quirúrgica, cuando se para la perfusión por TCI o se reduce la concentración alcanzada, es probable que aparezca respiración espontánea en el intervalo de concentraciones de remifentanilo de entorno a 1a 2 nanogramos /ml. Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia postoperatoria con analgésicos de más larga duración antes del final de la operación quirúrgica (Ver las recomendaciones para la interrupción en el caso de administración por perfusión controlada manualmente en sección 4.2.1.1).

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la utilización de remifentanilo vía TCI para la analgesia post-operatoria.

4.2.1.2 Pacientes pediátricos (1 a 12 años)
No se ha estudiado en detalle la administración concomitante de remifentanilo con un agente anestésico intravenoso inductor de la anestesia y por tanto, no se recomienda su uso.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Cuando la inyección de Remifentanilo Sala sea en bolo, la administración deberá realizarse **en no menos de 30 segundos**.
El proceso quirúrgico no debiera comenzar hasta, al menos, 5 minutos después del inicio de la perfusión de Remifentanilo Sala, en el caso que no se administre simultáneamente una dosis en bolo.
Para la administración única de óxido nitroso (70%) con remifentanilo, las velocidades habituales de mantenimiento deberán estar entre 0,4 y 3 microgramos/kg/min, y aunque no ha sido específicamente estudiado, los datos en adultos sugieren que 0,4 microgramos/kg/min es una velocidad de inicio apropiada. Los pacientes pediátricos deben ser vigilados, ajustándose la dosis en función de la profundidad de la analgesia considerada apropiada para cada proceso quirúrgico.

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

Mantenimiento de la anestesia: Se recomiendan las siguientes dosis de remifentanilo para el mantenimiento de la anestesia:

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

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

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

Tratamiento concomitante: A las dosis recomendadas anteriormente, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de fármaco hipnótico necesaria para el mantenimiento de la anestesia. En consecuencia, isoflurano, halotano y sevoflurano debieran administrarse tal y como se recomienda en la tabla a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia. No se dispone de datos sobre el uso simultáneo de remifentanilo con otros agentes hipnóticos distintos a los indicados en la tabla, que permitan realizar recomendaciones posológicas (ver sección 4.2.1.1 Adultos - Tratamiento concomitante).

Recomendaciones para el manejo de pacientes en el periodo postoperatorio inmediato

Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de Remifentanilo Sala: Debido a la muy rápida neutralización de acción de remifentanilo, no quedará actividad opioidea residual en los 5-10 minutos siguientes a la interrupción de la administración. En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se anticipa la existencia de dolor postoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de interrumpir la administración de remifentanilo. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección, dosis y tiempo de administración del agente(s) deberán estar planeados con antelación y ajustados individualmente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

para que sean adecuados tanto para la intervención quirúrgica a la que se someterá el paciente como al nivel de cuidados postoperatorios previstos (ver sección 4.4).

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

Existe una experiencia limitada en ensayos clínicos con remifentanilo en recién nacidos y lactantes (niños menores de 1 año; ver sección 5.1). El perfil farmacocinético del remifentanilo en recién nacidos/lactantes (con menos de 1 año de edad) es comparable al observado en adultos tras las correspondientes correcciones en cuanto a diferencias de peso corporal (ver sección 5.2). Sin embargo, como no se dispone de datos clínicos suficientes, no se recomienda la administración de Remifentanilo Sala en este grupo de edad.

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

4.2.2 Anestesia Cardiaca

Administración mediante perfusión controlada manualmente

PAUTAS POSOLÓGICAS PARA ANESTESIA CARDÍACA

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

Periodo de inducción de la anestesia: Tras la administración del hipnótico para conseguir la pérdida de consciencia, Remifentanilo Sala debe administrarse con una velocidad de perfusión inicial de 1 microgramo/kg/min. En pacientes sometidos a cirugía cardiaca no se recomienda el uso de inyecciones en bolo de remifentanilo durante la inducción. La intubación endotraqueal no se debe producir hasta transcurridos, al menos, 5 minutos del inicio de la perfusión.

Periodo de mantenimiento de la anestesia: Tras la intubación endotraqueal se debe ajustar la velocidad de perfusión de remifentanilo de acuerdo con las necesidades del paciente. En caso necesario se pueden administrar también dosis suplementarias en bolo lento. A los pacientes cardíacos de alto riesgo, como los que presentan una pobre función ventricular o los que van a someterse a cirugía valvular, se les debe administrar una dosis en bolo máxima de
0,5 microgramos/kg. Estas recomendaciones posológicas son también aplicables durante anastomosis "bypass" cardiopulmonar hipotérmica (ver sección 5.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento concomitante: A las dosis anteriormente recomendadas, remifentanilo reduce de manera significativa la cantidad de fármaco hipnótico necesario para mantener la anestesia. Por tanto, isoflurano y propofol deben administrarse a las dosis anteriormente recomendadas a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia. No se dispone de datos para poder realizar recomendaciones posológicas acerca del uso simultáneo de remifentanilo y otros fármacos hipnóticos distintos a los indicados en la tabla (ver sección 4.2.1.1 Adultos - Tratamiento concomitante).

Recomendaciones para el manejo postoperatorio de los pacientes

Continuación de la administración de Remifentanilo Sala en el postoperatorio para conseguir analgesia previa a la extubación: Se recomienda que la perfusión de remifentanilo se mantenga a la velocidad intraoperatoria final durante la transferencia de los pacientes a la zona de cuidados postoperatorios. Tras la llegada a dicha zona, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe ser atentamente vigilado y la velocidad de perfusión de remifentanilo deberá ajustarse según los requerimientos del paciente (ver sección 4.2.3 para mayor información sobre el manejo de pacientes en cuidados intensivos).

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

Recomendaciones para la interrupción de Remifentanilo Sala: Debido a la muy rápida neutralización de acción de remifentanilo, se han comunicado casos de hipertensión, temblores y dolor en pacientes tras cirugía cardiaca inmediatamente después de la interrupción de remifentanilo (ver sección 4.8). Para minimizar el riesgo de su aparición, se deberá establecer una analgesia alternativa adecuada (tal y como se ha indicado anteriormente), antes de la interrupción de la perfusión de remifentanilo. La velocidad de perfusión deberá reducirse en cantidades del orden del 25%, a intervalos de al menos 10 minutos, hasta que se interrumpa la perfusión de Remifentanilo Sala.

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

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

Administración mediante TCI

Inducción y mantenimiento de la anestesia: Remifentanilo Sala TCI debe utilizarse en asociación con un agente hipnótico de administración intravenosa o inhalatoria durante la inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos con ventilación (ver tabla en sección 4.2.2 Anestesia Cardíaca).
En asociación con estos agentes, generalmente se alcanza un nivel de analgesia adecuado para cirugía cardiaca en el límite superior del intervalo de las concentraciones sanguíneas de remifentanilo propuestas para procedimientos de cirugía general. Tras la titulación del remifentanilo en función de la respuesta individual de cada paciente, se han utilizado concentraciones sanguíneas tan elevadas como de 20 nanogramos/ml en estudios clínicos.
A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce de manera significativa la cantidad de agente hipnótico necesario para mantener la anestesia. Por lo tanto, se debe administrar isoflurano y propofol tal y como se indica anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hipotensión y bradicardia (ver la tabla y la medicación concomitante de la subsección 4.2.2 en Anestesia Cardíaca).

En la tabla 6 de la sección 6.6, se proporcionan las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas mediante perfusiones controladas manualmente para información.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato: al final de la operación, cuando se cesa la perfusión por TCI o se reduce la concentración alcanzada, es probable que aparezca respiración espontánea en el intervalo de concentraciones de remifentanilo de entorno a 1 a 2 nanogramos /ml. Al igual que ocurre con la perfusión controlada manualmente, se debe administrar analgesia postoperatoria con analgésicos de más larga duración antes del final de la operación (Ver las recomendaciones para la interrupción en el caso de administración por perfusión controlada manualmente en la sección 4.2.2 Anestesia Cardíaca).

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

Pacientes pediátricos (1 a 12 años)
No se dispone de datos suficientes para recomendar una dosificación de uso durante cirugía cardiaca.

4.2.3 Uso en Cuidados Intensivos
Remifentanilo Sala se puede utilizar para proporcionar analgesia a pacientes con ventilación mecánica que se encuentren ingresados en Cuidados intensivos. Se deben administrar sustancias sedantes cuando sea necesario.

Remifentanilo se ha estudiado en pacientes con ventilación mecánica en cuidados intensivos en ensayos clínicos bien controlados de hasta tres días de tratamiento. Al no estudiarse por más días, la seguridad y eficacia de remifentanilo no se ha establecido para tratamientos más largos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Remifentanilo Sala durante más de tres días de tratamiento.

No se ha estudiado la utilización de remifentanilo vía TCI en pacientes en cuidados intensivos, por lo que no se recomienda la administración de Remifentanilo Sala por TCI en estos pacientes.

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

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

PAUTAS POSOLÓGICAS DE REMIFENTANILO SALA EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

PERFUSIÓN CONTINUA **Microgramos/kg/min (microgramo/kg/h)**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Velocidad inicial	Intervalo
0,1 (6) a 0,15 (9)	0,006 (0,36) a 0,74 (44,4)

En cuidados intensivos no se recomienda la administración de Remifentanilo Sala en bolus.
El empleo de Remifentanilo Sala reducirá la dosis necesaria de cualquier fármaco sedante administrado conjuntamente. A continuación se proporcionan las dosis iniciales habituales para fármacos sedantes, en caso de requerirse su administración.

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

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

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

Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos de estimulación: Puede ser necesario incrementar la velocidad de perfusión existente de Remifentanilo Sala a fin de proporcionar una cobertura analgésica adicional a pacientes ventilados que estén siendo sometidos a procesos de estimulación y/o dolorosos tales como aspiración endotraqueal, curas y fisioterapia. Se recomienda que, antes de iniciar el procedimiento de estimulación y durante al menos 5 minutos, se mantenga una velocidad de perfusión de remifentanilo de al menos 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h). Se puede ajustar la dosis con posterioridad, cada 2 a 5 minutos, en cantidades del orden del 25 al 50%, anticipándose a, o como respuesta a, requerimientos de una analgesia adicional. Durante los procesos de estimulación se ha empleado una velocidad de perfusión media de 0,25 microgramos/kg/min (15 microgramos/kg/h), y como máximo 0,75 microgramos/kg/min (45 microgramos/kg/h).

Establecimiento de una analgesia alternativa antes de la interrupción de Remifentanilo Sala: Debido a la muy rápida neutralización de acción de remifentanilo, no quedará actividad opioidea residual transcurridos 5 a 10 minutos del cese de la administración del fármaco independientemente de la duración de la perfusión. Se debe tener en cuenta que después de la administración de remifentanilo existe la posibilidad de que aparezca tolerancia e hiperalgia. Por lo tanto, antes de interrumpir la administración de Remifentanilo Sala, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos para prevenir la hiperalgia y los cambios hemodinámicos asociados.
Estos fármacos deben administrarse con suficiente tiempo para permitir el establecimiento de los efectos terapéuticos de dichos fármacos. Entre las opciones analgésicas existentes se encuentran fármacos analgésicos de acción prolongada de administración oral, intravenosa o regional, controlados por las enfermeras o los pacientes. Estas técnicas debieran siempre ajustarse a las necesidades individuales de los pacientes, a medida que se reduzca la perfusión de remifentanilo. Se recomienda que la elección, dosis y momento de la administración del fármaco(s) se planifiquen antes de interrumpir la administración de remifentanilo.

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

Recomendaciones para la extubación e interrupción de la administración de Remifentanilo Sala: Con el fin de asegurar una salida paulatina del régimen posológico con remifentanilo, se recomienda que la velocidad de perfusión de remifentanilo se ajuste gradualmente hasta 0,1 microgramos/kg/min (6 microgramos/kg/h) en un periodo de hasta 1 hora antes de la extubación.
Tras la extubación, la velocidad de perfusión deberá reducirse en cantidades del 25%, a intervalos de al menos 10 minutos, hasta cesar la perfusión. Durante la retirada del ventilador, no se debe incrementar la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

perfusión de Remifentanilo Sala y sólo pueden producirse descensos a la baja de la dosis, completándose si fuera necesario con analgésicos alternativos.
Tras la interrupción de la administración de Remifentanilo Sala, la cánula IV se debe enjuagar o bien retirarse a fin de evitar una posterior administración inadvertida del fármaco.

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

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

4.2.3.2 Pacientes con insuficiencia renal en cuidados intensivos
No es necesario realizar ajustes a las dosis recomendadas en
pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos que se encuentran sometidos a diálisis, sin embargo, el aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducido en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

4.2.4 Poblaciones de pacientes especiales

4.2.4.1 Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

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

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

Anestesia cardiaca: No se precisa una reducción en la dosis inicial (ver sección 4.2.2).

Cuidados intensivos: No se precisa una reducción en la dosis inicial (ver sección 4.2.3).

4.2.4.2 Pacientes obesos

Se recomienda que la posología de Remifentanilo Sala administrada mediante perfusión controlada manualmente en pacientes obesos se reduzca y se base en el peso corporal ideal, ya que el aclaramiento y el volumen de distribución de remifentanilo se correlacionan mejor con el peso corporal ideal que con el peso corporal real.

Con el cálculo de la masa corporal magra utilizada en el modelo Minto, es posible que la masa corporal magra se esté subestimando en pacientes femeninos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m^2 y en pacientes masculinos con un IMC superior a $40kg/m^2$. Para evitar una infradosificación en estos pacientes se recomienda titular cuidadosamente el remifentanilo administrado por TCI en función de la respuesta individual de cada paciente.

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

4.2.4.4 Insuficiencia hepática

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los estudios realizados con un número limitado de pacientes con alteración de la función hepática no justifican la existencia de recomendaciones especiales para la posología. No obstante, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria de remifentanilo (ver sección 4.4).
Estos pacientes serán estrechamente vigilados y la dosis de remifentanilo se graduará en función de la necesidad individual del paciente.

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

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

Anestesia general: Como es de esperar que los efectos hemodinámicos de los opiáceos potentes sean más pronunciados en pacientes de los grupos III/IV de la clasificación de la ASA, se guardará la debida precaución cuando se administre Remifentanilo Sala a estos pacientes. Se recomienda, por consiguiente, que se reduzca la dosis inicial y que se efectúe el ajuste posterior. No hay datos suficientes en pacientes pediátricos para establecer recomendaciones posológicas.
En el caso de la administración mediante TCI, debe utilizarse una concentración inicial menor, de 1,5 a 4 ng/ml en pacientes pertenecientes a los grupos III y IV de la clasificación de la ASA y titularla posteriormente en función de la respuesta.

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

4.3. Contraindicaciones

Como en la composición de Remifentanilo Sala hay glicina, está contraindicada la administración mediante inyección epidural e intratecal.

La administración de Remifentanilo Sala está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a otros análogos de fentanilo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a otra clase diferente de opiáceos, pueden presentar una reacción de hipersensibilidad tras la administración de remifentanilo. Se debe tener precaución antes de usar Remifentanilo Sala en estos pacientes (ver sección 4.3).
Rápida neutralización de la acción/Transición a analgesia alternativa

Debido a la muy rápida neutralización de acción de remifentanilo, no quedará actividad opioidea residual en los 5-10 minutos siguientes a la interrupción de la administración de Remifentanilo Sala. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

remifentanilo. Cuando se utilice en Unidades de Cuidados Intensivos se debe tener en cuenta la posibilidad de que aparezca tolerancia, hiperalgesia y cambios hemodinámicos asociados.
Antes de interrumpir el tratamiento de Remifentanilo Sala se deben administrar sustancias sedantes y analgésicas alternativas a los pacientes. Se dejará transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de duración de acción más prolongada. La elección, dosis y tiempo de administración del agente(s) deberán estar planeados previamente y ajustados individualmente para que sean adecuados tanto para el proceso quirúrgico al que será sometido el paciente como al nivel de cuidados postoperatorios previstos. Cuando se administren otros agentes opiáceos como parte del régimen de transición a la analgesia alternativa, se deberá evaluar el beneficio de aportar una analgesia adecuada postoperatoria frente al potencial riesgo de depresión respiratoria debida a estos fármacos.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados
El uso concomitante de Remifentanilo Sala y medicamentos sedantes, como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos, se debe reservar para pacientes sin alternativa terapéutica. Si se toma la decisión de prescribir Remifentanilo Sala concomitantemente con estos medicamentos, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible,

Los pacientes deber ser estrechamente monitorizados para detectar los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda ecarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Discontinuación del tratamiento y síndrome de abstinencia

La administración repetida a intervalos cortos durante períodos prolongados puede dar lugar al desarrollo del síndrome de abstinencia tras la interrupción del tratamiento. Tras la retirada de remifentanilo, se han identificado con poca frecuencia síntomas que incluyen taquicardia, hipertensión y agitación, tras el cese repentino, particularmente tras la administración prolongada de más de 3 días. Cuando se han identificado, la reintroducción así como la disminución de la perfusión ha sido beneficiosa. No se recomienda el uso de remifentanilo en pacientes de cuidados intensivo con ventilación mecánica durante más de 3 días.

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

La rigidez muscular inducida por remifentanilo debe tratarse en el contexto del estado clínico del paciente con medidas de apoyo adecuadas. La excesiva rigidez muscular que aparece durante la inducción de la anestesia deberá tratarse administrando un fármaco bloqueante neuromuscular y/o hipnóticos adicionales. La rigidez muscular observada durante el uso de remifentanilo como analgésico puede ser tratada interrumpiendo o disminuyendo la velocidad de administración de remifentanilo.
La resolución de la rigidez muscular tras interrumpir la perfusión de remifentanilo tiene lugar en minutos. Alternativamente, puede administrarse un antagonista opiáceo, no obstante, esto puede anular o atenuar el efecto analgésico de remifentanilo.

Depresión respiratoria - prevención y manejo
Como con todos los opiáceos potentes, la analgesia profunda está acompañada por una notable depresión respiratoria.
Por consiguiente, sólo se utilizará remifentanilo en áreas provistas de instalaciones para el seguimiento y tratamiento de la depresión respiratoria. Deberá prestarse una atención especial en pacientes con disfunción respiratoria. La aparición de una depresión respiratoria se tratará convenientemente, incluyendo una disminución de hasta un 50% de la velocidad de perfusión o interrumpiendo temporalmente la perfusión. A diferencia de otros análogos de fentanilo, remifentanilo no ha mostrado ser causante de depresión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. No obstante, dado que son muchos los factores que pueden afectar a la recuperación postoperatoria, es importante asegurarse de que se alcance un estado de consciencia total y una ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente salga del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares
El riesgo de aparición de efectos cardiovasculares tales como hipotensión y bradicardia (ver sección 4.8), que muy raramente conducen a asistolia/parada cardiaca puede reducirse enlenteciendo la velocidad de perfusión de Remifentanilo Sala o las dosis de anestésicos administrados concurrentemente, o mediante administración por vía intravenosa de fluidos, fármacos vasopresores o anticolinérgicos, a conveniencia.
Los pacientes debilitados, con hipovolemia, hipotensos y ancianos pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares de remifentanilo.

Administración Inadvertida
En el espacio muerto de la vía para la administración intravenosa y/o en la cánula puede haber suficiente cantidad de Remifentanilo Sala como para causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular si se drena el conducto con fluidos intravenosos u otros fármacos. Esto puede evitarse administrando Remifentanilo Sala en una vía para administración intravenosa rápida o mediante una vía para administración intravenosa al efecto, que se retirase cuando se interrumpiera la administración de Remifentanilo Sala.

Recién nacidos/niños
No hay datos disponibles acerca del uso en recién nacidos/niños con menos de 1 año de edad (ver sección 4.2.1.3 y 5.1).

Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)
La administración repetida de opioides puede inducir tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO). El abuso o uso indebido intencionado de opioides puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Remifentanilo no se metaboliza por la colinesterasa plasmática, por lo que no se anticipa la existencia de interacciones con fármacos que sean metabolizados por esta enzima.

Como con otros fármacos opiáceos, el remifentanilo, administrado mediante perfusión controlada manualmente o mediante TCI, reduce las dosis de anestésicos por vía inhalatoria o intravenosa así como de las benzodiazepinas que se requieren en anestesia (ver sección 4.2).

Si no se reducen las dosis de los fármacos depresores del SNC administrados concomitantemente, los pacientes pueden experimentar un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas al uso de estos fármacos.

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados
El uso concomitante de opiáceos con medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido a la suma del efecto depresor del SNC. La dosis y la duración del tratamiento concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4). El uso concomitante de opiáceos y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) aumenta al riesgo de sobredosis por opiáceos, depresión respiratoria y muerte.

La administración concomitante de remifentanilo con un fármaco serotoninérgico como, por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

serotonina y norepinefrina (IRSN) o los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) puede aumentar el riesgo de una enfermedad potencialmente mortal denominada síndrome serotoninérgico. Se debe tener precaución al administrar IMAO de forma concomitante. Se debe interrumpir el tratamiento con IMAO irreversibles al menos 2 semanas antes de utilizar remifentanilo.

Los efectos cardiovasculares de remifentanilo (hipotensión y bradicardia pueden estar exacerbados en pacientes que reciban tratamiento concomitante con fármacos depresores del sistema cardíaco, tales como beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas.

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

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

Para un resumen de los resultados del estudio de toxicidad reproductiva, consulte la Sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.

Parto y alumbramiento
El perfil de seguridad de remifentanilo durante el parto y alumbramiento no ha sido demostrado.
No se dispone de un número de datos suficiente para recomendar el uso de remifentanilo durante un parto o cesárea. Se sabe que remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos de fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño. Si, pese a todo, se acaba administrando remifentanilo, se debe controlar al paciente y recién nacido por si presentaran signos de sedación excesiva o depresión respiratoria (ver sección 4.4).

Transferencia a placenta y leche
Los estudios de transferencia placentaria realizados con ratas y conejos mostraron que las crías están expuestas a remifentanilo y/o sus metabolitos durante el crecimiento y el desarrollo. Se transfiere material relacionado con remifentanilo a la leche de ratas lactantes. En un ensayo clínico, la concentración de remifentanilo en sangre fetal fue aproximadamente del 50% en relación a la presencia en sangre materna. La relación arteriovenosa fetal de concentraciones de remifentanilo fue de aproximadamente un 30%, señalando la existencia de un metabolismo en el neonato.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Remifentanilo Sala sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Tras utilizar remifentanilo para anestesia, el paciente no deberá conducir o utilizar maquinaria. El médico decidirá cuándo pueden reanudarse estas actividades. Se aconseja acompañar al paciente al volver a su domicilio y evitar que se consuman bebidas alcohólicas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las reacciones adversas más comúnmente relacionadas con la administración de remifentanilo son consecuencia directa de la acción farmacológica de los fármacos que actúan en los receptores opiodeos μ. Estas reacciones adversas desaparecen a los pocos minutos de interrumpir o de disminuir la velocidad de administración de remifentanilo.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se definen a continuación las frecuencias: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 y < 1/100), raras (> 1/10.000 y < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida:	Drogodependencia, síndrome de abstinencia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes:	Rigidez musculoesquelética
Raras:	Sedación (durante la recuperación de la anestesia general)
Frecuencia no conocida:	Convulsiones

Trastornos cardíacos

Frecuentes:	Bradicardia
Raras:	Se ha notificado asistolia/parada cardiaca, generalmente precedida por bradicardia, en pacientes que recibieron remifentanilo junto con otros fármacos anestésicos.
Frecuencia no conocida:	Bloqueo auriculoventricular, arritmia.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes:	Hipotensión
Frecuentes:	Hipertensión postoperatoria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes:	Depresión respiratoria aguda, apnea, tos
Poco frecuentes:	Hipoxia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos
Poco frecuentes:	Estreñimiento

Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo

Frecuente:	Prurito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuentes:	Escalofríos postoperatorios

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Poco frecuentes:	Dolor postoperatorio
Frecuencia no conocida:	Tolerancia a medicamentos

Interrupción del tratamiento

Tras la retirada del tratamiento con remifentanilo se han notificado con poca frecuencia de síntomas como taquicardia, hipertensión y agitación, particularmente tras su retirada abrupta después de una administración prolongada de más de 3 días. (Ver sección 4.4).

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

4.9. Sobredosis

Síntomas
Como con todos los potentes analgésicos opiáceos, una sobredosis se manifestaría por un incremento de las acciones farmacológicamente previsibles de remifentanilo.
Debido a la muy corta duración de acción de remifentanilo, el potencial de aparición de efectos perjudiciales debidos a una sobredosis está limitado al periodo de tiempo inmediato siguiente a la administración. La respuesta a la interrupción de la administración del fármaco es rápida, regresándose al estado inicial a los 10 minutos.

Tratamiento
En caso de sobredosis o de sospecha de sobredosis, realizar lo siguiente: interrumpir la administración de Remifentanilo Sala, mantener una vía respiratoria abierta, comenzar a instaurar ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener adecuadamente la función cardiovascular. Si la depresión respiratoria se asocia con rigidez muscular, puede requerirse un bloqueante neuromuscular para facilitar una respiración asistida o controlada. Para el tratamiento de la hipotensión pueden emplearse fluidos intravenosos y fármacos vasopresores así como otras medidas de soporte.

Puede administrarse por vía intravenosa un antagonista opiáceo tal como la naloxona como antídoto específico para tratar la depresión respiratoria grave y la rigidez muscular. Es improbable que la duración de la depresión respiratoria tras sobredosis con Remifentanilo Sala sea más prolongada que la acción del antagonista opiáceo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

Recién nacidos/lactantes (menores de 1 año):

Se realizó un estudio aleatorizado (proporción de remifentanilo:halotano, 2:1), abierto, de grupos paralelos, multicéntrico, en 60 lactantes y recién nacidos de 8 semanas de edad o menores (media de 5,5 semanas) con estado físico ASA I-II, que fueron sometidos a piloromiotomía. La eficacia y seguridad de remifentanilo (administrado como 0,4 µg/kg/min en perfusión inicial continúa con dosis suplementarias o cambios de velocidad de pefusión según necesidad) se comparó con halotano (administrado al 0,4% con incrementos suplementarios según necesidad). El mantenimiento de la anestesia se consiguió con la administración adicional de óxido nitroso (N_2O) al 70% más oxígeno al 30%. Los tiempos de recuperación fueron superiores en el grupo de remifentanilo comparado con el grupo de halotano (diferencias no significativas).

Uso en Anestesia Total Intravenosa (ATIV) - niños de 6 meses a 16 años

Se ha comparado la ATIV con remifenanilo en cirugía pediátrica con la anestesia por inhalación en tres estudios aleatorizados, abiertos. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Intervención quirúrgica	**Edad (años), (N)**	**Condiciones del estudio (mantenimiento)**	**Extubación (min)** **(media (DE**))**
Cirugía abdominal baja / urológica	0,5-16 (120)	ATIV: propofol (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanilo (0,125 - 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anestesia por inhalación: sevoflurano (1,0 - 1,5 CAM) y remifentanilo (0,125 - 1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
Cirugía ORL	4-11 (50)	ATIV: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanilo (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Anestesia por inhalación: desflurano (1,3 CAM) y mezcla N_2O	9,4 (2,9) No significativo
Cirugía General u ORL	2-12 (153)	ATIV: remifentanilo (0,2 - 0,5 µg/kg/min) + propofol (100 - 200 µg/kg/min)	Tiempos comparables de extubación (basados en datos limitados)
		Anestesia por inhalación: sevoflurano (1 - 1,5 CAM) + mezcla N_2O	

*CAM: Concentración Alveolar Mínima

**DE: Desviación estándar

En el estudio de cirugía abdominal baja/urológica que comparaba remifentanilo/propofol con remifentanilo/sevoflurano, se produjo hipotensión arterial de forma significativamente más frecuente con remifentanilo/sevoflurano, y bradicardia de forma significativamente más frecuente con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

remifentanilo/propofol. En el estudio de cirugía ORL que comparaba remifentanilo/propofol con desflurano/óxido nitroso, se observó de forma significativa frecuencia cardíaca más alta en los sujetos que recibieron desflurano/óxido nitroso en comparación con remifentanilo/propofol y con los valores basales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Eliminación

Tras administración de las dosis recomendadas de remifentanilo, la semivida efectiva es de 3-10 minutos. El aclaramiento promedio de remifentanilo en jóvenes adultos sanos es de 40mL/min/kg, el volumen de distribución en el compartimento central es de 100mL/kg y el volumen de distribución en estado de equilibrio es de 350mL/kg.

Absorción

Los valores de la concentración de remifentanilo en sangre son proporcionales a la dosis administrada a lo largo del intervalo de dosis recomendado. Por cada aumento en la velocidad de perfusión de 0,1 microgramos/kg/min, la concentración en sangre de remifentanilo aumenta 2,5nanogramos/ml.
Remifentanilo se une en un 70% aproximadamente a proteínas plasmáticas.
Biotransformación

Remifentanilo es un opiáceo metabolizado por esterasas que es susceptible de ser metabolizado por esterasas tisulares y sanguíneas inespecíficas. El metabolismo de remifentanilo da lugar a la formación de un metabolito ácido carboxílico que, en perros, tiene una potencia 1/4600 veces la de remifentanilo. Estudios realizados en humanos indican que toda la actividad farmacológica está relacionada con el compuesto de partida. La actividad de este metabolito carece, por tanto, de importancia clínica. La semivida del metabolito en adultos sanos es de 2 horas. En pacientes con función renal normal, el tiempo que transcurre hasta eliminar un 95% del principal metabolito de remifentanilo por vía renal es de, aproximadamente, 7-10 horas. Remifentanilo no es un sustrato para la colinesterasa plasmática.

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

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

Los parámetros farmacocinéticos de remifentanilo no varían significativamente en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, incluso tras la administración en perfusión continua hasta 3 días en unidades de cuidados intensivos.

El aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducido en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes ingresados en cuidados intensivos y que presenten insuficiencia renal moderada/grave, cabe esperar que la concentración del metabolito ácido carboxílico alcance aproximadamente 250 veces el nivel de remifentanilo en el estado de equilibrio. Los datos clínicos disponibles demuestran que la acumulación del metabolito no provoca, incluso en estos pacientes, efectos μ-opiáceos clínicamente relevantes, tras la administración de infusiones de remifentanilo de y hasta 3 días. No se dispone de datos sobre la seguridad y el perfil farmacocinético del metabolito tras administrar infusiones de Remifentanilo Sala durante más de 3 días.
No existe evidencia de que remifentanilo se extraiga durante la diálisis.
El metabolito ácido carboxílico se extrae durante la hemodiálisis en al menos un 30%.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

En niños de 1 a 12 años, el aclaramiento de remifentanilo y el volumen de distribución disminuyen con el aumento de la edad.

Pacientes de edad avanzada
El aclaramiento de remifentanilo está ligeramente reducido en pacientes mayores de 65 años, en comparación al de pacientes jóvenes. La actividad farmacodinámica de remifentanilo aumenta con la edad. En pacientes ancianos, el valor de la CE_{50} para la formación de ondas delta en el electroencefalograma (EEG) es un 50% inferior al de pacientes jóvenes; por consiguiente, en pacientes ancianos deberá reducirse la dosis inicial de remifentanilo en un 50% y, posteriormente, graduarse cuidadosamente según la necesidad individual del paciente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Remifentanilo, al igual que otros análogos de fentanilo, produce incrementos en la duración del potencial de acción (DPA) de las fibras de Purkinje aisladas de perro. No se produjo ningún efecto a una concentración de 0,1 micromolar (38 ng/ml). Sí se observaron efectos a una concentración de 1 micromolar (377 ng/ml), siendo estadísticamente significativos a una concentración de 10 micromolar (3770 ng/ml). Estas concentraciones son 12 y 119 veces, respectivamente, las concentraciones libres más probables (es decir 3 y 36 veces, respectivamente, las concentraciones sanguíneas más probables) tras la administración de la máxima dosis terapéutica recomendada.

Toxicidad aguda
Se observaron los signos esperados de una intoxicación μ-opiodea en ratones, ratas y perros no ventilados, cuando se administraron grandes dosis únicas por vía intravenosa en bolo. En estos estudios, los animales de la especie más sensible, la rata macho, sobrevivieron tras la administración de 5 mg/kg. Las microhemorragias cerebrales inducidas por hipoxia en perros fueron reversibles en los 14 días siguientes a la finalización de la administración.

Toxicidad con dosis repetidas
La administración de dosis en 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Estudios de toxicidad de la reproducción
Remifentanilo redujo la fertilidad en ratas macho tras la administración de inyecciones diarias durante al menos 70 días. No se demostró la existencia de una dosis sin efecto. La fertilidad de las ratas hembra no se vio afectada. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos. La administración de remifentanilo a ratas a lo largo del último periodo de gestación y de la lactancia no afectó significativamente la supervivencia, desarrollo o capacidad reproductora de la generación F_1.

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

Carcinogenicidad
No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicina
Ácido clorhídrico 37% (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

Remifentanilo Sala sólo debe reconstituirse y diluirse con aquellas soluciones para perfusión recomendadas (ver sección 6.6).

No deberá reconstituirse, diluirse o mezclarse con solución inyectable Ringer lactato o con solución inyectable Ringer lactato y glucosa 50mg/ml (5%).

Remifentanilo Sala no deberá mezclarse con propofol en la misma bolsa de perfusión antes de la administración.

Para compatibilidad cuando se administra en cateter intravenoso, ver sección 6.6.

No se recomienda administrar Remifentanilo Sala dentro de la misma vía de administración intravenosa de sangre/suero/plasma, ya que la presencia de esterasas inespecíficas en productos sanguíneos puede conducir a la hidrólisis de remifentanilo dando lugar a su metabolito inactivo.

Remifentanilo Sala no debe mezclarse con otros medicamentos antes de la administración.

6.3. Periodo de validez

Viales de 1 mg: 18 meses
Viales de 2 mg: 24 meses

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Viales de 5 mg: 36 meses

Solución reconstituída y diluída

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 25ºC con los siguientes solventes:

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

Se ha demonstrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución diluida durante 24 horas a 25ºC con los siguientes solventes:

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

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Viales de 1mg: No conservar a una temperatura superior a 25ºC.
Viales de 2mg y 5mg: No conservar a una temperatura superior a 30ºC.
Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de 3 ml (vidrio incoloro tipo I) de remifentanilo 1 mg con tapón de clorobutilo y cápsula "flip-off".
Vial de 3 ml (vidrio incoloro tipo I) de remifentanilo 2 mg con tapón de clorobutilo y cápsula "flip-off".
Vial de 6 ml (vidrio incoloro tipo I) de remifentanilo 5 mg con tapón de clorobutilo y cápsula "flip-off".

Envases de 5 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para preparar la administración de Remifentanilo Sala por vía intravenosa, se añadirán a conveniencia 1, 2 ó 5 ml del diluyente, a fin de obtener una solución reconstituida con una concentración de 1 mg/ml.
La solución reconstituida es transparente, incolora y prácticamente está libre de partículas.
Tras la reconstitución, inspeccionar visualmente el producto (si el recipiente lo permite) para ver si hay partículas, si presenta alteraciones del color o si el recipiente está dañado. Desechar cualquier solución donde se observen tales defectos. El producto reconstituido es para un solo uso. Cualquier material no utilizado se debe desechar.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

La dilución depende de la capacidad técnica del dispositivo para perfusión y de los requerimientos previstos del paciente.
La dilución debe realizarse con alguno de los siguientes fluidos para administración intravenosa:

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

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

Remifentanilo resulta compatible con los siguientes fluidos para administración intravenosa cuando se administra en catéter intravenoso:
- Solución inyectable Ringer lactato
- Solución inyectable Ringer lactato y glucosa 50 mg/ml (5%)

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

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

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

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

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

Velocidad de liberación del fármaco (microgramos/kg/min)	Velocidad de perfusión (ml/kg/h) para soluciones con concentraciones de			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	No recomendada
0,025	0,075	0,06	0,03	No recomendada
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabla 2. Velocidades de Perfusión de Remifentanilo Sala (ml/h) para una Solución con 20 microgramos/ml

Velocidad de perfusión (µg/kg/min)	Peso del paciente (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

Velocidad de perfusión (µg/kg/min)	Peso del paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Tabla 5. Velocidades de Perfusión de Remifentanilo Sala (ml/h) para una Solución con 250 microgramos/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	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Velocidad de perfusión de Remifentanilo Sala (µg/kg/min)	Concentración sanguínea de remifentanilo (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIO REIG JOFRE, S.A.
C/ Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios