

Cloridrato de remifentanila
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999.

Pó Liófilo para Solução Injetável
2mg e 5mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**cloridrato de remifentanila**

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 5 frascos-ampola de 2mg ou 5mg

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de 2 mg contém:

cloridrato de remifentanila 2,194 mg
(equivalente a 2 mg de remifentanila)
excipientes* q.s.p.1 frasco-ampola

Cada frasco-ampola de 5 mg contém:

cloridrato de remifentanila 5,485 mg
(equivalente a 5 mg de remifentanila)
excipientes* q.s.p.1 frasco-ampola

*excipientes: glicina, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

O cloridrato de remifentanila é um medicamento indicado para produzir ou manter a anestesia durante cirurgias, inclusive a do coração, e para o alívio da dor imediatamente após a operação. O cloridrato de remifentanila também é indicado para promover alívio da dor e sedação em pacientes mecanicamente ventilados (ou seja, que respiram com ajuda de aparelhos) em unidade de terapia intensiva (UTI).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O cloridrato de remifentanila apresenta como substância ativa a remifentanila, que pertence a um grupo de medicamentos chamados de agonistas opioides. Esses medicamentos são capazes de promover anestesia, assim como alívio da dor e sedação, durante as cirurgias. A remifentanila tem início de ação rápido e seu efeito é curto.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O uso de cloridrato de remifentanila não é indicado caso você tenha hipersensibilidade conhecida à remifentanila, a outros compostos semelhantes ou a qualquer componente da formulação (vide “Composição”).

O médico não deve administrar cloridrato de remifentanila por via epidural, um tipo de anestesia em que a injeção é aplicada nas costas e serve principalmente para aliviar as dores do parto. Este medicamento também não pode ser usado por via intratecal (no espaço entre duas membranas que revestem o cérebro, chamado de espaço subaracnoide). A administração de cloridrato de remifentanila deve ser feita somente por via intravenosa, ou seja, no interior de uma veia.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

Gravidez e lactação

O médico somente deve utilizar cloridrato de remifentanila em mulheres grávidas quando os benefícios potenciais para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto.

Deve haver cuidado na administração de cloridrato de remifentanila a mulheres que estejam amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e sua atenção podem estar prejudicadas.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você responder “sim” a qualquer uma das perguntas a seguir, informe seu médico sobre esse assunto antes da operação.

- Você já teve alguma reação adversa, ou seja, reação indesejável durante uma cirurgia?
- Você sabe se é alérgico a algum medicamento usado durante uma cirurgia?
- Você já teve algum problema de respiração?
- Os batimentos do seu coração são lentos ou irregulares?
- Você sabe se sua pressão arterial é baixa?
- Você tomou recentemente outros tipos de medicamento conhecidos como betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio?
- Você está grávida ou pretende engravidar em breve?
- Você está amamentando?

O cloridrato de remifentanila deve ser administrado somente no hospital, onde há equipamentos para monitorar e manter as funções da respiração, do coração e dos vasos sanguíneos. Apenas o profissional treinado no uso de anestésicos deve administrar cloridrato de remifentanila, pois é importante que saiba reconhecer as possíveis reações adversas ao medicamento e agir de forma correta caso uma delas ocorra. Ele também deve ter sido treinado na abertura das vias respiratórias e sua manutenção e na ventilação assistida.

Como todos os outros medicamentos da mesma classe, cloridrato de remifentanila não é recomendável como agente único na anestesia geral.

Se você tiver rigidez muscular causada por cloridrato de remifentanila, um profissional de saúde capacitado deve tomar as medidas de suporte adequadas para sua condição clínica. Ele pode administrar outros medicamentos para tratar essa reação, se for intensa, ou diminuir a velocidade de uso cloridrato de remifentanila e até interrompê-lo (neste caso, a rigidez muscular é resolvida em alguns minutos).

O cloridrato de remifentanila deve ser administrado somente em locais com equipamentos para monitorar e tratar os possíveis casos de depressão respiratória (comprometimento da respiração). O tratamento deve ser feito por pessoa capacitada e inclui a diminuição da velocidade de infusão ou sua interrupção temporária. É importante que o paciente recupere totalmente a consciência e a respiração espontânea antes de ser liberado da sala de recuperação anestésica.

Pode ocorrer de algum efeito adverso afetar sua pressão arterial e seu coração, como queda de pressão e diminuição da frequência dos batimentos cardíacos. Esses efeitos podem ser controlados pela redução da velocidade da infusão de cloridrato de remifentanila ou da dose dos anestésicos utilizados em conjunto ou ainda pela administração intravenosa (na veia) de outros medicamentos apropriados.

Em certos tipos de cirurgia o paciente pode sentir dor após a operação logo que cloridrato de remifentanila é suspenso. Nesses casos, é necessário o uso de medicamentos para alívio da dor antes ou logo depois da interrupção de cloridrato de remifentanila. O médico deve fazer a escolha adequada do medicamento de acordo com a cirurgia e o nível de cuidados exigidos no período pós-operatório.

A administração de cloridrato de remifentanila deve ser feita com equipamento exclusivo para evitar que resíduos do medicamento permaneçam na linha de infusão ou no equipo, se estes forem utilizados para fluidos ou outras drogas, e provoquem reações adversas.

Assim como outros medicamentos da mesma classe, cloridrato de remifentanila pode causar dependência.

Pacientes com hipersensibilidade conhecida a opioides de diferentes classes podem apresentar reação seguida da administração de remifentanila. Recomenda-se cautela antes do uso de remifentanila nesses pacientes (vide “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em pacientes com problemas nos rins

Não é necessário ajustar a dose de cloridrato de remifentanila para esses pacientes.

Uso em pacientes com problemas de fígado

Esses pacientes podem ser um pouco mais sensíveis à depressão respiratória causada por cloridrato de remifentanila e o médico deve monitorá-los de perto. Deve também ajustar a dose de cloridrato de remifentanila de acordo com as necessidades de cada paciente.

Uso em pacientes idosos

O médico deve reduzir a dose inicial de cloridrato de remifentanila nos idosos e depois ajustá-la cuidadosamente de acordo com as necessidades de cada paciente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O paciente só poderá dirigir veículos e operar máquinas algum tempo após o término da administração de cloridrato de remifentanila, isto é, quando os efeitos do medicamento forem eliminados. **Esta orientação fica a critério médico.**

Se estiver prevista alta hospitalar antecipada após o uso deste medicamento, o paciente não deve dirigir ou operar máquinas, pois sua habilidade e sua atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez e lactação

O cloridrato de remifentanila somente deve ser utilizado em mulheres grávidas quando, a critério do médico, os benefícios potenciais para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto. O uso deste medicamento também não é recomendável durante trabalhos de parto nem cesarianas.

Seu médico deve ter cuidado ao administrar cloridrato de remifentanila se você estiver amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento pode causar *doping*.

Interações medicamentosas

Como ocorre com outros medicamentos da mesma classe, o uso de cloridrato de remifentanila diminui as quantidades ou doses de anestésicos inalatórios e intravenosos necessários à anestesia.

Os efeitos adversos de cloridrato de remifentanila que afetam o coração e a pressão arterial podem agravar-se caso você esteja tomando medicamentos depressores cardíacos, como betabloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser guardado dentro da embalagem original e conservado em temperatura entre 15° e 30°C. Com a reconstituição e a posterior diluição, cloridrato de remifentanila permanece estável por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Pó compacto branco, inodoro, que pode estar intacto ou fragmentado.

Após reconstituído a solução é incolor, límpida e praticamente isenta de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

MODO DE USAR

o cloridrato de remifentanila deve ser utilizado somente por via intravenosa, ou seja, no interior de uma veia.

O médico não deve administrar cloridrato de remifentanila por via epidural, um tipo de anestesia em que a injeção é aplicada nas costas e serve principalmente para aliviar as dores do parto. Também não deve ser usado por via intratecal, isto é, injetado no espaço compreendido entre as membranas que revestem o cérebro, o chamado espaço subaracnoide.

O cloridrato de remifentanila sempre deve ser utilizado no ambiente hospitalar e por um profissional habilitado, que tenha treinamento adequado para usar o medicamento e controlar os efeitos adversos que podem manifestar-se. O médico deve utilizá-lo somente com equipamentos capazes de monitorar e manter as funções do seu organismo, como as respiratórias e as relacionadas ao coração.

INSTRUÇÕES DE USO

O cloridrato de remifentanila permanece estável por 24 horas, em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), após a reconstituição e a posterior diluição entre 20 e 250 µg/mL (50 µg/mL é a diluição adequada para adultos e 20-25 µg/mL para crianças maiores de 1 ano de idade). Recomenda-se uma das seguintes soluções para administração intravenosa:

- água estéril para injeção;
- solução de glicose a 5%;
- solução glicofisiológica a 5% (solução de glicose a 5% e de cloreto de sódio a 0,9%);
- solução fisiológica (solução de cloreto de sódio a 0,9%);
- solução de cloreto de sódio a 0,45%.

O cloridrato de remifentanila só deve ser administrado com as soluções para infusão indicadas acima.

O cloridrato de remifentanila demonstrou ser compatível com os seguintes fluidos intravenosos quando administrado em infusão contínua IV concomitante:

- Ringer lactato;
- Ringer lactato com glicose a 5%.

O cloridrato de remifentanila demonstrou também compatibilidade com o propofol quando ambos são administrados em infusão contínua intravenosa concomitante.

O cloridrato de remifentanila não deve ser misturado a outros medicamentos antes da administração.

As tabelas seguintes fornecem instruções sobre as velocidades de infusão de cloridrato de remifentanila.

Tabela 1. Velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila injetável (mL/kg/h)

Velocidade de distribuição do medicamento (µg/kg/min)	Velocidade de distribuição da infusão (mL/kg/h) em soluções com concentrações 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	Não recomendável
0,025	0,075	0,06	0,03	Não recomendável
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

Tabela 2. Velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila injetável (mL/h) em uma solução de 20 µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do 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

Tabela 3. Velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila injetável (mL/h) em uma solução de 25 µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do 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

Tabela 4. Velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila injetável (mL/h) em uma solução de 50 µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do 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

Tabela 5. Velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila injetável (mL/h) em uma solução de 250 µg/mL

Velocidade de infusão (µg/kg/min)	Peso do 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

POSOLOGIA

A dosagem de cloridrato de remifentanila depende da cirurgia que será realizada. O médico saberá utilizar a dose adequada.

ANESTESIA GERAL

• Adultos

A tabela seguinte resume a velocidade de infusão inicial e a dosagem.

Orientação de dosagem para adultos

Indicação	Bolus de infusão de cloridrato de remifentanila (µg/kg)	Infusão contínua de cloridrato de remifentanila (µg/kg/min)	
		Velocidade inicial	Limites
Indução da anestesia em pacientes ventilados	1 (aplicar em no mínimo 30 segundos)	0,5 a 1	-
Manutenção da anestesia em pacientes ventilados			
Óxido nitroso (66%)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
Isoflurano (dose inicial de 0,5 CAM*)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Propofol (dose inicial de 100 µg/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
Anestesia com respiração espontânea	Não recomendável	0,04	0,025 a 0,1
Continuação da analgesia no pós-operatório imediato	Não recomendável	0,1	0,025 a 0,2

* CAM = concentração alveolar mínima.

O tempo de administração de cloridrato de remifentanila em *bolus* na indução da anestesia não deve ser menor que 30 segundos.

Nas doses recomendadas, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o médico deve administrar o isoflurano e o propofol como descrito acima para evitar anestesia excessivamente profunda (vide “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”). Não há dados disponíveis sobre as dosagens recomendáveis para uso simultâneo de outros hipnóticos e de remifentanila.

Indução da anestesia

O médico deve administrar cloridrato de remifentanila com um agente hipnótico, como propofol, tiopental ou isoflurano, na indução da anestesia. A velocidade de infusão pode ser de 0,5 a 1 µg/kg/min, com ou sem *bolus* de infusão inicial de 1 µg/kg, por no mínimo 30 segundos. Se o médico prever que a intubação endotraqueal (introdução de tubo na traqueia) vá ultrapassar de 8 e 10 minutos após o início da infusão de cloridrato de remifentanila, então a infusão em *bolus* não será necessária.

Manutenção da anestesia

Após a intubação endotraqueal, o médico deve diminuir a velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila de acordo com a técnica anestésica, como foi indicado na tabela acima. Devido ao início rápido e à curta duração da ação de cloridrato de remifentanila, o médico pode ajustar a velocidade de administração durante a anestesia em incrementos de 25% a 100% ou diminuições de 25% a 50%, a cada 2 a 5 minutos, para obter o nível desejável de resposta μ -opioide. Em resposta à anestesia leve, infusões suplementares na forma de *bolus* podem ser administradas a cada 2 a 5 minutos.

Anestesia de pacientes que respiram sem ajuda de aparelhos e com via aérea protegida (por máscara laríngea, por exemplo)

Os pacientes anestesiados que respiram sem ajuda de aparelhos e com via aérea protegida podem ter depressão respiratória. Se isso ocorrer, o médico deve ter cuidado especial para ajustar a dose às necessidades do paciente, e talvez seja preciso auxiliar a respiração por meio de aparelho. A taxa de infusão inicial recomendável para analgesia suplementar de pacientes anestesiados que respiram espontaneamente é de 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, e o médico deve ajustá-la até obter o efeito desejado. Uma variação de velocidades de infusão de 0,025 a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ tem sido estudada. Não se recomenda a administração em *bolus* em pacientes anestesiados que respiram sem ajuda de aparelhos.

Continuação até o período pós-operatório imediato

Caso o médico não inicie a analgesia de longa duração antes do final da cirurgia, pode ser necessária a administração de cloridrato de remifentanila para mantê-la durante o período pós-operatório imediato até que o analgésico de longa duração atinja o efeito máximo.

Os pacientes ventilados mecanicamente (ou seja, que respiram com ajuda de aparelhos), o médico deve ajustar a velocidade de infusão até atingir o efeito desejado.

Nos pacientes que respiram de forma espontânea, o médico deve diminuir a velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila, inicialmente, para 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A velocidade de infusão pode então ser aumentada ou diminuída, no máximo em 0,025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a cada 5 minutos, para ajustar o nível de analgesia ou a frequência respiratória do paciente. O cloridrato de remifentanila deverá ser administrado apenas em ambientes completamente equipados para monitoramento e suporte das funções respiratórias e cardiovasculares, sob restrita supervisão de profissionais especificamente treinados no reconhecimento e no controle dos efeitos adversos esperados dos opioides potentes.

Não se recomenda o uso de injeções em *bolus* de cloridrato de remifentanila para tratar a dor, durante o período pós-operatório, de pacientes que respiram espontaneamente.

Medicação simultânea

O cloridrato de remifentanila diminui as quantidades de anestésicos inalatórios, hipnóticos ou benzodiazepínicos necessárias para promover a anestesia (vide “6. O que devo saber antes de usar este medicamento?”, o item “Interações Medicamentosas”).

As doses de alguns agentes utilizados em anestesia, como isoflurano, tiopental, propofol e temazepam, atingiram redução de 75% quando usadas com a remifentanila.

Descontinuação

Devido à cessação rápida da ação de cloridrato de remifentanila, não haverá nenhuma atividade opiácea residual de 5 a 10 minutos após a sua descontinuação (suspensão). Se você for submetido a procedimentos cirúrgicos nos quais se espera a ocorrência de dor pós-operatória, seu médico deverá administrar-lhe analgésicos antes ou imediatamente após a descontinuação de cloridrato de remifentanila. Será preciso esperar o tempo necessário para que os analgésicos de longa duração atinjam o efeito máximo. O médico deve escolher o analgésico de acordo com o procedimento cirúrgico e o nível de cuidados pós-operatórios.

- **Crianças (de 1 a 12 anos de idade)**

Indução da anestesia

Não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem.

Manutenção da anestesia

Orientação de dosagem para manutenção de anestesia em pacientes pediátricos (1-12 anos de idade)

Agente anestésico concomitante	Bolus de infusão (µg/kg)	Infusão contínua (µg/kg/min)	
		Velocidade inicial	Velocidade de manutenção típica
Óxido nitroso (70%)	1	0,4	0,4 a 3
Halotano (dose inicial de 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dose inicial de 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dose inicial de 0,5 CAM)	1	0,25	0,06 a 0,9

Quando o médico administrar cloridrato de remifentanila em *bolus*, a infusão deve ser, no mínimo, de 30 segundos. Caso não tenha administrado uma dose simultânea em *bolus*, ele só deve começar a cirurgia pelo menos 5 minutos após o início da infusão de cloridrato de remifentanila. Os pacientes pediátricos precisam ser monitorados e a dose ajustada para a profundidade de analgesia apropriada ao procedimento cirúrgico.

Medicação simultânea

Nas doses recomendadas acima, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o médico deve administrar o isoflurano, o halotano e o sevoflurano de acordo com as instruções constantes da tabela acima para evitar anestesia excessivamente profunda. Não há dados disponíveis sobre dosagens recomendáveis para uso simultâneo de outros hipnóticos e da remifentanila (vide “Psologia”, nesta seção).

Descontinuação

Após a descontinuação da infusão, a finalização do efeito analgésico de cloridrato de remifentanila é rápida e similar à dos pacientes adultos. O médico deve prever a necessidade e efetuar a administração de analgésicos apropriados para o período pós-operatório (vide “Posologia”, nesta seção).

- **Neonatos (bebês de até 28 dias) e crianças (menores de 1 ano)**

O perfil farmacocinético da remifentanila em neonatos e crianças menores de 1 ano de idade é comparável ao dos pacientes adultos após as correções das diferenças de peso corporal. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes para estabelecer dosagens adequadas para essa faixa etária.

ANESTESIA CARDÍACA

- **Adultos**

Orientação de dosagem para anestesia cardíaca

Indicação	Bolus de infusão de cloridrato de remifentanila (µg/kg)	Infusão contínua de cloridrato de remifentanila (µg/kg/min)	
		Velocidade inicial	Velocidade de infusão típica
Intubação	Não recomendável	1	-
Manutenção da anestesia			
Isoflurano (dose inicial de 0,4 CAM)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
Propofol (dose inicial de 50 µg/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 4,3
Continuação da analgesia pós-operatória antes da extubação	Não recomendável	1	0 a 1

Indução da anestesia

Após a administração do hipnótico até o começo da perda da consciência, o médico deve administrar cloridrato de remifentanila em velocidade inicial de infusão de 1 µg/kg/min. Não se recomenda a administração em *bolus* de cloridrato de remifentanila durante a indução, em cirurgia cardíaca. A intubação endotraqueal só deve ser feita 5 minutos após o início da infusão.

Manutenção da anestesia

Após a intubação endotraqueal, o médico deve ajustar a velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila de acordo com a condição do paciente. Doses suplementares em *bolus* também podem ser administradas conforme a necessidade. Para pacientes cardíacos de alto risco, como os que apresentam função ventricular deficiente, dose máxima em *bolus* é de 0,5 µg/kg. Essas recomendações de dosagem também se aplicam durante a permanência na circulação extracorpórea (máquina que mantém a circulação do sangue enquanto o coração está parado).

Medicação simultânea

Nas doses recomendadas acima, a remifentanila reduz significativamente a quantidade de hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o médico deve administrar o isoflurano e o propofol conforme instruções constantes da tabela acima para evitar anestesia excessivamente profunda. Não há dados disponíveis sobre dosagens recomendadas para uso simultâneo de outros hipnóticos e da remifentanila (vide “Posologia”, nesta seção).

Manutenção da analgesia pós-operatória antes da extubação (retirada do tubo localizado na traqueia e que auxilia a respiração durante a cirurgia)

Recomenda-se que a infusão de cloridrato de remifentanila se mantenha no nível final intraoperatório durante a transferência do paciente para a área de recuperação pós-anestésica. Quando o paciente chegar a essa área, o médico deve fazer monitoramento cuidadoso do nível de analgesia e de sedação, assim como ajustar a velocidade de infusão às necessidades particulares do paciente.

Descontinuação

Antes da descontinuação de cloridrato de remifentanila, o médico deve administrar agentes sedativos e analgésicos alternativos com antecedência suficiente. A escolha e a dose do analgésico devem adequar-se ao nível de cuidados pós-operatórios requeridos pelo paciente (vide “Posologia”, nesta seção).

Recomenda-se que o médico descontinue a infusão de remifentanila reduzindo a velocidade em 25%, a intervalos de pelo menos 10 minutos, até interrupção da infusão. Durante a retirada do ventilador mecânico, o médico não deve aumentar a infusão de cloridrato de remifentanila fazendo apenas ajustes de diminuição e suplementando o procedimento com analgésicos alternativos conforme a necessidade.

Recomenda-se que alterações hemodinâmicas, como hipertensão e taquicardia, sejam tratadas com agentes alternativos apropriados.

• Crianças

Não existem dados suficientes para recomendar o uso de cloridrato de remifentanila durante cirurgias cardíacas pediátricas.

USO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

A infusão de cloridrato de remifentanila por infusão alvo controlada - IAC (TCI, ou *target controlled infusion*) não foi estudada em pacientes sob terapia intensiva.

• Adultos

O cloridrato de remifentanila pode ser usado inicialmente como medicamento único para promover analgesia e sedação em pacientes mecanicamente ventilados (que respiram através de aparelhos) internados em unidade de terapia intensiva (UTI).

Recomenda-se que a administração de cloridrato de remifentanila seja iniciada na velocidade de infusão de 0,1 a 0,15 µg/kg/min. Essa velocidade deve ser ajustada em incrementos de 0,025 µg/kg/min até atingir o nível ideal de analgesia e sedação. O médico deve manter um intervalo mínimo de 5 minutos entre os ajustes de dose. O nível de analgesia e sedação deve ser cuidadosamente monitorado e reavaliado com regularidade, ajustando-se adequadamente a velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila. Se o nível de sedação desejável não for alcançado com a velocidade de infusão de 0,2 µg/kg/min, recomenda-se a administração de um agente sedativo apropriado. O médico deve ajustar a dose do agente sedativo até obter o nível ideal de sedação. Pode-se efetuar aumentos posteriores da velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila em incrementos de 0,025 µg/kg/min caso seja necessária a analgesia adicional.

O cloridrato de remifentanila tem sido estudado em pacientes de UTI durante pesquisas clínicas bem controladas por até três dias. Os dados adicionais de estudos clínicos feitos durante períodos mais longos são limitados.

A tabela abaixo resume a velocidade de infusão inicial e a faixa típica de dosagens de analgesia e sedação para cada paciente.

Orientação de dosagem para pacientes sob terapia intensiva

Infusão contínua ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
Velocidade inicial 0,1 a 0,15	Faixa 0,006 a 0,74

Não se recomenda a administração de dose de cloridrato de remifentanila em *bolus* nas unidades de terapia intensiva.

O uso de cloridrato de remifentanila irá reduzir a necessidade de administração simultânea de qualquer outro agente sedativo. As dosagens iniciais típicas de agentes sedativos, se necessário, são dadas abaixo.

Dosagem inicial recomendada de agentes sedativos (se necessários)

Agente sedativo	<i>Bolus</i> (mg/kg)	Infusão (mg/kg/h)
Propofol	Até 0,5	0,5
Midazolam	Até 0,03	0,03

A fim de permitir o ajuste individual dos respectivos agentes, agentes sedativos não devem ser preparados como uma mistura única na mesma bolsa de infusão.

Analgesia adicional de pacientes ventilados submetidos a procedimentos estimulantes

Pode ser necessário aumentar a velocidade de infusão preestabelecida de cloridrato de remifentanila para controlar a dor de pacientes em ventilação mecânica submetidos a procedimentos estimulantes e/ou dolorosos, como sucção endotraqueal, troca de curativo e fisioterapia. Recomenda-se manter velocidade de infusão de cloridrato de remifentanila de no mínimo 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por pelo menos 5 minutos antes do início do procedimento estimulante. O médico deve fazer ajustes de dose posteriores, a cada 2 a 5 minutos e em incrementos de 25% a 50%, em antecipação ou em resposta à necessidade de analgesia adicional. Para fornecer maior anestesia durante os procedimentos estimulantes, tem-se usado a velocidade de infusão média de 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e máxima de 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Descontinuação

Antes da descontinuação de cloridrato de remifentanila, o médico deve administrar agentes sedativos e analgésicos alternativos com antecedência suficiente. A escolha do agente apropriado e das doses deve ser feita antecipadamente. Para assegurar um despertar suave após tratamento com cloridrato de remifentanila, recomenda-se o ajuste da velocidade de infusão em estágios de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, por até 1 hora, antes da extubação.

Após a retirada do tubo da traqueia, o médico deve reduzir a velocidade de infusão em decréscimos de 25%, a intervalos de no mínimo 10 minutos, até descontinuar a infusão. Durante a retirada do ventilador mecânico, não se deve aumentar a infusão de cloridrato de remifentanila, fazendo-se somente ajustes de diminuição, suplementados com analgésicos alternativos, conforme a necessidade.

• Crianças

Não existem dados disponíveis sobre o uso de cloridrato de remifentanila em pacientes pediátricos internados em UTI.

• Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajustes das doses recomendadas acima em pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles em terapia renal substitutiva, internados em UTI.

Administração por infusão alvo-controlada

Não existem estudos específicos para pacientes em UTI.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

• Pacientes idosos (acima de 65 anos)

Anestesia geral

A dose inicial de remifentanila administrada a pacientes maiores de 65 anos de idade deve conter a metade da recomendada a adultos, sendo depois ajustada às necessidades do paciente, uma vez que há aumento de sensibilidade aos efeitos farmacológicos do medicamento entre os idosos. Esse ajuste de dosagem se aplica a todas as fases da anestesia, inclusive indução, manutenção e analgesia pós-operatória.

Anestesia cardíaca

Não é necessária a redução da dose inicial.

Administração por infusão controlada manualmente em Unidade de terapia intensiva

Não é necessária a redução da dose inicial (vide “Posologia”, nesta seção).

- **Pacientes obesos**

Recomenda-se a redução da dose de cloridrato de remifentanila para pacientes obesos com base no peso corporal ideal, pois a depuração (capacidade de eliminação do medicamento pelo organismo) e o volume de distribuição da remifentanila estão mais bem correlacionados com o peso corporal ideal do que com o peso corporal real nessa população.

- **Pacientes com insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal (mau funcionamento do rim), uma vez que o perfil farmacocinético da remifentanila permanece inalterado nessa população.

- **Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado), uma vez que o perfil farmacocinético da remifentanila permanece inalterado nessa população. Entretanto, os pacientes com insuficiência severa podem ser levemente mais sensíveis ao efeito depressor do sistema respiratório provocado pela remifentanila. O médico deve monitorar cuidadosamente esses pacientes, ajustando a dose do medicamento às necessidades deles.

- **Pacientes submetidos a neurocirurgia**

As experiências clínicas com pacientes submetidos a neurocirurgia, embora limitadas, mostraram que não são necessárias dosagens especiais.

- **Pacientes grau ASA III/IV**

Anestesia geral

Uma vez que se espera que os efeitos hemodinâmicos dos opioides potentes sejam mais pronunciados nos pacientes classificados pelos critérios da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA, na sigla em inglês) como de grau III (com doença sistêmica grave) ou IV (doença sistêmica grave com constante risco de morte), o médico deve ter cautela na administração de cloridrato de remifentanila nessa população.

Recomenda-se a redução da dosagem inicial e ajuste de acordo com o efeito.

Anestesia cardíaca

Não é necessária a redução da dose inicial (vide “Posologia”, nesta seção).

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas mais frequentemente observadas com o uso de cloridrato de remifentanila são a continuação dos efeitos farmacológicos característicos dos medicamentos dessa classe.

Essas reações adversas são revertidas minutos após a interrupção ou a diminuição da velocidade de administração de cloridrato de remifentanila.

Os eventos adversos abaixo são listados de acordo com a frequência e a classe do sistema órgão (SOC). As frequências são definidas como:

Reações muito comuns	$\geq 1/10$
Reações comuns	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Reações incomuns	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
Reações raras	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$
Reações muito raras	$< 1/10.000$

Distúrbios do sistema nervoso

Reação muito comum: Rigidez dos músculos esqueléticos (que estão sobre os ossos e as cartilagens)

Distúrbios cardíacos

Reações comuns: Diminuição da frequência dos batimentos cardíacos

Distúrbios do sistema vascular

Reação muito comum: Pressão arterial baixa

Reação comum: Pressão alta após a operação

Distúrbios respiratórios torácicos e do mediastino

Reações comuns: Depressão respiratória aguda, que compromete o funcionamento da respiração. Apneia (suspensão ou ausência de respiração)

Reação incomum: Hipóxia (baixa concentração de oxigênio nos tecidos corporais)

Distúrbios gastrointestinais

Reações muito comuns: Náusea e vômito

Reação incomum: Constipação

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Reação comum: Coceira

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Reação comum: Tremores após a cirurgia

Reação incomum: Dores após a cirurgia

Distúrbios do Sistema Imunológico

Reações raras: Reações alérgicas, inclusive anafilaxia (que é uma reação grave e generalizada), quando houve administração de cloridrato de remifentanila em conjunto com um ou mais agentes anestésicos.

Distúrbios cardíacos

Reações raras: Parada cardíaca, geralmente precedida de diminuição da frequência dos batimentos cardíacos, quando houve administração de cloridrato de remifentanila em conjunto com um ou mais agentes anestésicos.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Devido à ação muito curta de cloridrato de remifentanila, o potencial de efeitos nocivos no caso de superdosagem está limitado ao período imediatamente posterior à administração do medicamento. Com a interrupção da administração, o retorno à condição normal é rápido (10 minutos).

No caso de superdosagem ou suspeita de superdosagem, o médico deve conduzir os procedimentos necessários para o tratamento do caso. Ele deve tomar as seguintes medidas: interromper a administração de cloridrato de remifentanila, manter as vias respiratórias desobstruídas, iniciar ventilação assistida ou controlada com oxigênio e manter as funções relacionadas ao coração em níveis adequados. Se houver comprometimento da respiração associado com rigidez dos músculos, o médico poderá aplicar um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração assistida (por uso de aparelhos) ou controlada. Se ocorrer pressão arterial baixa, outros medicamentos e medidas apropriadas podem ser utilizados no tratamento.

É possível administrar, por via intravenosa (na veia), um medicamento da classe dos antagonistas opioides, como a naloxona, como antídoto específico no controle da depressão respiratória grave e da rigidez dos músculos. O médico saberá indicar o tratamento adequado para cada caso.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg MS N.º 1.0298.0414

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP n.º 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

USO RESTRITO A HOSPITAIS

ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM NOTIFICAÇÃO DE RECEITA “A”.



R_0414_03

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
01/12/2022	-----	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p align="center">VPS</p> <p align="center">5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar</p> <p align="center">VP</p> <p align="center">4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p>	VP/ VPS	2 mg e 5 mg, Pó liófilo para solução injetável

1305/2022	2722460/22-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<p>VP:</p> <p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>VPS</p> <p>3. Características farmacológicas</p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10. Superdose</p> <p>Itens alterados para adequação à Bula Padrão de ULTIVA (Aspen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 04/02/2022.</p>	VP/VPS	2 mg e 5 mg, Pó liófilo para solução injetável
11/02/2020	0427881/20-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Correção ortográfica	VP	2 mg e 5 mg, Pó liófilo para solução injetável
23/07/2019	0643387/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I – Identificação do medicamento III - Dizeres Legais	VP	2 mg e 5 mg, Pó liófilo para solução injetável
04/05/2015	0385635/15-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Adequação à Bula Padrão do medicamento referência ULTIVA® (GlaxoSmithKline), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 14/11/2014, e conforme RDC 47/09.	VP/VPS	2 mg e 5 mg, Pó liofilizado injetável