



CONSORCI  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALÈNCIA



Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

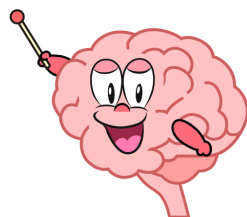
# **Nuevas propuestas desde la farmacología: Remimazolam, Ciprofol y Fospropfol Disódico. ¿Qué aportan sobre la farmacología actual? ¿Necesarios en nuestra práctica?**

**Dra Sofía Machado Ortiz**  
**Dra Cristina Rodríguez Oliva (MIR)**

**Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor**  
**Consorcio Hospital General Universitario de Valencia**

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada**  
**Valencia 11 de junio de 2024**

# ¿FÁRMACO IDEAL?



- Efecto hipnótico, amnésico y analgésico
- Tiempo de inicio rápido.
- Tiempo de recuperación corto.
- Corta duración.
- Margen terapéutico amplio.
- Estabilidad hemodinámica.
- Estabilidad respiratoria.

- Cinética lineal.
- Tiempo medio sensible al contexto corto.
- Eliminación rápida.
- Relación dosis-respuesta predecible



## Sedative medications outside the operating room and the pharmacology of sedatives

Tom G. Hansen

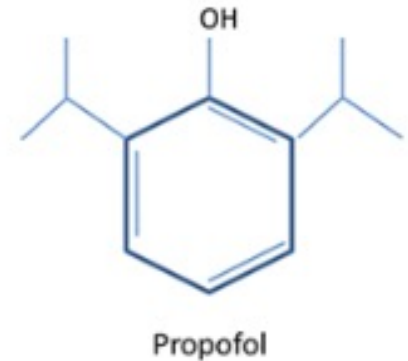
**Table 2.** Pharmacokinetic parameters for the most commonly used sedatives and analgesics

	V <sub>ss</sub> (l/kg)	Cl (ml/kg/min)	t <sub>1/2-el</sub> (h)	CSHT1 (min)	CSHT3 (min)	F (%)
Propofol	1.0–8.5	30–39	3–9	10	21	98
Thiopental	1.4–3.3	1.6–4.3	5–12	80	120	75
Etomidate	2.0–4.5	12–20	1–5	4	8	76
S-ketamine	3.0	16–18	2–3	5	22	50
Midazolam	1.0–1.5	4–8	1–4	32	60	95
Fentanyl	4.0	12.6	2–4	25	105	43
Clonidine	1.7–2.5	3.2	6–24			20–40
Dexmedetomidine	1.7	9.0	2–3			94
Alfentanil	0.7	5.1	1.0–1.5	32	56	85
Sufentanil	1.7	11.8	2.7	18	22	70
Remifentanil	0.4	44.0	0.1	0.1	0.1	70
Flumazenil	1.0	5–20	0.7–1.3			
Naloxone			30–60			

Cl, clearance; CSHT1, context-sensitive half-time after 1 h; CSHT3, context-sensitive half-time after 3 h; F, protein binding; t<sub>1/2-el</sub>, elimination half-time; V<sub>ss</sub>, volume of distribution at steady state.

# PROPOFOL

- ✓ Inducción y el mantenimiento de la anestesia general.
  - ✓ Sedación en pacientes en UCI.
  - ✓ Sedación ambulatoria de procedimientos diagnósticos y terapéuticos.
  - ✓ Principio activo: 2,6-diisopropilfenol.
  - ✓ Altamente lipofílico -> No es soluble en agua.
  - ✓ Formulación en emulsión lipídica: aceite de soja, glicerol y fosfolípidos de huevo.
- Vial de 20 ml (10 mg/ml): 8- 20 euros.
  - Vial de 50 ml (10 mg/ml): 20-50 euros.
  - Vial de 100 ml (10 mg/ml): 40-80 euros.



# PROPOFOL

## MECANISMO DE ACCIÓN



- ✓ Activa los receptores de ácido gamma-aminobutírico GABA-A .
  - Aumenta la frecuencia de apertura de los canales de cloro, lo que hiperpolariza la neurona y disminuye su excitabilidad.
- ✓ Inhibe también los receptores glutamatergicos N-metilD-aspartato (NMDA).

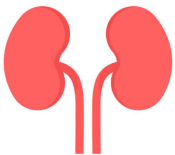
# PROPOFOL

## METABOLISMO Y ELIMINACIÓN



### Metabolismo hepático.

- Fase I Oxidación: A través del sistema enzimático del CYTP450 (CYP2B6 y CYP2C9) es hidroxilado para formar el metabolito principal, **4-hidroxi-propofol**.
- Fase II Conjugación: Los metabolitos formados son conjugados con ácido glucurónico en una reacción catalizada por las enzimas UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) para formar 4-hidroxi-propofol glucurónido, que es más soluble en agua y, por lo tanto, más fácilmente excretado.



### Eliminación renal.

# PROPOFOL

## VENTAJAS E INCONVENIENTES



- Volumen de distribución amplio con un inicio de acción rápido.
- Corta duración.
- Tiempo corto sensible al contexto.
- Baja incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios



- **Ventana terapéutica estrecho** lo que provoca depresiones cardiovascular y respiratoria dosis dependiente.
- **Formulación lipídica:**
  - Dolor al inyectarse.
  - Tromboflebitis.
  - Hiperlipidemia/pancreatitis en su uso a largo plazo.
  - Riesgo de infección por el potencial piógeno de la emulsión lipídica.
- **Síndrome de infusión de Propofol.**

# FOSFOPROFOL DISÓDICO

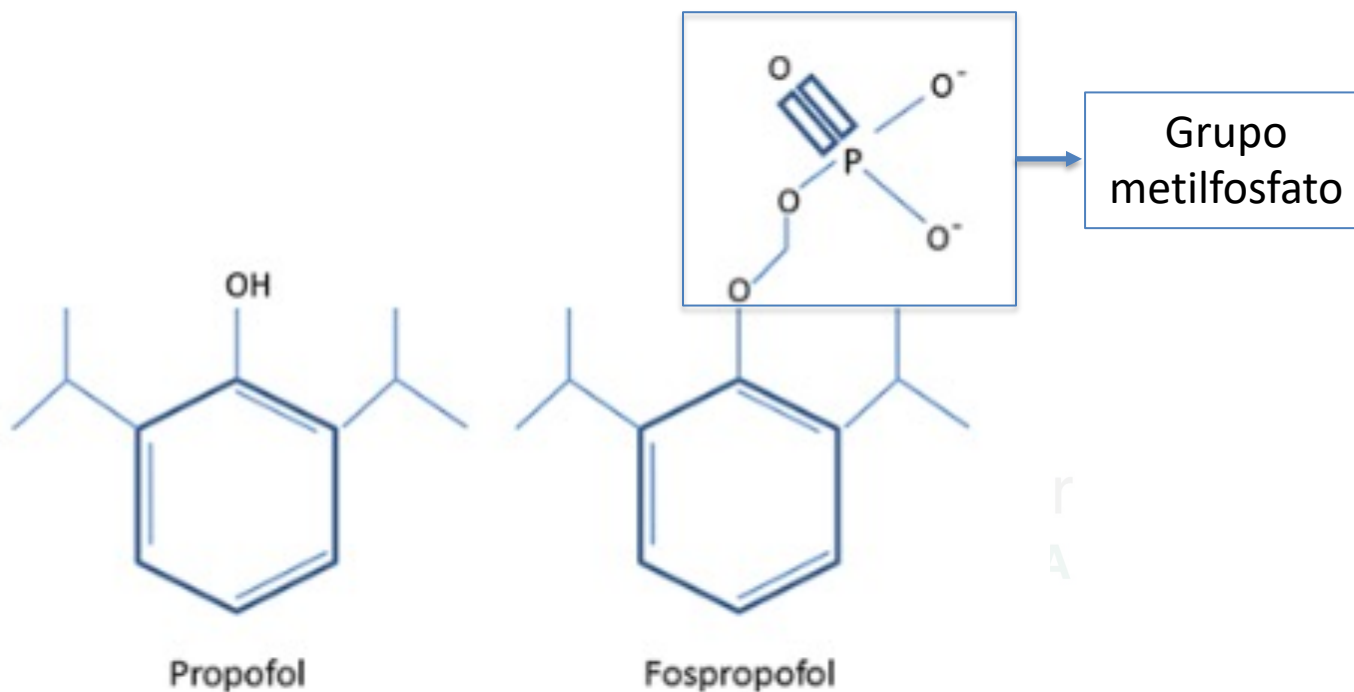
- ✓ Diseñado por la Universidad de Kansas en 2007.
- ✓ Aprobado en EEUU por la FDA en diciembre de 2008 como medicamento de lista IV para la **sedación anestésica monitorizada en pacientes adultos** sometidos a procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos.
- ✓ No está aún aceptado por la Agencia Europea del Medicamento.
- ✓ **Lusedra®**: Vial de 30ml (35mg/ml): 100-300\$





# FOSFOPROFOL DISÓDICO

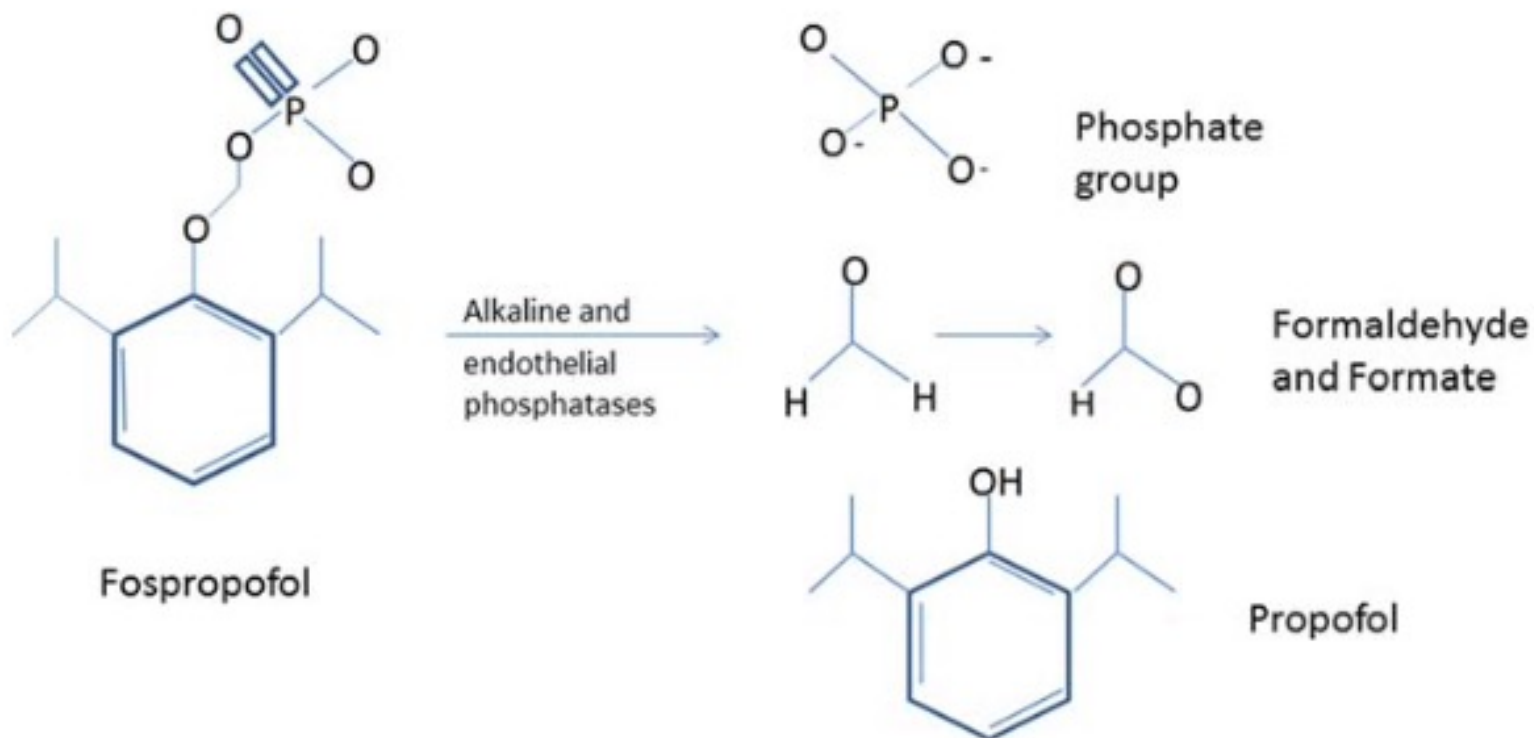
Fosfono-O-metil-2,6diisopropilfenol sal disódica (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>PNa<sub>2</sub>)



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 11 de junio de 2024

# FOSFOPROFOL DISÓDICO

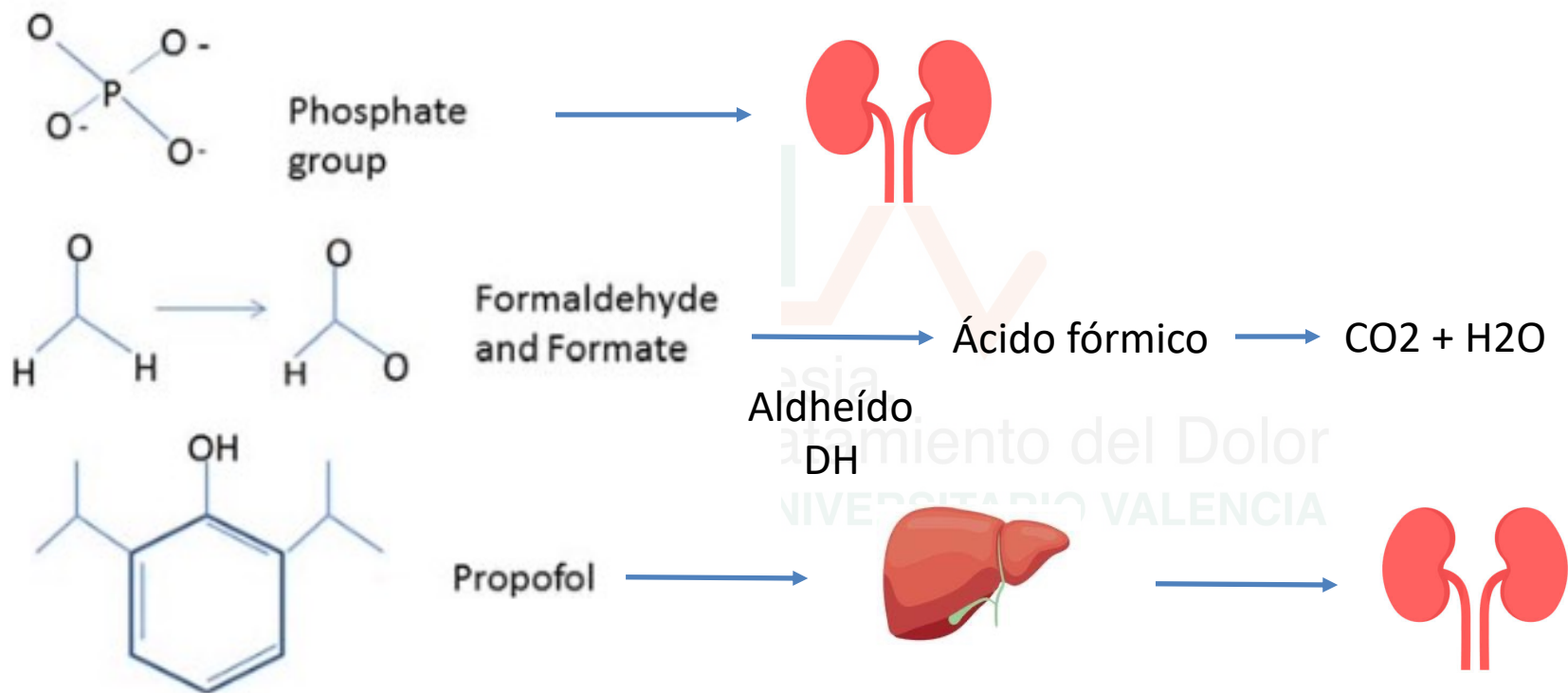
## MECANISMO DE ACCIÓN



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 11 de junio de 2024

# FOSFOPROFOL DISÓDICO

## METABOLISMO Y ELIMINACIÓN



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 11 de junio de 2024

# FOSFOPROFOL DISÓDICO

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

- ✓ Por su naturaleza hidrofílica tiene una distribución inicial en el plasma con un volumen de distribución bajo.
- ✓ Elevada unión a proteínas en especial albumina 98%.
- ✓ Una vez es metabolizado a Propofol el volumen de distribución es mucho mayor.
- ✓ Inicio de acción más prolongado.
- ✓ Vida media de eliminación es de aproximadamente 50min.
- ✓ No se recomiendan ajustes de dosis en insuficiencia renal crónica.
- ✓ La insuficiencia hepática podría afectar al metabolismo y la unión a proteínas, pero se requieren más estudios para evaluar si esto afecta a la dosificación.



# FOSFOPROFOL DISÓDICO

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

**Table 1.** *Comparison of Propofol and Fospropofol Characteristics*<sup>13-18</sup>

	Propofol	Fospropofol
Formulation	Lipid emulsion	Aqueous
Dose (mg/kg)	1-2 mg/kg	6.5 mg/kg
Onset	40 s-1 min	4-8 min
Duration of action*	3-10 min	5-18 min
Half-life (h)	0.97	0.88
Elimination	Urine	Urine
Side effect	Pain on injection	Parasthesias, perineal pain
CV depression†	+++	+
Respiratory depression†	+++	+

\*After bolus dose.<sup>19,20</sup>

†Dose dependent

+ indicates mild; +++, moderate to severe (dose dependent).



# FOSFOPROFOL DISÓDICO

## Clinical trial: a dose-response study of fospropofol disodium for moderate sedation during colonoscopy

L B Cohen <sup>1</sup>

- 127 pacientes
- Cinco brazos: 2, 5, 6,5 u 8 mg/kg de fospropofol y un grupo 0,02mg/kg de midazolam.

## A randomized, double-blind, phase 3 study of fospropofol disodium for sedation during colonoscopy

Lawrence B Cohen <sup>1</sup>, Edward Cattau, Allen Goetsch, Atul Shah, John R Weber, Douglas K Rex, Jacqueline M Kline

- 314 pacientes.
- Tres brazos: 2, 6.5 mg/kg de fospropofol y 0,02 mg/kg de midazolam

## A phase 3, randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of fospropofol disodium injection for moderate sedation in patients undergoing flexible bronchoscopy

Gerard A Silvestri <sup>1</sup>, Brad D Vincent <sup>2</sup>, Momen M Wahidi <sup>3</sup>, Emory Robinette <sup>4</sup>, James R Hansbrough <sup>5</sup>, Gordon H Downie <sup>6</sup>

- 252 pacientes
- Bolo de inducción 2mg/kg vs 6,5mg/kg de fospropofol.

## Safety evaluation of fospropofol for sedation during minor surgical procedures

Tong J Gan <sup>1</sup>, Bradley D Berry, Evan F Ekman, Richard C Muckerman 2nd, Neal Shore, Robert Hardi

- 126 pacientes
- 6,5 mg/kg de fospropofol
- Suplementos 1,63 mg/kg de fospropofol

# FOSFOPROFOL DISÓDICO

Variable principal fue el éxito de la sedación:

- 3 puntuaciones consecutivas de MOAA/S  $\leq$  4.
- Finalizar el procedimiento sin usar sedantes alternativos ni ventilación asistida.

**Table 2.** *Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) Scale*<sup>30</sup>

5	= patient responds rapidly to name spoken in normal tone
4	= patient has a lethargic response to name spoken in normal tone
3	= patient responds only after name is called loudly or repeatedly
2	= patient responds only after mild prodding or shaking
1	= patient responds only after painful trapezius squeeze
0	= patient does not respond to painful trapezius squeeze

**A randomized, open-label study of the safety and tolerability of fospropofol for patients requiring intubation and mechanical ventilation in the intensive care unit**

[Keith A Candiotti](#)<sup>1</sup>, [Tong J Gan](#), [Christopher Young](#), [Alex Bek](#),  
[Richard Kahn](#), [Philip Lebowitz](#), [Jeffrey J Littman](#)

**Fospropofol Disodium for Sedation in Elderly Patients Undergoing Flexible Bronchoscopy**

[Gerard A. Silvestri](#), MD, FCCP,<sup>\*</sup> [Brad D. Vincent](#), MD, FCCP,<sup>†</sup> and [Momen M. Wahidi](#), MD, FCCP<sup>‡</sup>

# FOSFOPROFOL DISÓDICO

## RESULTADOS

- ✓ Las puntuaciones de satisfacción del paciente fueron más altas en todos los grupos de fospropofol.
- ✓ Tasas de éxito de sedación fueron mayores en los grupos de **6,5mg/kg** de fospropofol.
- ✓ Se necesitaron menos dosis suplementarias en el grupo de 6,5mg/kg de fospropofol.
- ✓ Dosis de **1,63mg/kg** en > 65 años y ASA III fueron eficaces y no mostraron reacciones adversas.
- ✓ Inicio de acción y tiempo de recuperación son dosis-dependiente.
- ✓ A las dosis recomendadas, tanto el tiempo de pérdida de consciencia como el tiempo hasta recuperar el estado de alerta total es aproximadamente **5 minutos**.



# FOSFOPROFOL DISÓDICO

## RESULTADOS

- ✓ Ausencia de dolor al inyectarse.
- ✓ Efectos adversos más frecuentes **parestesias perineales (50-60%)** y **prurito (10-20%)**. Transitorios, de intensidad leve a moderada, se informa de 1-5 min después de la inyección.
- ✓ Mejor perfil de seguridad debido a su liberación prolongada con una incidencia de **hipotensión (3%)** e **hipoxemia (<1%)**.
- ✓ Es un sedante eficaz y bien tolerado en pacientes de la UCI sometidos a sedaciones entre 2 – 12 horas.

# CIPROFOL

- ✓ Publicado por primera vez en mayo 2017.
- ✓ Aprobado en China por la NMPA en Febrero 2022 para uso clínico tanto en **sedaciones como para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general**.
- ✓ Haisco Pharmaceuticals: Viales de 20ml (2,5mg/ml): 80-200 euros.

Design, Synthesis, and Evaluation of Novel 2,6-Disubstituted Phenol Derivatives as General Anesthetics

Linlin Qin<sup>1</sup>, Lei Ren<sup>1</sup>, Songlin Wan<sup>1</sup>, Guoliang Liu<sup>1</sup>, Xinfeng Luo<sup>1</sup>, Zhenhong Liu<sup>1</sup>, Fangqiong Li<sup>1</sup>, Yan Yu<sup>1</sup>, Jianyu Liu<sup>1</sup>, Yonggang Wei<sup>1</sup>

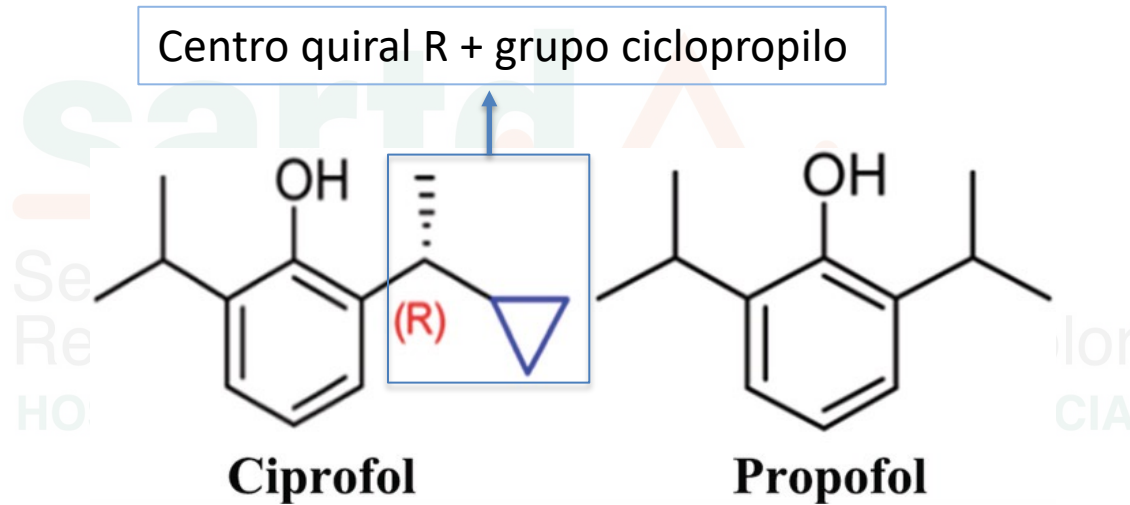


**NATIONAL MEDICAL PRODUCTS ADMINISTRATION**  
国家药品监督管理局



# CIPROFOL

## 2-[(1R)-[1-ciclopropiletil]]-6-isopropilfenol (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O)



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 11 de junio de 2024

# CIPROFOL

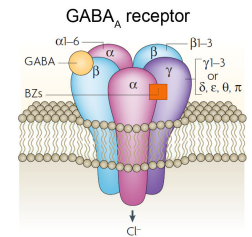
## MECANISMO DE ACCIÓN



✓ Más potente que el Propofol

La incorporación del grupo ciclopropilo aumenta la afinidad del fármaco por los receptores GABA-A.

- Activa los receptores de ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA-A).
  - Potencia la actividad del canal iónico.
  - Potencia la propia acción de GABA.



✓ Mejor perfil de seguridad que el Propofol

- Esta mayor potencia se traduce en menos cantidad de fármaco y por tanto mejor estabilidad hemodinámica reduciendo la incidencia de hipotensión y bradicardia.

# CIPROFOL

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

- ✓ Volumen de distribución muy amplio.
- ✓ 95% del fármaco unido a proteínas plasmáticas.
- ✓ Cmax se obtiene aproximadamente 1 min después de la inyección.
- ✓ Inicio de acción rápido, entre 40 segundos y 1 minuto.
- ✓ Tiempo corto sensible al contexto.
- ✓ Metabolismo hepático y eliminación renal.
- ✓ Vida media de eliminación 1,2-2 horas. Aclaramiento rápido.
- ✓ Duración corta.

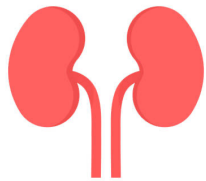


# CIPROFOL

## METABOLISMO Y ELIMINACIÓN



Enzimas glucuronosil-transferasas de fase II (UGTs), siendo la UGT1A9 la principal enzima responsable de convertir el Ciprofol en su principal metabolito, **M4**.



**No se considera necesario hacer ajustes de dosis en individuos con deterioro de la función renal leve a moderada.**

Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ciprofol emulsion in Chinese subjects with normal or impaired renal function

Jun Tao <sup>1 2</sup>, Shuaibing Liu <sup>1 2</sup>, Ying Ying Zhao <sup>3</sup>, Lei Qi <sup>1</sup>, Pangke Yan <sup>4</sup>, Nan Wu <sup>4</sup>, Xiao Liu <sup>4</sup>, Dongwei Liu <sup>5</sup>, Xin Tian <sup>1 2</sup>

No mostraron alteraciones clínicamente significativas en la PK y PD del Ciprofol. Además, mostró una tolerancia favorable y un perfil de seguridad aceptable en todos los grupos con diferentes niveles de función renal.



# CIPROFOL

Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of ciprofol emulsion in Chinese subjects: a single center, open-label, single-arm dose-escalation phase 1 study

[Yi Teng](#),<sup>1,2,\*</sup> [Meng-Chan Ou](#),<sup>1,2,\*</sup> [Xiao Wang](#),<sup>1,2</sup> [Wen-Sheng Zhang](#),<sup>1,2</sup> [Xiao Liu](#),<sup>3</sup> [Yong Liang](#),<sup>3</sup> [Yun-Xia Zuo](#),<sup>1,2</sup> [Tao Zhu](#),<sup>1,2</sup> [Bin Liu](#),<sup>1,2</sup> and [Jin Liu](#)<sup>1,2</sup>

Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: Phase IIa and IIb multi-center clinical trials

[Yi Teng](#)<sup>a 1</sup>, [Mengchan Ou](#)<sup>a 1</sup>, [Xiao Wang](#)<sup>a</sup>, [Wensheng Zhang](#)<sup>a</sup>, [Xiao Liu](#)<sup>b</sup> ✉, [Yong Liang](#)<sup>b</sup> ✉, [Kuixiang Li](#)<sup>c</sup>, [Yaping Wang](#)<sup>d</sup>, [Wen Ouyang](#)<sup>e</sup> ✉, [Hao Weng](#)<sup>f</sup>, [Jun Li](#)<sup>g</sup>, [Shanglong Yao](#)<sup>h</sup>, [Jinhai Meng](#)<sup>i</sup>, [Wangning Shangguan](#)<sup>g</sup>, [Yunxia Zuo](#)<sup>a</sup> ✉, [Tao Zhu](#)<sup>a</sup>, [Bin Liu](#)<sup>a</sup>, [Jin Liu](#)<sup>a</sup> ✉

Comparison of ciprofol (HSK3486) versus propofol for the induction of deep sedation during gastroscopy and colonoscopy procedures: A multi-centre, non-inferiority, randomized, controlled phase 3 clinical trial

[Junxiang Li](#)<sup>1 2</sup>, [Xiao Wang](#)<sup>1</sup>, [Jin Liu](#)<sup>1</sup>, [Xia Wang](#)<sup>1</sup>, [Xiangkui Li](#)<sup>3</sup>, [Yaping Wang](#)<sup>4</sup>, [Wen Ouyang](#)<sup>5</sup>, [Jun Li](#)<sup>6</sup>, [Shanglong Yao](#)<sup>7</sup>, [Zhaoqiong Zhu](#)<sup>8</sup>, [Qulian Guo](#)<sup>9</sup>, [Yonghao Yu](#)<sup>10</sup>, [Jinhai Meng](#)<sup>11</sup>, [Yunxia Zuo](#)<sup>1</sup>

- Ensayo clínico multicéntrico, de no inferioridad, controlado y aleatorizado.
- Ciprofol vs Propofol.

# CIPROFOL

## RESULTADOS

- El Ciprofol es seguro y bien tolerado en dosis de 0.15–0.9 mg/kg.
- Dosis **0,4-0,5mg/kg** indujo niveles de sedación equivalentes al Propofol a 2mg/kg durante colonoscopias con un perfil de seguridad similar sin efectos adversos graves.
- Mostró un tiempo de inicio similar y una potencia de cuatro a cinco veces superior al Propofol.
- Ciprofol fue no inferior al Propofol en cuanto a la tasa de éxito de sedación profunda.
- Ciprofol mostro un mejor perfil de seguridad estadísticamente significativo, con menos incidencia de efectos adversos graves (hipoxemia, apnea, bradicardia e hipotensión).







# CIPROFOL

Hudaib et al. *J Anesth Analg Crit Care* (2024) 4:25  
<https://doi.org/10.1186/s44158-024-00160-8>

Journal of Anesthesia,  
Analgesia and Critical Care

 **PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER**

**REVIEW** **Open Access**



## Efficacy and safety of ciprofol versus propofol for induction and maintenance of general anesthesia: a systematic review and meta-analysis

Muhammad Hudaib<sup>1</sup>, Hurais Malik<sup>1</sup>, Syeda Javeria Zakir<sup>2</sup>, Samra Rabbani<sup>2</sup>, Dhanushan Gnanendran<sup>3</sup>, Abdul Rehman Shah Syed<sup>2</sup>, Noor Fatima Suri<sup>2</sup>, Javeria Khan<sup>2</sup>, Arham Iqbal<sup>2</sup>, Nowal Hussain<sup>2</sup>, Muhammad Abdullah<sup>4</sup>, Satesh Kumar<sup>5</sup>, Mahima Khatri<sup>2</sup> and Giustino Varrassi<sup>6\*</sup>

Curro et al. *J Anesth Analg Crit Care* (2024) 4:24  
<https://doi.org/10.1186/s44158-024-00159-1>

Journal of Anesthesia,  
Analgesia and Critical Care

 **PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER**

**REVIEW** **Open Access**



## Ciprofol as compared to propofol for sedation and general anesthesia: a systematic review of randomized controlled trials

Jessica M. Curro<sup>1\*</sup>, Cristina Santonocito<sup>2\*</sup>, Federica Merola<sup>2</sup>, Simone Messina<sup>1,2</sup>, Marco Sanfilippo<sup>2</sup>, Serena Brancati<sup>3</sup>, Filippo Drago<sup>3,4</sup> and Filippo Sanfilippo<sup>2,5\*</sup>

Ainiwaer and Jiang *BMC Anesthesiology* (2024) 24:93  
<https://doi.org/10.1186/s12871-024-02479-9>

BMC Anesthesiology

**RESEARCH** **Open Access**



## Efficacy and safety of ciprofol versus propofol for anesthesia induction in adult patients received elective surgeries: a meta-analysis

Dilireba Ainiwaer<sup>1</sup> and Wanwei Jiang<sup>1\*</sup>

# CIPROFOL

## RESULTADOS

- ✓ Tasa de éxito de la inducción de la anestesia (no requerir fármaco sedante adicional, ni >2 dosis complementarias): no revelo diferencias significativas entre los grupos de Ciprofol y Propofol siendo del 100%.
- ✓ No hubo diferencias tampoco en el tiempo de inducción (tiempo hasta obtener una puntuación MOAA/S<1 o desaparición reflejo de pestañas).
- ✓ En el análisis de subgrupos tampoco se revelaron diferencias en los grupos de Ciprofol 0,4mg/kg o Ciprofol 0,5mg/kg lo que sugiere que también se pueden llegar a tiempos de inducción similares al Propofol a dosis de 0,4mg/kg.
- ✓ Dosis de 0,6-1mg/kg/h de Ciprofol son eficaces y seguras para el mantenimiento de la anestesia general.

# CIPROFOL

## RESULTADOS

- ✓ No hubo diferencias en los tiempos de extubación.
- ✓ No hubo diferencias en el tiempo de recuperación del estado de alerta total.
- ✓ Ciprofol se asoció con una menor incidencia de hipotensión.
- ✓ Ciprofol se asoció con una incidencia significativamente menor de dolor en lugar de inyección.

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

# CIPROFOL



CASE REPORT

## Anesthesia with ciprofol in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A case report

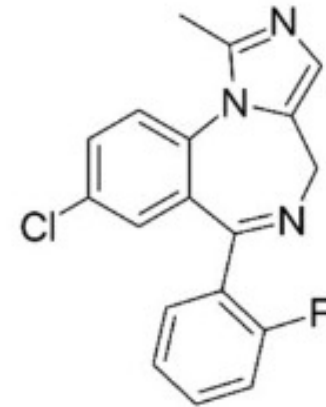
Le Yu, Evelyne Bischof, Hui-Hong Lu

### CONCLUSION

Ciprofol may be a safe and effective agent for anesthesia in cardiac surgery with CPB. Ciprofol can be administered for induction and maintenance of anesthesia in CPB surgery. Ciprofol may have advantages over propofol for hemodynamic stabilization during anesthesia maintenance during cardiopulmonary bypass. **With further research, ciprofol may replace propofol in the field of cardiac anesthesia.**

# MIDAZOLAM

- ✓ Benzodiazepina de acción rápida.
- ✓ Actúa sobre los receptores GABA-A.
- ✓ Sedante, ansiolítico, amnesia anterógrada, anticonvulsivante.
- ✓ No tiene efectos analgésicos.
- ✓ Metabolismo hepático (CYTP450).
- ✓ Metabolito activo a-hidroximidazolam.
- ✓ Acumulación en los tejidos.
- ✓ Tiempo de recuperación prolongado en IH, IR, tras infusiones largas o interacciones farmacológicas.



# REMIMAZOLAM

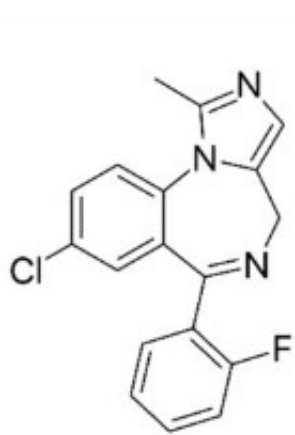
- ✓ Aprobado en China en 2019 para inducción y el mantenimiento de la sedación en adultos.
- ✓ Aprobado por la FDA en julio de 2020 para inducción y el mantenimiento de la sedación en adultos
- ✓ Aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en julio 2021 para la inducción y mantenimiento de la sedación en adultos. Aunque su uso en anestesia general está bastante extendido.
- ✓ **Byfavo®**: Vial 20mg en polvo, tras la reconstitución (SSF 0.9%): 2,5mg/ml. 40-80 euros.



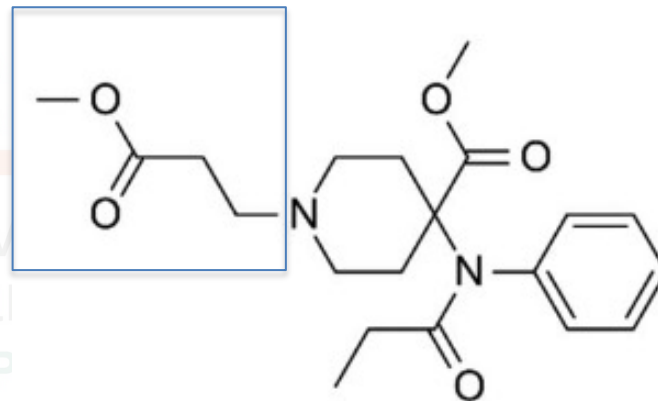
**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 11 de junio de 2024**

# REMIMAZOLAM

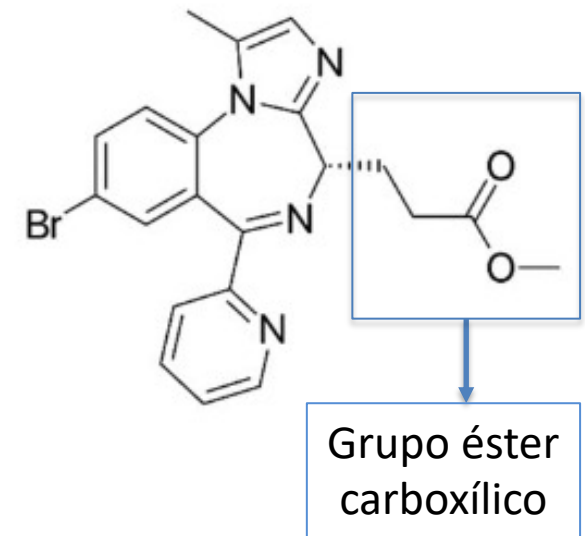
MIDAZOLAM



REMIFENTANILO



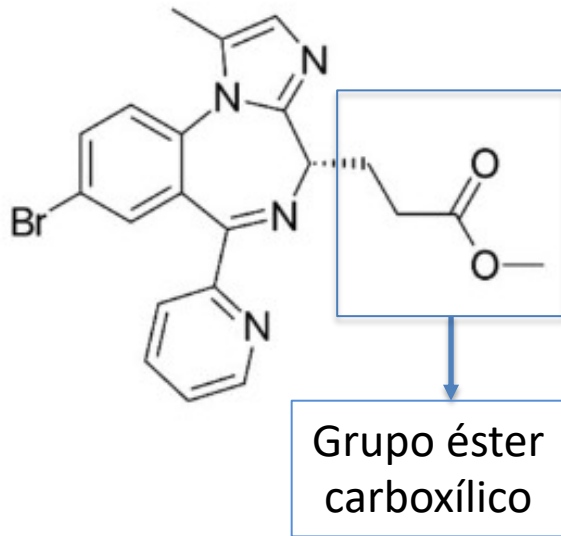
REMIMAZOLAM



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 11 de junio de 2024

# REMIMAZOLAM

## METABOLISMO Y ELIMINACIÓN



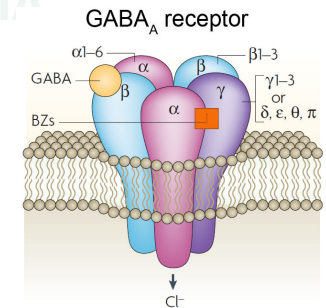
- ✓ Rápida hidrólisis por las esterasas tisulares inespecíficas del hígado y otros tejidos principalmente carboxilesterasa-1 (CES-1).
- ✓ Metabolito principal, el **ácido carboxílico de remimazolam (CNS 7054)**.
- ✓ Metabolismo independiente del CYP450.
- ✓ Vida media de eliminación muy corta.
- ✓ Excreción renal en como metabolito inactivo.



# REMIMAZOLAM

## MECANISMO DE ACCIÓN

- ✓ Activa los receptores de ácido gamma-aminobutírico GABA-A
  - Aumenta la frecuencia de apertura de los canales de cloro, lo que hiperpolariza la neurona y disminuye su excitabilidad.
- ✓ Sedación, ansiolisis, amnesia anterógrada.
- ✓ Actúa sobre los receptores GABA como el Midazolam, pero tiene un metabolismo independiente de órganos como el Remifentanilo.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 11 de junio de 2024

# REMIMAZOLAM

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

- ✓ Volumen de distribución bajo. Alta unión a proteínas 92%.
- ✓ Inicio de acción rápido 1-3 minutos.
- ✓ Vida media de eliminación en plasma corta y un aclaramiento elevado.
- ✓ Tiempo de semivida sensible al contexto corto.
- ✓ Tiempo de recuperación corto (8 minutos).
- ✓ El volumen de distribución central se ve ligeramente afectado por el peso corporal. Ajuste de dosis en función del peso (pesos extremos o infusiones continuas).
- ✓ No se ve afectada por enfermedad renal crónica, edad, sexo, raza.
- ✓ Insuficiencia hepática de moderada a grave puede haber un ligero aumento de la vida media de eliminación y en el tiempo de recuperación (12-16 minutos)



# REMIMAZOLAM

Clinical Trial > *Gastrointest Endosc.* 2018 Sep;88(3):427-437.e6.

doi: 10.1016/j.gie.2018.04.2351. Epub 2018 Apr 30.

## A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy

Douglas K Rex<sup>1</sup>, Raj Bhandari<sup>2</sup>, Taddese Desta<sup>3</sup>, Michael P DeMicco<sup>4</sup>, Cynthia Schaeffer<sup>5</sup>, Kyle Etzkorn<sup>6</sup>, Charles F Barish<sup>7</sup>, Ronald Pruitt<sup>8</sup>, Brooks D Cash<sup>9</sup>, Daniel Quirk<sup>10</sup>, Felix Tiongco<sup>11</sup>, Shelby Sullivan<sup>12</sup>, David Bernstein<sup>13</sup>

Randomized Controlled Trial > *Chest.* 2019 Jan;155(1):137-146.

doi: 10.1016/j.chest.2018.09.015. Epub 2018 Oct 4.

## Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy

Nicholas J Pastis<sup>1</sup>, Lonny B Yarmus<sup>2</sup>, Frank Schippers<sup>3</sup>, Randall Ostroff<sup>4</sup>, Alexander Chen<sup>5</sup>, Jason Akulian<sup>6</sup>, Momen Wahidi<sup>7</sup>, Samira Shojaee<sup>8</sup>, Nichole T Tanner<sup>9</sup>, Sean P Callahan<sup>10</sup>, Gregory Feldman<sup>11</sup>, Daniel G Lorch Jr<sup>12</sup>, Ikeadi Ndukwu<sup>13</sup>, Michael A Pritchett<sup>14</sup>, Gerard A Silvestri<sup>9</sup>; PAION Investigators

461 pacientes.

446 pacientes.

- Bolo inicial 5 mg de Remimazolam + dosis suplementarias 2,5 mg.
- Bolo inicial 1,75mg de Midazolam + suplementos 1 mg en < 60 años. 1mg + suplementos de 0,5mg en > 60 años/ASAIII.
- Variable principal fue el éxito del procedimiento: Poder completarlo sin medicación sedante alternativa y no requerir más de 5 suplementos de Remimazolam en periodos de 15 min, ni más de 3 dosis en 12 min de Midazolam.

# REMIMAZOLAM

## RESULTADOS

- Variable principal de los estudios:
  - El 91,3% de los pacientes con Remimazolam tuvieron éxito de la colonoscopia. 1,7% en el brazo de placebo y un 25,2% en el brazo de Midazolam.
  - El 80,6% de los pacientes con Remimazolam tuvieron éxito de la broncoscopia. 4,8% en grupo de placebo y 32,9% el grupo de Midazolam.
- Variables secundarias:
  - Tiempo hasta alcanzar la máxima sedación (MOAA/S <3) fue 3 minutos para el Remimazolam.
  - Tiempo hasta recuperar el estado de alerta total fue 6 minutos (13 minutos para el grupo de Midazolam).
  - Los pacientes que recibieron Remimazolam tuvieron menos episodios de hipotensión y depresión respiratoria.

# REMIMAZOLAM

> [Front Pharmacol.](#) 2023 Feb 6:14:1101728. doi: 10.3389/fphar.2023.1101728. eCollection 2023.

## The use of remimazolam *versus* propofol for induction and maintenance of general anesthesia: A systematic review and meta-analysis

Ching-Chung Ko<sup>1 2</sup>, Kuo-Chuan Hung<sup>3</sup>, Amina M Illias<sup>4 5</sup>, Chong-Chi Chiu<sup>6 7 8</sup>, Chia-Hung Yu<sup>3</sup>, Chien-Ming Lin<sup>3</sup>, I-Wen Chen<sup>9</sup>, Cheuk-Kwan Sun<sup>7 10</sup>

738 pacientes 55 años, ASA I-II

Anaesthesia 2024, 79, 410-422

doi:10.1111/anae.16205

### Original Article

## Anaesthetic efficacy and postinduction hypotension with remimazolam compared with propofol: a multicentre randomised controlled trial

J. Fechner, K. El-Boghdady, D. R. Spahn, J. Motsch, M. M. R. F. Struys, O. Duranteau, M. T. Ganter, T. Richter, M. W. Hollmann, R. Rossaint, S. Bercker, S. Rex, B. Drexler, F. Schippers, A. Morley, H. Ihmsen, E. Kochs\* and on behalf of the Surgery Under Remimazolam - Total IntraVenous Anaesthesia (SURE-TIVA) Trial Group\*\*

365 pacientes > 65 años, ASA III-IV

- Asignados dos grupos de TIVA Remimazolam + Remifentanilo vs Propofol + Remifentanilo.
  - Remimazolam: Inducción: 6-12 mg/kg/h + mantenimiento: 1-2 mg/kg/h.
  - Propofol: Inducción bolo 2 mg/kg + mantenimiento 4-6 mg/kg/h.
- La variable principal fue el efecto anestésico cuantificado con valores del Índice Narcotrend < 60 y la aparición de eventos de hipotensión tras la inducción.

# REMIMAZOLAM

## RESULTADOS

- ✓ **Remimazolam no fue inferior al Propofol en cuanto a el efecto anestésico.**
- ✓ **Dosificación ajustada al peso de Remimazolam: **Inducción: 6-12 mg/kg/h + mantenimiento: 1-2 mg/kg/h** fueron no inferiores al Propofol en cuanto al éxito de la anestesia general.**
- ✓ **No hubo diferencias significativas en el tiempo de inducción ni el tiempo hasta la recuperación del estado de alerta total.**
- ✓ **Los eventos de hipotensión que requirieron la administración de bolos de noradrenalina tras la inducción fueron significativamente menores en el grupo de Remimazolam.**
- ✓ **Los eventos de bradicardia extrema tras la inducción fueron significativamente menores en el grupo del Remimazolam.**
- ✓ **Durante la cirugía los pacientes de requirieron infusión de noradrenalina las dosis administradas fueron más bajas en el grupo de Remimazolam.**

# FOSFOPROFOL DISÓDICO

## CONCLUSIONES

- ✓ Estudios han demostrado que es una alternativa segura y eficaz para la sedación en adultos.
- ✓ Dosis eficaz recomendada es de **6,5 mg/kg** con una dosis máxima de 12,5mg/kg. Se recomienda reducir la dosis un 25% (1,63mg/kg) en >65 años, ASA III o <50kg.
- ✓ Tiempo de inicio de acción y de recuperación de 5 minutos.
- ✓ Parece tener un mejor perfil de seguridad por la liberación gradual del Propofol.
- ✓ Efectos adversos más frecuentes son parestesias perineales y prurito entre 1 o 5 minutos tras la administración. Transitorios, de intensidad leve a moderada.
- ✓ No duele al inyectarse.
- ✓ La falta de metabolitos activos y su emulsión no lipídica lo convierte en una opción atractiva para infusiones prolongadas, aunque se necesitan más estudios que evalúen la seguridad en sedaciones >12 horas.

# CIPROFOL

## CONCLUSIONES

- ✓ Ciprofol ha demostrado una eficacia y seguridad comparable al Propofol en sedaciones profundas y durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia general.
- ✓ Dosis de **0,4-0,5mg/kg** para la inducción anestésica alcanza tiempos de inducción similares al Propofol.
- ✓ Dosis de **0,6-1mg/kg/h** son eficaces y seguras para el mantenimiento de la anestesia general.
- ✓ Propiedades FK/FD son muy favorables. Inicio de acción rápido y una recuperación rápida.
- ✓ Dolor mínimo al inyectarlo.
- ✓ Mejor perfil de seguridad que el Propofol.
- ✓ Parece ser un agente seguro y eficaz para la anestesia en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC). Pudiendo tener ventajas sobre el Propofol en cuanto a la estabilidad hemodinámica.



# REMIMAZOLAM

## CONCLUSIONES

- ✓ El Remimazolam puede proporcionar una sedación de inicio rápido con una rápida recuperación.
- ✓ Dosis eficaz recomendada para sedaciones es un bolo inicial de 5 mg + dosis adicionales 2,5mg cada 2 minutos.
- ✓ En pacientes > 60 años o ASA III disminuir la dosis a bolo inicial de 2,5 mg + dosis adicionales 1,25 mg cada 2 minutos.
- ✓ Inicio de acción 3 minutos.
- ✓ Tiempo de recuperación del estado de alerta total unos 6 minutos.
- ✓ Mejor perfil de seguridad en comparación con Midazolam, ya que, al no ser metabolizado por las enzimas del citocromo P450, tiene menos riesgo de interacciones farmacológicas siendo más seguro en pacientes polimedicados.
- ✓ Tiene menor incidencia de efectos adversos relacionados con depresión respiratoria e hipotensión.

# REMIMAZOLAM

## CONCLUSIONES

- ✓ **Sus efectos se pueden revertir por completo con Flumazenilo.**
- ✓ Remimazolam no es inferior al Propofol en cuanto a la inducción y mantenimiento de la anestesia general.
- ✓ Remimazolam es superior al Propofol en términos de incidencia de hipotensión y bradicardia tras la inducción de la anestesia general.
- ✓ Remimazolam es superior al Propofol en términos de seguridad en pacientes ASA III y IV. Se podría considerar usar Remimazolam en la inducción y el mantenimiento de la anestesia general en pacientes con alto riesgo de inestabilidad hemodinámica.
- ✓ Dosis recomendadas **Inducción: 6-12 mg/kg/h + mantenimiento: 1-2 mg/kg/h.**

# BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen LB. Clinical trial: a dose-response study of fospropofol disodium for moderate sedation during colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Apr 1;27(7):597-608. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03598.x. Epub 2008 Jan 10. PMID: 18194506.
2. Cohen LB, Cattau E, Goetsch A, Shah A, Weber JR, Rex DK, Kline JM. A randomized, double-blind, phase 3 study of fospropofol disodium for sedation during colonoscopy. *J Clin Gastroenterol.* 2010 May-Jun;44(5):345-53. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c2987e. PMID: 19996984.
3. Silvestri GA, Vincent BD, Wahidi MM, Robinette E, Hansbrough JR, Downie GH. A phase 3, randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of fospropofol disodium injection for moderate sedation in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Chest.* 2009 Jan;135(1):41-47. doi: 10.1378/chest.08-0623. Epub 2008 Jul 18. Erratum in: *Chest.* 2010 Mar;137(3):744. PMID: 18641105.
4. Rex DK, Bhandari R, Desta T, DeMicco MP, Schaeffer C, Etzkorn K, Barish CF, Pruitt R, Cash BD, Quirk D, Tiongco F, Sullivan S, Bernstein D. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018 Sep;88(3):427-437.e6. doi: 10.1016/j.gie.2018.04.2351. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29723512.
5. Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, Ostroff R, Chen A, Akulian J, Wahidi M, Shojaee S, Tanner NT, Callahan SP, Feldman G, Lorch DG Jr, Ndukwu I, Pritchett MA, Silvestri GA; PAION Investigators. Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest.* 2019 Jan;155(1):137-146. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.015. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292760.
6. Fechner J, El-Boghdadly K, Spahn DR, Motsch J, Struys MMRF, Duranteau O, Ganter MT, Richter T, Hollmann MW, Rossaint R, Bercker S, Rex S, Drexler B, Schippers F, Morley A, Ihmsen H, Kochs E; Surgery Under Remimazolam - Total IntraVenous Anaesthesia (SURE-TIVA) Trial Group. Anaesthetic efficacy and postinduction hypotension with remimazolam compared with propofol: a multicentre randomised controlled trial. *Anaesthesia.* 2024 Apr;79(4):410-422. doi: 10.1111/anae.16205. Epub 2024 Jan 14. PMID: 38221513.
7. Li J, Wang X, Liu J, Wang X, Li X, Wang Y, Ouyang W, Li J, Yao S, Zhu Z, Guo Q, Yu Y, Meng J, Zuo Y. Comparison of ciprofol (HSK3486) versus propofol for the induction of deep sedation during gastroscopy and colonoscopy procedures: A multi-centre, non-inferiority, randomized, controlled phase 3 clinical trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022 Aug;131(2):138-148. doi: 10.1111/bcpt.13761. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35653554; PMCID: PMC9543620.
8. Teng Y, Ou M, Wang X, et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: phase IIa and IIb multi-center clinical trials. *Eur J Pharm Sci.* 2021;164:105904 doi: 10.1016/j.ejps.2021.105904 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

# BIBLIOGRAFÍA

9. Qin L, Ren L, Wan S, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel 2,6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics. *J Med Chem*. 2017;60(9):3606-3617. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00254 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Teng Y, Ou M, Wang X, Zhang W, Liu X, Liang Y, Li K, Wang Y, Ouyang W, Weng H, Li J, Yao S, Meng J, Shangguan W, Zuo Y, Zhu T, Liu B, Liu J (2021) Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: phase IIa and IIb multi-center clinical trials. *Eur J Pharm Sci* 164:105904. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105904>
11. Tao J, Liu S, Zhao YY, Qi L, Yan P, Wu N, Liu X, Liu D, Tian X. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ciprofol emulsion in Chinese subjects with normal or impaired renal function. *Front Pharmacol*. 2023 Nov 23;14:1260599. doi: 10.3389/fphar.2023.1260599. PMID: 38074142; PMCID: PMC10704090.
12. Ainiwaer, D., Jiang, W. Efficacy and safety of ciprofol versus propofol for anesthesia induction in adult patients received elective surgeries: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol* **24**, 93 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02479-9>.
13. Hudaib, M., Malik, H., Zakir, S.J. *et al*. Efficacy and safety of ciprofol versus propofol for induction and maintenance of general anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth Analg Crit Care* **4**, 25 (2024). <https://doi.org/10.1186/s44158-024-00160-8>.
14. Li J, Wang X, Liu J, Wang X, Li X, Wang Y, Ouyang W, Li J, Yao S, Zhu Z, Guo Q, Yu Y, Meng J, Zuo Y. Comparison of ciprofol (HSK3486) versus propofol for the induction of deep sedation during gastroscopy and colonoscopy procedures: A multi-centre, non-inferiority, randomized, controlled phase 3 clinical trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022 Aug;131(2):138-148. doi: 10.1111/bcpt.13761. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35653554; PMCID: PMC9543620.
15. Yu L, Bischof E, Lu HH. Anesthesia with ciprofol in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A case report. *World J Clin Cases* 2023; 11(1): 157-163 [PMID: 36687195 DOI: 10.12998/wjcc.v11.i1.157]  
Yu L, Bischof E, Lu HH. Anesthesia with ciprofol in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A case report. *World J Clin Cases* 2023; 11(1): 157-163 [PMID: [36687195](#) DOI: [10.12998/wjcc.v11.i1.157](#)]

¡GRACIAS!



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 11 de junio de 2024**