

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Remifentanilo Hospira 1 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG

Remifentanilo Hospira 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG

Remifentanilo Hospira 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Remifentanilo Hospira 1 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG.: cada vial contiene 1 mg de remifentanilo (como remifentanilo hidrocloreto).

Remifentanilo Hospira 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG: cada vial contiene 2 mg de remifentanilo (como remifentanilo hidrocloreto).

Remifentanilo Hospira 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG: cada vial contiene 5 mg de remifentanilo (como remifentanilo hidrocloreto).

Tras la reconstitución, la solución contiene 1 mg/ml de remifentanilo (como hidrocloreto), si se prepara siguiendo las recomendaciones (ver sección 6.6).

Excipientes con efecto conocido: sodio 1,15 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión.
Liofilizado blanco o ligeramente amarillo o masa pulverulenta..

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Remifentanilo Hospira está indicado para proporcionar analgesia en pacientes de 18 años o mayores en cuidados intensivos con ventilación mecánica.

4.2. Posología y forma de administración

Remifentanilo Hospira 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 medicamentos anestésicos y en el reconocimiento y manejo de las posibles reacciones adversas 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 Hospira 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).

Remifentanilo Hospira también puede administrarse mediante perfusión controlada en función de una concentración plasmática por objetivo (target-controlled infusion - TCI) mediante un dispositivo de perfusión autorizado que incorpore el modelo farmacocinético Minto con covarianzas en función de la edad y de la masa corporal no grasa (LBM).

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 Hospira que quedará después de su uso (ver sección 4.4).

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

4.2.1 Dilución

Remifentanilo Hospira debe diluirse después de la reconstitución. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 6.6

En el caso de perfusiones controladas manualmente se recomienda diluir Remifentanilo Hospira 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 recomendada de Remifentanilo Hospira en el caso de TCI es de 20 a 50 microgramos/ml.

4.2.2. Anestesia general

La administración de Remifentanilo Hospira debe individualizarse sobre la base de la respuesta del paciente.

4.2.2.1. Adultos

4.2.2.1.1. Administración mediante perfusión controlada manualmente (MCI)

En la siguiente tabla se resumen las cantidades iniciales para inyección/perfusión y el intervalo de las dosis.

Tabla 1: Pautas posológicas para adultos

Indicación	Inyección en bolo de remifentanilo (microgramos/kg)	Perfusión continua de remifentanilo (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Intervalo
Inducción de la anestesia	1 (en no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	–

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados			
• Óxido nitroso (66 %)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
• Isoflurano (dosis inicial 0,5 CAM)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
• Propofol (Dosis inicial 100)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

Cuando la inyección para inducción de Remifentanilo Hospira sea en bolo lento, la administración no se realizará en menos de 30 segundos.

A las dosis anteriormente recomendadas, Remifentanilo Hospira 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 (tales como hipotensión y bradicardia) (ver *Tratamiento concomitante* abajo).

No se dispone de datos suficientes sobre posología recomendada en el uso simultáneo de de Remifentanilo Hospira con hipnóticos distintos a los indicados en la Tabla 1.

Inducción de la anestesia

Remifentanilo Hospira deberá administrarse con una dosis estándar de un medicamento hipnótico tal como propofol, tiopentona o isoflurano, para la inducción de la anestesia.. Remifentanilo Hospira puede administrarse a una velocidad de perfusión de 0,5 a 1 microgramos/kg/min con o sin una inyección en bolo inicial de 1 microgramo/kg administrada lentamente 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 Hospira, 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 Hospira, de acuerdo con la técnica anestésica, tal como indica la Tabla 1. Debido al rápido comienzo y corta duración de acción de Remifentanilo Hospira, la velocidad de administración durante la anestesia puede graduarse hacia arriba, con incrementos de 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 anestesiados con respiración espontánea con una vía aérea garantizada (p. ej., anestesia con mascarilla laríngea):

En pacientes anestesiados con ventilación espontánea con una vía aérea garantizada, es probable que aparezca depresión respiratoria. 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 suplementar la analgesia en pacientes anestesiados

con ventilación espontánea es 0,04 microgramos/kg/min ajustándola en función de la respuesta individual. Se han estudiado una serie de velocidades de perfusión desde 0,025 a 0,1 microgramos/kg/min.

No se recomienda practicar inyecciones en bolo en pacientes anestesiados con ventilación espontánea.

Remifentanilo Hospira no debe ser usado como analgésico en procedimientos en los que los pacientes se encuentran conscientes o no reciben ningún apoyo de las vías respiratorias durante el procedimiento.

Tratamiento concomitante

Remifentanilo disminuye las cantidades o dosis de medicamentos anestésicos por inhalación, hipnóticos y benzodiazepinas requeridos en anestesia (ver sección 4.5).

Las dosis de los siguientes medicamentos utilizados en anestesia han sido reducidas hasta un 75% cuando se han utilizado concomitantemente con remifentanilo : isoflurano, tiopentona, propofol y temazepam.

Recomendaciones para la interrupción/continuación en el periodo postoperatorio inmediato

Debido a la rápida neutralización de acción de Remifentanilo Hospira 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 otros analgésicos antes de interrumpir la administración de Remifentanilo Hospira. 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.

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 Hospira para mantener la analgesia durante el periodo postoperatorio inmediato, hasta que el analgésico de duración más prolongada haya alcanzado su máximo efecto.

Se facilita información sobre la administración a pacientes con ventilación mecánica ingresados en unidades de cuidados intensivos en la sección 4.2.4: *Uso en unidades de cuidados intensivos..*

En pacientes con respiración espontánea, la velocidad inicial de perfusión de Remifentanilo Hospira deberá reducirse a 0,1 microgramos/kg/min y puede, entonces, aumentar o disminuir cada 5 minutos en cantidades de no más de 0,025 microgramos/kg/min, hasta equilibrar el nivel de analgesia y el grado de depresión respiratoria del paciente.

Si se continúa el uso de Remifentanilo Hospira después del procedimiento, se administrará únicamente en un centro bien equipado para el control y mantenimiento de la función respiratoria y cardiovascular y 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 Hospira para el alivio del dolor en pacientes que respiran espontáneamente durante el postoperatorio.

4.2.2.1.2 Administración mediante concentración plasmática por objetivo (TCI)

Inducción y mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados

Remifentanilo 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 arriba tabla para perfusión controlada manualmente). 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 valoración de Remifentanilo Hospira debe realizarse en función de la respuesta individual. En el caso de cirugía de zonas particularmente dolorosas se pueden necesitar concentraciones sanguíneas de hasta 15 nanogramos/ml.

Remifentanilo Hospira, 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 (tales como hipotensión y bradicardia) (ver arriba Tabla 1 y Tratamiento concomitante para perfusión controlada manualmente).

En la sección 6.6 Tabla 12 se proporciona información sobre las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas con TCI que se corresponden con varias velocidades de perfusión controladas manualmente en el estado de equilibrio..

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la administración de Remifentanilo Hospira por TCI para la anestesia con ventilación espontánea.

Recomendaciones para la interrupción/continuación durante 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 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 quirúrgica (ver Recomendaciones para la interrupción/continuación durante el periodo postoperatorio inmediato en la sección 4.2.2.1.1 Administración mediante perfusión controlada manualmente)

Como no se dispone de datos suficientes, no se recomienda la utilización de Remifentanilo Hospira vía TCI para la analgesia post-operativa.

4.2.2.2 Pacientes pediátricos (1 a 12 años)

No se ha estudiado en detalle la administración concomitante de Remifentanilo Hospira con agentes anestésicos intravenosos para la inducción de la anestesia y por tanto, no se recomienda su utilización.

No se ha estudiado el uso de Remifentanilo Hospira TCI en pacientes pediátricos, por lo tanto, no se recomienda la administración de Remifentanilo Hospira por TCI en estos pacientes.

4.2.2.2.1 Mantenimiento de la anestesia

Se recomiendan las siguientes dosis de Remifentanilo Hospira para el mantenimiento de la anestesia:

TABLA 2: PAUTAS POSOLÓGICAS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS (1-12 años de edad)

Mantenimiento del anestésico volátil (administrado de forma concomitante con óxido nitroso/oxígeno en una proporción 2:1)	Inyección en bolo de remifentanilo (microgramos /kg)	Perfusión continua de remifentanilo (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de mantenimiento de la anestesia
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

Cuando la inyección de Remifentanilo Hospira sea en bolo, la administración no deberá realizarse en menos de 30 segundos. El proceso quirúrgico no debe comenzar hasta, al menos, 5 minutos después del inicio de la perfusión de Remifentanilo Hospira, en el caso de que no se administre simultáneamente una dosis en bolo.

Para la administración única de óxido nitroso (70%) y Remifentanilo Hospira, las velocidades de perfusión habituales de mantenimiento deberán estar entre 0,4 y 3 microgramos/kg/min y, aunque no se ha estudiado específicamente, los datos en adultos sugieren que 0,4 microgramos/kg/min son una velocidad de perfusión de inicio apropiada.

Los pacientes pediátricos deben ser vigilados estrechamente, ajustándose la dosis en función de la profundidad de la analgesia considerada apropiada para cada proceso quirúrgico.

4.2.2.2.2. Tratamiento concomitante

A las dosis recomendadas anteriormente, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de medicamento hipnótico necesario para el mantenimiento de la anestesia. En consecuencia, isoflurano, halotano y sevoflurano debieran administrarse tal y como se recomienda anteriormente a fin de evitar un aumento de los efectos hemodinámicos (tales como hipotensión y bradicardia). No se dispone de datos suficientes sobre el uso simultáneo de remifentanilo con agentes hipnóticos distintos a los indicados en la Tabla 2 (ver también la sección 4.2.2.1.1. , Adultos/Administración mediante perfusión controlada manualmente - Tratamiento concomitante).

4.2.2.2.3 Recomendaciones para el manejo de pacientes en el periodo postoperatorio inmediato

Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de Remifentanilo Hospira

Debido a la rápida neutralización de acción de Remifentanilo Hospira, no quedará actividad opioidea residual en los 5 a 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 otros analgésicos antes de interrumpir la administración de Remifentanilo Hospira. 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 analgésico deberán estar planeados con antelación y ajustados individualmente para ser adecuados al procedimiento quirúrgico del paciente y del nivel de cuidados postoperatorios previstos (ver sección 4.4).

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

No se dispone de datos clínicos suficientes de remifentanilo en recién nacidos/ y lactantes (de edad inferior a 1 año; ver sección 5.1). El perfil farmacocinético de remifentanilo en recién nacidos/lactantes (de edad inferior a 1 año) es comparable al observado en adultos tras la corrección de las diferencias de peso corporal (ver sección 5.2). Sin embargo, como los datos clínicos son insuficientes, no se recomienda la administración de Remifentanilo Hospira a este grupo de edad.

4.2.2.3.1 Uso de anestesia total intravenosa (ATIV):

Existe una experiencia limitada en ensayos clínicos de remifentanilo como ATIV en los lactantes (ver sección 5.1). Sin embargo, no hay datos clínicos suficientes para hacer recomendaciones de dosificación.

4.2.3 Uso en cirugía cardíaca

4.2.3.1 Administración mediante perfusión controlada manualmente

Tabla 3: Pautas posológicas para la administración en cirugía cardíaca

Indicación	Inyección en bolo de remifentanilo (microgramos /kg)	Perfusión continua de remifentanilo (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de perfusión habitual
Intubación	No recomendada	1	—
Mantenimiento de la 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

4.2.3.1.1 Inducción de la anestesia

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

4.2.3.1.2 Periodo de mantenimiento de la anestesia

Tras la intubación endotraqueal se debe ajustar la velocidad de perfusión de Remifentanilo Hospira de acuerdo con las necesidades del paciente. En caso necesario se pueden administrar también dosis suplementaria 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 únicamente una dosis en bolo máxima de 0,5 microgramos/kg.

Estas recomendaciones posológicas son también aplicables durante el "bypass" cardiopulmonar hipotérmico (ver sección 5.2).

4.2.3.1.3 Tratamiento concomitante

A las dosis anteriormente recomendadas, remifentanilo reduce de manera significativa la cantidad de medicamento 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 (tales como hipotensión y bradicardia). No se dispone de datos suficientes para poder realizar recomendaciones posológicas acerca del uso simultáneo de remifentanilo con hipnóticos distintos a los indicados en la Tabla 3 (ver también la sección 4.2.2.1.1. Adultos/ Administración mediante perfusión controlada manualmente, - Tratamiento concomitante).

4.2.3.1.4 Recomendaciones para el manejo postoperatorio de los pacientes

Continuación de la administración de Remifentanilo Hospira en el postoperatorio para conseguir analgesia previa a la extubación

Se recomienda que la perfusión de Remifentanilo Hospira 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 Hospira deberá ajustarse según los requerimientos del paciente (ver la sección 4.2.4 para mayor información sobre el manejo de pacientes en unidades de cuidados intensivos).

Establecimiento de analgesia alternativa previa a la interrupción de remifentanilo hospira

Debido a la rápida neutralización de acción de Remifentanilo Hospira 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 Hospira se deberán administrar al paciente otros analgésicos y sedantes, con suficiente antelación como para que permita el establecimiento de los efectos terapéuticos. Por tanto, es importante que la elección, dosis y tiempo de administración del medicamento(s) estén previstos antes de la extubación del paciente.

Recomendaciones para la interrupción de remifentanilo hospira

Debido a la rápida neutralización de acción de Remifentanilo Hospira, se han comunicado casos de hipertensión, temblores y dolor en pacientes tras cirugía cardíaca inmediatamente después de la interrupción de Remifentanilo Hospira (ver sección 4.8, reacciones adversas). 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 Hospira. 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.

Durante la retirada del ventilador, no se debe incrementar la perfusión de Remifentanilo Hospira, 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 otros medicamentos.

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 medicamentos.

4.2.3.2 Administración mediante concentración plasmática por objetivo (TCI)

4.2.3.2.1 Inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados

Remifentanilo Hospira por TCI debe utilizarse en asociación con un agente hipnótico de administración intravenosa o inhalatoria durante la inducción y mantenimiento de de la anestesia en pacientes adultos con ventilación (ver Tabla 3 en la sección 4.2.3.1 arriba.. En asociación con estos agentes, generalmente se alcanza un nivel de analgesia adecuado para cirugía cardíaca en el límite superior del intervalo de las concentraciones sanguíneas de remifentanilo propuestas para procedimientos de cirugía general. Tras la valoración de remifentanilo en función de la respuesta individual, 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 (tales como hipotensión y bradicardia) (ver Tabla 3 y *Tratamiento concomitante* en la sección 4.2.3.1).

En la sección 6.6 Tabla 12 se proporcionan las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas mediante perfusiones controladas manualmente.

4.2.3.2.2 Recomendaciones para la interrupción/continuación durante 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 *Recomendaciones para la interrupción de Remifentanilo Hospira* en la sección 4.2.3.1.4 arriba).

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

4.2.3.3 Población Pediátrica (1 a 12 años)

No se dispone de datos suficientes sobre la administración en cirugía cardíaca para poder realizar recomendaciones posológicas.

4.2.4 Uso en unidades de cuidados intensivos – (UCI)

4.2.4.1 Adultos

4.2.4.1.1 Suministro de analgesia en pacientes con ventilación mecánica

Remifentanilo Hospira se puede usar para suministrar analgesia en pacientes con ventilación mecánica que se encuentren ingresados en Unidades de Cuidados intensivos. Se deben administrar sustancias sedantes adicionales cuando sea necesario.

Remifentanilo se ha estudiado en pacientes de Cuidados Intensivos con ventilación mecánica en ensayos clínicos perfectamente controlados de hasta tres días de duración (ver sección 5.2). Los pacientes no se han estudiado más de tres días, por lo tanto no hay evidencia de la seguridad y eficacia durante más de tres días. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Remifentanilo Hospira durante más de tres días.

No se ha estudiado la utilización de remifentanilo vía TCI en pacientes en UCI, por lo que no se recomienda la administración de Remifentanilo Hospira vía TCI en pacientes en UCI.

En adultos, se recomienda que la administración de Remifentanilo Hospira 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 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 Hospira en función de las necesidades. Si se alcanza una velocidad de perfusión de 0,2 microgramos/kg/min (12 microgramos/kg/h) y el nivel de sedación deseado no se ha alcanzado, se recomienda que se inicie la administración con un 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 de Remifentanilo Hospira, 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.

TABLA 4: PAUTAS POSOLÓGICAS DE REMIFENTANILO HOSPIRA EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

PERFUSIÓN CONTINUA microgramos/kg/min (microgramos/kg/h)	
Velocidad inicial	Intervalo
0,1 (6) to 0,15 (9)	0,006 (0,38) to 0,74 (44,6)

En cuidados intensivos no se recomienda la administración de Remifentanilo Hospira en bolo.

El empleo de Remifentanilo Hospira reducirá la dosis necesaria de cualquier sedante administrado conjuntamente. En la Tabla 5 se proporcionan las dosis iniciales habituales para medicamentos sedantes, en caso de requerirse su administración.

Tabla 5: Dosis iniciales recomendadas de sedantes, en caso de requerirse

Medicamento sedante	En bolo (mg/kg)	Velocidad de 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 medicamentos, los sedantes no se deben administrar como una mezcla a través del mismo equipo de perfusión..

4.2.4.1.2 Aumento de analgesia para pacientes ventilados sometidos a procedimientos dolorosos

Puede ser necesario incrementar la velocidad de perfusión existente de Remifentanilo Hospira 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 doloroso y durante al menos 5 minutos, se mantenga una velocidad de perfusión de Remifentanilo Hospira 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 dolorosos se ha empleado una velocidad de perfusión media de 0,25 microgramos/kg/min (15 microgramos/kg/h), y como máximo 0,74 microgramos/kg/min (45 microgramos/kg/h).

4.2.4.1.3 Establecimiento de una analgesia alternativa antes de la interrupción de remifentanilo hospira

Debido a la rápida neutralización de acción de Remifentanilo Hospira, no quedará actividad opioidea residual transcurridos 5 a 10 minutos del cese de la administración del medicamento independientemente de la duración de la perfusión. Se debe tener en cuenta que después de la administración de Remifentanilo Hospira existe la posibilidad de que aparezca tolerancia e hiperalgesia. Por lo tanto, antes de interrumpir la administración de Remifentanilo Hospira, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos con suficiente antelación para permitir el establecimiento de sus efectos terapéuticos para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos asociados. Estos medicamentos analgésicos de

acción prolongada de administración oral, intravenosa o local que pueden ser controlados por los profesionales sanitarios o los pacientes y son una alternativa para la analgesia y deben ajustarse cuidadosamente de acuerdo a las necesidades del paciente a medida que va reduciéndose la dosis de Remifentanilo Hospira. Se recomienda que la elección, dosis y tiempo de administración del(de los) medicamento(s) se planifiquen antes de interrumpir la administración de Remifentanilo Hospira.

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

4.2.4.1.4 Recomendaciones para la extubación e interrupción de la administración de remifentanilo hospira

Con el fin de asegurar una salida paulatina del régimen posológico con remifentanilo se recomienda que la velocidad de perfusión de Remifentanilo Hospira 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 velocidad de perfusión de Remifentanilo Hospira 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 Hospira, la cánula IV se debe enjuagar o bien retirarse a fin de evitar una posterior administración inadvertida del medicamento.

Cuando se administran medicamentos 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.

4.2.4.2 Pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos

No se recomienda el uso de Remifentanilo Hospira en pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos ya que no se dispone de datos sobre el uso en estos pacientes.

4.2.4.3 Pacientes con insuficiencia renal en unidades de cuidados intensivos

No es necesario realizar ajustes a las dosis recomendadas al administrar remifentanilo a pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos que se encuentran sometidos a trasplante. Sin embargo, de debe tener en cuenta que el aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducido en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

4.2.5 Poblaciones de pacientes especiales

4.2.5.1 Pacientes de edad avanzada (más de 65 años)

4.2.5.1.1 Anestesia general

Se debe tener cuidado en la administración de Remifentanilo Hospira en esta población.

La dosis inicial de partida de Remifentanilo Hospira 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 farmacodinámicos de remifentanilo.

Este ajuste de dosis se aplica a todas las fases de la anestesia incluyendo inducción, mantenimiento y analgesia postoperatoria .

Debido al aumento de la sensibilidad de los pacientes de edad avanzada a Remifentanilo Hospira, la concentración inicial a alcanzar cuando se les administra Remifentanilo Hospira por TCI debe ser de 1,5 a 4 nanogramos/ml y posterior titulación en función de la respuesta.

4.2.5.1.2 Cirugía cardíaca

No se precisa una reducción en la dosis inicial (ver sección 4.2.3: *Uso en cirugía cardíaca*).

4.2.5.1.3 Cuidados intensivos

No se precisa una reducción en la dosis inicial (ver sección 4.2.4: *Uso en unidades de cuidados intensivos*).

4.2.5.2 Neurocirugía

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

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

4.2.5.3.1 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 Hospira a estos pacientes. Se recomienda, por consiguiente, que se reduzca la dosis inicial y que se efectúe el ajuste posterior en función de la respuesta individual.

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 nanogramos/ml en pacientes pertenecientes a los grupos III y IV de la clasificación de la ASA y valorarla posteriormente en función de la respuesta individual.

4.2.5.3.2 Cirugía cardíaca

No se requiere una reducción en la dosis inicial (ver sección 4.2.3: *Uso en cirugía cardíaca*).

4.2.5.4 Pacientes obesos

Se recomienda que la posología de remifentanilo administrada mediante perfusión controlada manualmente en pacientes obesos 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 no grasa (LBM) 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/m² y en pacientes masculinos con un IMC superior a 40 kg/m². Para evitar una infradosificación en estos pacientes se recomienda titular cuidadosamente el Remifentanilo Hospira administrado por TCI en función de la respuesta individual de cada paciente.

4.2.5.5 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.

4.2.5.6 Pacientes con insuficiencia hepática

Los resultados de las investigaciones realizadas hasta la fecha en un número limitado de pacientes con insuficiencia hepática no justifican ninguna recomendación posológica especial. No obstante, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria de Remifentanilo Hospira (ver sección 4.4). Estos pacientes serán estrechamente vigilados y la dosis de Remifentanilo Hospira se graduará en función de la necesidad individual del paciente.

4.3. Contraindicaciones

Como en la composición de Remifentanilo Hospira hay glicina, está contraindicado el uso mediante inyección epidural e intratecal (véase sección 5.3).

La administración de Remifentanilo Hospira está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a otros análogos de fentanilo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Remifentanilo 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 medicamentos 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.

En pacientes con ventilación mecánica ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos no se recomienda la utilización en tratamientos de duración superior a tres días, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en tratamientos de mayor duración. Por lo tanto, no se recomienda su uso prolongado en pacientes de cuidados intensivos.

Rápida neutralización de la acción/transición a analgesia alternativa

Debido a la muy rápida neutralización de acción de remifentanilo, los pacientes pueden salir rápidamente de la anestesia y no quedará actividad opioidea residual en los 5-10 minutos siguientes a la interrupción de la administración de remifentanilo. Durante la administración de remifentanilo se debe tener en cuenta al ser agonista μ -opioideo el desarrollo potencial de tolerancia y hiperalgesia. Por lo tanto, antes de interrumpir la administración de remifentanilo, se debe administrar sustancias sedantes y analgésicas alternativas a los pacientes dejando transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico de estos agentes y prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos concomitantes.

En aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que se anticipa la existencia de dolor postoperatorio, deberán administrarse analgésicos antes de que se retire la administración de remifentanilo. 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. 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 medicamentos.

Administración inadvertida

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

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 Hospira 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. 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 incluyendo asistencia respiratoria. La excesiva rigidez muscular que aparece durante la inducción de la anestesia deberá tratarse administrando un medicamento 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 – medidas de prevención y tratamiento

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 insuficiencia respiratoria e insuficiencia hepática grave. Estos pacientes pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos de depresión respiratoria del remifentanilo. Estos paciente deberían ser cuidadosamente monitorizados y la dosis de remifentanilo debe valorarse según las necesidades del pacheinte.

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 respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. No obstante, en presencia de otros agentes que pueden inducir a la confusión (administración inadvertida de una dosis en bolo (ver sección abajo) y la administración concomitante de opioides de larga duración), se ha descrito que la depresión respiratoria puede ocurrir hasta 50 minutos después de la interrupción del tratamiento. 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, que muy raramente conducen a asistolia/parada cardíaca (ver secciones 4.5 y 4.8) puede reducirse enlenteciendo la velocidad de perfusión de remifentanilo o las dosis de anestésicos administrados concomitantemente, o mediante administración por vía intravenosa de fluidos, medicamentos vasopresores o anticolinérgicos, a conveniencia.

Los pacientes debilitados, con hipovolemia, hipotensos y pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares de remifentanilo.

Recién nacidos/lactantes

Hay datos limitados acerca del uso en recién nacidos/niños con menos de 1 año de edad (ver secciones 4.2 y 5.1).

Uso abusivo del medicamento

Como con otros medicamentos opiáceos, remifentanilo puede producir dependencia.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Como con otros medicamentos opiáceos, 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 medicamentos depresores del SNC administrados concomitantemente, los pacientes pueden experimentar un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas al uso de estos medicamentos.

La información sobre interacciones de medicamentos con otros medicamentos opioides en relación a la anestesia es muy limitada.

Los efectos cardiovasculares de remifentanilo (hipotensión y bradicardia) pueden estar exacerbados en

pacientes que reciban tratamiento concomitante con medicamentos depresores del sistema cardíaco, tales como beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio (ver también secciones 4.4 y 4.8)

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Estudios en animales muestran toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se observaron efectos teratógenos en ratas o conejos. El riesgo potencial en humanos es desconocido, Remifentanilo Hospira no debería ser usado durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Alumbramiento y parto

No se dispone de un número de datos suficiente para recomendar el uso de remifentanilo durante un parto o cesárea. Remifentanilo atraviesa la barrera placentaria y los análogos de fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.

Embarazo

Sección vacía

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.

Fertilidad

Sección vacía

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Remifentanilo Hospira tiene una gran influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Si se prevé que se dará el alta al poco tiempo de la administración de remifentanilo, siguiendo el tratamiento con anestésicos, se debe advertir al paciente de que no conduzca o utilice máquinas. Se aconseja que el paciente esté acompañado al volver a su domicilio y evitar que se consuman bebidas alcohólicas. Su médico decidirá cuando se pueden volver a realizar estas actividades.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con la administración de remifentanilo son consecuencia directa de la acción farmacológica de los medicamentos 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.

Se definen a continuación las frecuencias usadas para clasificar las reacciones adversas:

- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- Raras $\geq 1/10.000$ a $1/1.000$
- Muy raras $< 1/10.000$
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La incidencia de reacciones adversas se describe por órganos y

sistemas: Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida:

dependencia Trastornos del sistema

nervioso

Muy frecuentes: Rigidez musculoesquelética

Raras: Sedación (durante la recuperación de la anestesia general)

Frecuencia no conocida: Convulsiones

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Bradicardia

Raras: Se ha notificado asistolia/parada cardiaca, generalmente precedida por bradicardia, en pacientes que recibieron remifentanilo junto con otros medicamentos anestésicos.

Frecuencia no conocida: Bloqueo auriculoventricular

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipotensión

Frecuentes: Hipertensión
postoperatoria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Depresión respiratoria aguda,
apnea 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
Poco frecuentes: Dolor postoperatorio
Frecuencia no conocida: Tolerancia a medicamentos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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

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 medicamento es rápida, regresándose al estado inicial a los 10 minutos.

En caso de sobredosis o de sospecha de sobredosis, realizar lo siguiente: interrumpir la administración de Remifentanilo Hospira, 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 medicamentos vasopresores así como otras medidas de soporte.

Puede administrarse por vía intravenosa un antagonista opiáceo tal como la naloxona como antídoto específico en adición a un soporte de ventilación para tratar la depresión respiratoria grave. Es improbable que la duración de la depresión respiratoria tras sobredosis con Remifentanilo Hospira sea más prolongada que la acción del antagonista opiáceo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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.

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.

Recién nacidos/lactantes (de edad inferior a 1 año):

En un estudio aleatorizado (ratio de 2:1, remifentanilo:halotano), abierto, grupos paralelos, multicéntrico en 60 lactantes y recién nacidos de 8 semanas de edad o menores (media de 5,5 semanas) con un estado físico ASA de I-II sometidos a piloromiotomía, la eficacia y seguridad de remifentanilo (administrado como perfusión inicial continua de 0.4 microgramos/kg/min más dosis

suplementarias o cambios en la proporción de la perfusión según necesidad) fue comparado con halotano (administrado en 0,4% con incrementos adicionales según necesidad). El mantenimiento de la anestesia se alcanzó con la administración adicional de 70% de óxido nitroso (N₂O) más 30% de oxígeno. El tiempo de recuperación fue mayor con remifentanilo comparado con los grupos de halotano (no significativo).

Uso de anestesia total intravenosa (ATIV) – niños de 6 meses a 16 años de edad:

Se comparó la ATIV con remifentanilo en cirugía pediátrica y la anestesia inhalada, en tres estudios aleatorios abiertos. Los resultados se resumen en la tabla de abajo.

Intervención quirúrgica	Edad (años), (N)	Condiciones del estudio (mantenimiento)	Extubación (min) (media (SD))
Cirugía abdominal inferior/urológica	0,5-16 (120)	ATIV: propofol (5-10 mg/kg/h)+remifentanilo (0,125–1,0 microgramos/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anestesia inhalada: sevoflurano (1,0 – 1,5 MAC) y remifentanilo (0,125–1,0 microgramos/kg/min)	15,0(5,6) (p<0.05)
Cirugía de otorrinolaringología	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0.5 micrograms /kg/min)	11 (3,7)
		Anestesia inhalada: desflurano (1,3 MAC) y mezcla de N ₂ O	9,4 (2,9) No significativo
Cirugía general o cirugía de	2-12 (153)	ATIV: remifentanilo (0,2–0,5 microgramos/kg/min) + propofol (100 – 200 microgramos/kg/min)	Tiempos de extubación equiparables
		Anestesia inhalatoria: sevoflurano (1-1.5 CAM) + mezcla N ₂ O	

En el estudio de cirugía abdominal baja/urológica comparando remifentanilo/propofol con remifentanilo/sevoflurano, se observó hipotensión significativamente más frecuente con remifentanilo/sevoflurano, y se observó bradicardia significativamente más frecuente con remifentanilo/propofol. En el estudio de cirugía de otorrinolaringología comparando remifentanilo/propofol con desflurano/óxido nitroso, se observó una frecuencia cardíaca significativamente más alta en pacientes que recibieron desflurano/óxido nitroso en comparación con remifentanilo/propofol y con los valores basales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras administración de las dosis recomendadas de remifentanilo, la semivida biológica efectiva es de 3-10 minutos.

El aclaramiento promedio de remifentanilo en jóvenes adultos sanos es de 40 ml/min/kg, el volumen de distribución en el compartimento central es de 100 ml/kg y el volumen de distribución en estado de equilibrio es de 350 ml/kg.

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 intravenosa de 0,1microgramos/kg/min, la concentración en sangre de remifentanilo

aumenta 2,5 nanogramos/ml.

Remifentanilo se une en un 70% aproximadamente a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

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 prácticamente inactivo (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, se recupera aproximadamente un 95% del metabolito ácido carboxílico en orina.

Remifentanilo no es un sustrato para la colinesterasa plasmática.

Traspaso a placenta y leche

En un ensayo clínico humano, las concentraciones medias de remifentanilo materno fueron aproximadamente dos veces las observadas en el feto. En algunos casos, sin embargo, las concentraciones fetales fueron similares a las de la madre. La relación arteriovenosa umbilical de las concentraciones de remifentanilo fue aproximadamente 30%, sugiriendo el metabolismo de remifentanilo en el neonato. Productos relacionados con remifentanilo se transfieren a la leche de ratas lactantes.

Anestesia cardiaca

El aclaramiento del remifentanilo se reduce en aproximadamente un 20% durante el "bypass" cardiopulmonar hipotérmico (28°C). 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 de hasta 3 días en unidades de cuidados intensivos.

No hay evidencia de que se extraiga remifentanilo durante la terapia de sustitución renal.

El aclaramiento del metabolito ácido carboxílico se encuentra reducido en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y que presenten insuficiencia renal moderada/grave, cabe esperar que la concentración del metabolito ácido carboxílico alcance aproximadamente 100 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 perfusiones de remifentanilo de y hasta 3 días.

Hasta ahora, no se dispone de datos sobre la seguridad y el perfil farmacocinético del metabolito tras administrar perfusiones de remifentanilo durante más de 3 días.

El metabolito ácido carboxílico se extrae durante la hemodiálisis un 25 – 35 %. En pacientes con anuria, la vida media del metabolito de ácido carboxílico aumenta a 30 horas.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de remifentanilo permanece inalterada en pacientes con insuficiencia hepática grave en espera de un trasplante hepático o durante la fase anhepática de una intervención de trasplante hepático. Los pacientes con insuficiencia 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.

Población pediátrica

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 semi-vida de eliminación de remifentanilo en neonatos no es significativamente diferente de la de adultos jóvenes sanos. Los cambios en el efecto analgésico después de los cambios en la velocidad de perfusión de remifentanilo deben ser rápidos y similares a los observados en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética del metabolito ácido carboxílico en pacientes pediátricos entre 2 y 17 años de edad es similar a la observada en adultos tras la corrección según las diferencias en el peso corporal.

Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento de remifentanilo está ligeramente reducido (aproximadamente un 25%) en pacientes de edad avanzada (más de 65 años), en comparación al de pacientes jóvenes. La actividad farmacodinámica de remifentanilo aumenta con la edad. En pacientes de edad avanzada, 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 de edad avanzada 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

Toxicidad aguda

Se observaron los signos esperados de la intoxicación con μ -opioide en ratones, ratas y perros no ventilados tras dosis intravenosas en bolo únicos largos de remifentanilo. En estos estudios, las especies más sensibles, la rata macho, sobrevivió tras la administración de 5 mg/kg.

Los sangrados intracraneales en perros causados por la hipoxia declinaron en los 14 días siguientes tras la interrupción de la administración de remifentanilo.

Toxicidad crónica

Dosis en bolo de remifentanilo administradas a ratas y perros no ventilados dieron como resultado una depresión respiratoria en todos los grupos de dosis, y sangrados intracraneales reversibles en perros.

Investigaciones subsiguientes mostraron que las microhemorragias resultantes de la hipoxia no eran específicas para el remifentanilo. No se observaron microhemorragias cerebrales en estudios de perfusión en ratas y perros no ventilados porque estos estudios se realizaron a dosis que no causaron depresión respiratoria severa. Se deriva de estudios preclínicos que la depresión respiratoria y las secuelas asociadas son causa más probable de acontecimientos adversos potencialmente graves en humanos.

La administración intratecal en el perro de la formulación de glicina sola (es decir sin remifentanilo) produjo agitación, dolor y disfunción de las extremidades posteriores y incoordinación. Se cree que estos efectos son secundarios al excipiente de glicina. Debido a las buenas propiedades tampón de la sangre, la dilución más rápida, y la baja concentración de glicina en la formulación de Remifentanilo Hospira este descubrimiento no tiene relevancia clínica para la administración intravenosa de Remifentanilo Hospira.

Estudios de toxicidad reproductiva

Los estudios de transferencia placentaria en ratas y conejos mostraron que los cachorros están expuestos a remifentanilo y/o sus metabolitos durante el crecimiento y desarrollo. Los productos relacionados con remifentanilo se transfieren a la leche de ratas lactantes.

Remifentanilo ha demostrado reducir la fertilidad en ratas macho cuando se administra diariamente por inyección intravenosa durante al menos 70 días a la dosis de 0,5 mg/kg, o aproximadamente 250 veces la dosis en bolo de 2 microgramos/kg. La fertilidad de las ratas hembra no se vio afectada a dosis de hasta 1 mg/kg cuando se administra durante al menos 15 días antes del apareamiento. No se han observado efectos teratogénicos con remifentanilo a dosis de hasta 5 mg/kg en ratas y 0,8 mg/kg en conejos. La administración de remifentanilo a ratas a lo largo de la gestación tardía y lactancia a dosis de hasta 5 mg/kg IV no tuvo efecto significativo sobre la supervivencia, desarrollo o el comportamiento reproductivo de la generación F1.

Genotoxicidad

Remifentanilo no produjo descubrimientos positivos en una serie de tests de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, excepto en el ensayo tk de linfoma de ratón *in vitro*, que dio un resultado positivo con activación metabólica. Como los resultados del linfoma de ratón no se pudieron confirmar en más tests *in vitro* e *in vivo*, el tratamiento con remifentanilo no se consideró un peligro genotóxico 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)

Solución de hidróxido sódico 17% (para ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

Remifentanilo Hospira no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

No deberá mezclarse con solución inyectable de Ringer lactato o con solución inyectable de Ringer lactato y glucosa 50 mg/ml (5%). Remifentanilo Hospira no deberá mezclarse con propofol en la misma solución para administración intravenosa. Para la compatibilidad cuando se administra en un catéter i.v., por favor ver sección 6.6.

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

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

6.3. Periodo de validez

24 meses.

Después de la reconstitución

Tras la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas el producto se debe usar inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de conservación en uso antes del uso son responsabilidad del usuario.

Después de la dilución

El producto diluido debe ser usado inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Medicamento no abierto

1 mg: No conservar a temperatura superior a 25°C.

2 mg: No conservar a temperatura superior a 30°C.

5 mg: No conservar a temperatura superior a 30°C.

No refrigerar o congelar.

1 mg: Conservar el vial en el estuche para protegerlo de la luz.

Medicamento reconstituido/diluido

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de 1 mg: vial de 3,5 ml de vidrio incoloro (tipo I) con tapón de bromobutilo y cápsula blanca.

Vial de 2 mg: vial de 3,5 ml de vidrio incoloro (tipo I) con tapón de bromobutilo y cápsula azul claro.

Vial de 5 mg: vial de 8 ml de vidrio incoloro (tipo I) con tapón de bromobutilo y cápsula azul.

Tamaño del envase: 5 viales por estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe preparar Remifentanilo Hospira solamente para uso intravenoso mediante la adición del volumen apropiado (como se indica en la Tabla 6) de uno de los diluyentes listados a continuación para dar una solución reconstituida con una concentración aproximada de 1 mg/ml.

Tabla 6: Volúmenes necesarios para reconstituir distintos viales de Remifentanilo Hospira.

Presentación	Volumen de diluyente a añadir	Concentración de la solución reconstituida
Remifentanilo Hospira 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanilo Hospira 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanilo Hospira 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Después de 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.

Remifentanilo Hospira deberá administrarse mediante perfusión controlada manualmente (MCI) únicamente después de la dilución posterior 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 Hospira deberá administrarse mediante concentración plasmática por objetivo (TCI) únicamente después de la dilución hasta una concentración de 20 a 50 microgramos/ml.

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/ml (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 Hospira resulta compatible con los siguientes fluidos para administración intravenosa cuando se administra en catéter intravenoso:

Solución inyectable de Ringer lactato

Solución inyectable de Ringer lactato y glucosa 50 mg/ml (5%).

Remifentanilo Hospira 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 siguientes tablas (7-12) dan las recomendaciones de la velocidad de perfusión de Remifentanilo Hospira mediante perfusión controlada manualmente:

Tabla 7: Velocidades de perfusión de Remifentanilo Hospira (ml/kg/h)

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

Tabla 8: Velocidades de perfusión de Remifentanilo Hospira (ml/h) para una solución de 20 microgramos/ml

Velocidad de perfusión (microgramos /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

Tabla 9: Velocidades de perfusión de Remifentanilo Hospira (ml/h) para una solución de 25 microgramos/ml

Velocidad de perfusión (microgramos /kg/min)	Peso del paciente (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0

0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Tabla 10: Velocidades de perfusión de Remifentanilo Hospira (ml/h) para una solución de 50 microgramos/ml

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

Tabla 11: Velocidades de perfusión de Remifentanilo Hospira (ml/h) para una solución de 250 microgramos/ml

Velocidad de perfusión (microgramos/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 las concentraciones sanguíneas de remifentanilo alcanzadas con TCI que se corresponden con las diferentes velocidades de perfusión controladas manualmente en el estado de equilibrio:

Tabla 12: Concentraciones sanguíneas de remifentanilo (nanogramos/ml) estimadas mediante el modelo farmacocinético Minto (1997) en un paciente varón de 40 años, 70 kg de peso y 170 cm de altura para las diferentes velocidades de perfusión controladas manualmente (microgramos/kg/min) en el estado de equilibrio.

Velocidad de perfusión de Remifentanilo Hospira (microgramos/kg/min)	Concentración sanguínea de remifentanilo (nanogramos/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

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Remifentanilo Hospira 1 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG:73592

Remifentanilo Hospira 2 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG:73593

Remifentanilo Hospira 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión EFG:73594

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

Noviembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2016