

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Remifentanil B. Braun 1 mg, polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

Remifentanil B. Braun 2 mg, polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

Remifentanil B. Braun 5 mg, polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene remifentanil cloridrato equivalente a 1 mg di remifentanil.

Un flaconcino contiene remifentanil cloridrato equivalente a 2 mg di remifentanil.

Un flaconcino contiene remifentanil cloridrato equivalente a 5 mg di remifentanil.

Ogni ml di Remifentanil B. Braun 1 mg/ 2 mg/ 5 mg, polvere concentrata per soluzione iniettabile o per infusione contiene 1 mg di remifentanil se ricostituito come da indicazioni.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere concentrata per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere compatta, di colore da bianco a biancastro o giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Remifentanil è indicato come analgesico durante l'induzione e/o il mantenimento dell'anestesia generale.

Remifentanil è indicato per la preparazione dell'analgesia in pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente aventi diciotto anni di età e oltre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Remifentanil deve essere somministrato solo in strutture perfettamente equipaggiate per il monitoraggio e il supporto delle funzionalità respiratoria e cardiovascolare e con personale specificatamente qualificato nell'impiego di farmaci anestetici e nell'identificazione e gestione di eventi avversi attesi da potenti oppioidi, inclusa la rianimazione respiratoria e cardiaca. L'addestramento del personale deve includere la creazione e il mantenimento di una modalità di ventilazione assistita brevettata.

Le infusioni continue di remifentanil devono essere somministrate attraverso un dispositivo per infusione calibrato in una linea intravenosa per fluidi veloci o per una linea intravenosa dedicata. Questa linea di infusione deve essere connessa o posta vicina a, una cannula venosa per minimizzare lo spazio morto (vedere paragrafo 6.6 per ulteriori informazioni).

Deve essere usata cautela per evitare l'ostruzione o la disconnessione delle linee da infusione e per svuotare adeguatamente le linee in modo da rimuovere i residui di remifentanil dopo l'uso (vedere paragrafo 4.4). Le linee o il sistema per infusione/ IV devono essere tolti dopo la sospensione dell'uso per evitare la somministrazione involontaria.

Remifentanil deve essere somministrato attraverso un'infusione a target controllato (TCI) con un dispositivo per infusione approvato con incluso il modello farmacocinetico Minto con le covarianti per l'età e la massa corporea magra (LBM).

Remifentanil è solo per uso endovenoso e non può essere somministrato attraverso iniezione epidurale o intratecale (vedere paragrafo 4.3).

Diluizione

Remifentanil non può essere somministrato senza ulteriore diluizione dopo la ricostituzione della polvere liofilizzata. Vedere paragrafo 6.3 per le condizioni di conservazione e paragrafo 6.6 per le istruzioni per la ricostituzione/diluizione del prodotto prima della somministrazione.

4.2.1 Anestesia generale

La somministrazione di remifentanil deve essere specificata in base alla risposta del paziente.

4.2.1.1 Adulti

Somministrazione attraverso Infusione Controllata Manualmente (MCI)

Tabella 1: Linee Guida di Dosaggio per Adulti

	INIEZIONE BOLO DI REMIFENTANIL (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Velocità iniziale	Range
		Induzione dell'anestesia	
	1 (Interrotto non meno di 30 sec.)	0.5 a 1	-
Agente anestetico concomitante	Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati		
• Ossido d'azoto (66%)	0.5 a 1	0.4	0.1 a 2
• Isoflurano (Dose iniziale 0.5 MAC)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2
• Propofol (Dose iniziale 100 µg/kg/min)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2

Remifentanil deve essere somministrato per almeno 30 secondi se l'induzione avviene tramite bolo d'iniezione.

Alle dosi raccomandate di cui sopra, remifentanil riduce in modo significativo la quantità di agente ipnotico richiesta per mantenere l'anestesia. Pertanto, l'isoflurano e il propofol devono essere somministrati alle dosi sopra raccomandate, al fine di evitare l'aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil.

Non sono disponibili dati relativi ai dosaggi raccomandati per l'uso concomitante con remifentanil di altri ipnotici diversi da quelli elencati nella tabella.

Induzione dell'anestesia

Remifentanil deve essere somministrato con un agente ipnotico, come propofol, tiopentale, o isoflurano per l'induzione dell'anestesia. La somministrazione di remifentanil dopo un agente ipnotico ridurrà l'incidenza della rigidità muscolare. Remifentanil può essere somministrato ad una velocità di infusione da 0.5 a 1 µg/kg/min, con o senza bolo iniziale di iniezione di 1 µg/kg somministrato per non meno di 30 secondi. Non è necessaria l'iniezione di un bolo qualora si debba praticare l'intubazione endotracheale dopo 8-10 minuti dall'inizio dell'infusione di remifentanil.

Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati

Dopo l'intubazione endotracheale, la velocità di infusione di remifentanil deve essere diminuita secondo la tecnica anestetica impiegata, come indicato nella tabella di cui sopra. A causa dell'inizio veloce e della durata breve dell'azione di remifentanil, la velocità di somministrazione durante l'anestesia può essere titolata con un incremento dal 25% al 100% o con una diminuzione dal 25% al 50%, ogni 2-5 minuti al fine di ottenere il livello desiderato di risposta dei recettori µ-oppioidi. In risposta ad una anestesia lieve, ulteriori boli di iniezione possono essere somministrati dai 2 ai 5 minuti.

Anestesia in pazienti anestetizzati in respirazione spontanea con modalità controllata (per esempio anestesia tramite maschera laringea)

In pazienti anestetizzati con respirazione spontanea con modalità controllata potrebbe verificarsi depressione respiratoria. Pertanto deve essere usata cautela per l'eventualità di effetti respiratori

combinati con rigidità muscolare. Particolare attenzione deve essere riservata per regolare la dose alle necessità del paziente e può essere richiesto un supporto ventilatorio. Devono essere disponibili strutture adeguate per il monitoraggio dei pazienti a cui è somministrato remifentanil. E' essenziale che queste strutture siano totalmente equipaggiate per gestire tutti i livelli di depressione respiratoria (deve essere disponibile l'attrezzatura per l'intubazione) e/o di rigidità muscolare (per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.4).

La velocità di infusione iniziale consigliata per l'analgia supplementare in pazienti anestetizzati con respirazione spontanea è di 0.04 µg/kg/min con titolazione da effettuare. Deve essere studiato un range di velocità di infusione da 0.025 a 0.1 µg/kg/min.

Non sono raccomandati boli di iniezione in pazienti anestetizzati con respirazione spontanea.

Remifentanil non deve essere usato come analgesico in interventi in cui i pazienti rimangono coscienti o non ricevono alcun supporto di ventilazione durante l'intervento.

Medicazione concomitante

Remifentanil diminuisce le quantità o le dosi di anestetici tramite inalazione, ipnotici e benzodiazepine richieste per l'anestesia (vedere paragrafo 4.5).

Dosi dei seguenti agenti usati in anestesia: isoflurano, tiopentone, propofol e temazepam sono state ridotte fino al 75% se usati in modo concomitante a remifentanil.

Linee guida per l'interruzione durante il periodo postoperatorio immediato

A causa della durata breve di azione di remifentanil, non sarà presente nessuna altra attività residua oppioide tra i 5 e i 10 minuti dopo l'interruzione. Per quei pazienti che devono sottoporsi ad interventi chirurgici in cui il dolore post-operatorio è anticipato, devono essere somministrati analgesici prima dell'interruzione di remifentanil. Occorre attendere un tempo sufficiente affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione raggiunga il massimo effetto. La scelta dell'analgesico deve essere appropriata all'intervento chirurgico del paziente e al livello di cura post-operatoria. Nel caso in cui non abbia raggiunto l'effetto appropriato prima della fine dell'intervento, la somministrazione di remifentanil può essere continuata per mantenere l'analgia durante il periodo postoperatorio immediato fino a che l'analgesico ad azione più lunga abbia raggiunto il massimo effetto.

Se remifentanil viene mantenuto dopo l'intervento, deve essere somministrato esclusivamente in strutture perfettamente attrezzate per il monitoraggio e il supporto della funzione respiratoria e cardiovascolare, sotto la stretta supervisione di personale specificatamente qualificato per l'identificazione e la gestione di effetti respiratori attesi da oppiacei potenti.

E' consigliato inoltre di monitorare attentamente i pazienti con dolore post-operatorio, con ipotensione e bradicardia.

Ulteriori informazioni sulla somministrazione in pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente sono fornite nel paragrafo 4.2.3.

Nei pazienti che respirano spontaneamente la velocità iniziale di infusione di remifentanil può essere diminuita a 0.1 µg/kg/min e successivamente può essere aumentata o diminuita ogni 5 minuti in intervalli di 0.025 µg/kg/min per bilanciare il livello dell'anestesia rispetto al grado di depressione respiratoria.

In pazienti che respirano spontaneamente le dosi in boli per l'analgia sono controindicate durante il periodo postoperatorio.

Somministrazione attraverso Infusione Controllata (TCI)

Induzione e mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati

Remifentanil in TCI deve essere usato in combinazione con un agente ipnotico per via endovenosa o inalatoria durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati adulti (vedere tabella 1 di cui sopra per infusione controllata manualmente). In combinazione con questi agenti, un'analgia adeguata per l'induzione dell'anestesia e per gli interventi chirurgici può essere raggiunta con concentrazioni massime di remifentanil nel sangue che vanno dai 3 a 8 ng/ml. Remifentanil deve essere titolato in base alla risposta individuale del paziente. Per interventi chirurgici particolarmente dolorosi possono essere richieste concentrazioni massime ematiche fino a 15 ng/ml.

Alle suddette dosi raccomandate, remifentanil riduce in modo significativo la quantità di agente ipnotico richiesta per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere

somministrati come consigliato per evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil (vedere tabella 1 di cui sopra per infusione controllata manualmente).

La tabella seguente fornisce la concentrazione ematica di remifentanil usando un approccio TCI per varie velocità di infusione controllata manualmente in condizioni stabili:

Tabella 2: Concentrazioni di Remifentanil nel sangue (nanogrammi/ml) stimati utilizzando il modello Minto farmacocinetico (1997) in un paziente maschio di 70 kg, alto 170 cm e di circa 40 anni, per varie velocità di infusione controllata manualmente (microgrammi/kg/min) in condizioni stabili

Velocità di infusione Remifentanil (microgrammi /kg/min)	Concentrazioni di Remifentanil nel sangue (nanogrammi/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

Dal momento che non esistono dati sufficienti, la somministrazione di remifentanil con TCI per l'anestesia in ventilazione spontanea non è raccomandata.

Linee guida per l'interruzione/continuazione nel periodo post-operatorio immediato

Alla fine di un intervento chirurgico quando l'infusione con TCI è interrotta o la concentrazione prevista è ridotta, è probabile che la respirazione spontanea si ripristini a concentrazioni di remifentanil calcolate in un intervallo di 1-2 ng/ml. Con infusione controllata manualmente, l'analgesia post-operatoria deve essere stabilita prima della fine dell'intervento con analgesici ad azione maggiore (vedere anche Linee guida per interruzione/continuazione durante il periodo post-operatorio immediato nel paragrafo suddetto Infusione Controllata Manualmente).

Dal momento che non esistono dati sufficienti, la somministrazione di remifentanil tramite TCI per la gestione dell'analgesia post-operatoria non è raccomandata.

4.2.1.2 Pazienti pediatrici (da 1 a 12 anni di età)

La somministrazione concomitante di remifentanil con agenti da induzione non è stata studiata. L'uso di remifentanil per l'induzione dell'anestesia con TCI in pazienti da un anno a 12 anni di età non è raccomandato, poiché non sono vi sono dati disponibili per questa popolazione di pazienti.

Mantenimento dell'anestesia

Le dosi seguenti di remifentanil (vedere tabella 3) sono raccomandate per il mantenimento dell'anestesia:

Tabella 3: Linea Guida per il Dosaggio in Pazienti Pediatrici (da 1 a 12 anni di età)

AGENTE ANESTETICO CONCOMITANTE*	BOLO INIEZIONE REMIFENTANIL (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Velocità Iniziale	Velocità di Mantenimento
Alotano (dose iniziale 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 a 1.3
Sevoflurano (dose iniziale 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 a 0.9
Isoflurano (dose iniziale 0.5 MAC)	1	0.25	0.06 a 0.9

*somministrazione concomitante con ossido di azoto/ossigeno in un rapporto 2:1.

Se somministrato con bolo di iniezione, remifentanil deve essere somministrato a non meno di 30 secondi. L'intervento chirurgico non deve iniziare fino ad almeno 5 minuti dopo l'inizio dell'infusione di remifentanil, se non è somministrata una dose con bolo concomitante.

Per la somministrazione esclusiva di ossido di azoto (70%) e di remifentanil la velocità di infusione per il mantenimento dell'anestesia deve essere tra 0.4 e 3 µg/kg/min. I dati ottenuti dai pazienti adulti suggeriscono che 0.4 µg/kg/min possono rappresentare una dose iniziale adatta sebbene manchino studi specifici.

I pazienti pediatrici devono essere monitorati e la dose deve essere titolata fino al punto di anestesia appropriata all'intervento chirurgico.

Medicazione concomitante

Alle dosi consigliate di cui sopra, remifentanil riduce in modo significativo la quantità dell'agente ipnotico richiesta per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano, alotano e sevoflurano devono essere somministrati alle dosi sopra raccomandate, per evitare l'aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil. Non sono disponibili dati per fornire dosi consigliate per l'uso concomitante di altri ipnotici con remifentanil (vedere paragrafo sopra: *Somministrazione attraverso Infusione Controllata Manualmente (MCI), Medicazione Concomitante*).

Linee guida per la gestione dei pazienti nel periodo post-operatorio immediato

A causa della durata molto breve dell'azione di remifentanil, non sarà presente nessuna attività residua tra i 5 e i 10 minuti dopo l'interruzione.

Per quei pazienti che devono sottoporsi a interventi chirurgici in cui il dolore post-operatorio è anticipato, devono essere somministrati analgesici prima dell'interruzione di remifentanil.

Occorre attendere un tempo sufficiente affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione possa raggiungere l'effetto terapeutico. La scelta del farmaco, la dose e il tempo di somministrazione devono essere stabiliti in anticipo e individualmente per essere appropriati all'intervento chirurgico del paziente e per il livello di assistenza post-operatoria prevista (vedere paragrafo 4.4).

4.2.1.3 Neonati e bambini (meno di un anno di età)

Il profilo farmacocinetico di remifentanil nei neonati e nei bambini (di età inferiore a 1 anno) è paragonabile a quello visto negli adulti dopo la correzione delle differenze per peso corporeo. In ogni caso, dato che ci sono dati clinici insufficienti, la somministrazione di remifentanil non è consigliata a questo gruppo di età.

4.2.1.4 Gruppi speciali di pazienti

Per le dosi raccomandate in gruppi di pazienti speciali (pazienti anziani e obesi, pazienti con insufficienza epatica e renale, pazienti che devono sottoporsi a intervento chirurgico e pazienti ASA III/IV) vedere paragrafo 4.2.4.

4.2.2 Cardiochirurgia

Somministrazione tramite Infusione Controllata Manualmente

Per il dosaggio consigliato in pazienti che devono sottoporsi a intervento di cardiochirurgia vedere la seguente tabella 4:

Tabella 4: Linee Guida Dosaggio per Anestesia Cardiaca

INDICAZIONE	BOLO INIEZIONE REMIFENTANIL (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Velocità iniziale	Proprie velocità di infusione
Induzione dell'anestesia	Non consigliato	1	-
Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati:			
<ul style="list-style-type: none"> • Isoflurano (dose iniziale 0.4 MAC) • Propofol (dose iniziale 50 µg/kg/min) 	0.5 a 1	1	0.003 a 4
	0.5 a 1	1	0.01 a 4.3
Prolungamento dell'analgesia post-operatoria prima dell'estubazione	Non consigliato	1	0 a 1

Periodo d'induzione di anestesia

Dopo la somministrazione di un ipnotico per raggiungere la perdita di coscienza, remifentanil deve essere somministrato ad una velocità di infusione iniziale di 1 µg/kg/min. L'uso di iniezioni per bolo di remifentanil durante l'induzione in pazienti trattati in chirurgia cardiaca non è consigliato. L'intubazione endotracheale non deve avvenire almeno nei 5 minuti successivi all'inizio dell'infusione.

Mantenimento del periodo di anestesia

Dopo l'intubazione endotracheale, la velocità di infusione di remifentanil deve essere titolata in accordo al bisogno del paziente. Possono essere somministrate anche dosi aggiuntive in bolo se richieste.

Ai pazienti con elevato rischio cardiaco, come quelli che devono sottoporsi ad intervento chirurgico alla valvola o con scarsa funzione ventricolare sinistra, deve essere somministrata una dose massima in bolo di 0.5 µg/kg.

Questi dosaggi consigliati possono essere anche applicati durante bypass cardiopolmonare ipotermico (vedere paragrafo 5.2).

Medicazione concomitante

Alle dosi consigliate di cui sopra, remifentanil riduce in modo significativo la quantità di agente ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Perciò, isoflurano e propofol devono essere somministrati come raccomandato sopra per evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil. Non sono disponibili dati per dosi consigliate nell'uso concomitante con remifentanil di altri ipnotici (vedere paragrafo di cui sopra: *Somministrazione attraverso Infusione Controllata Manualmente (MCI), Medicazione concomitante*).

Linee guida per la somministrazione postoperatoria

Prolungamento post-operatorio di remifentanil per fornire anestesia prima dell'estubazione

Si consiglia di mantenere l'infusione di remifentanil alla velocità intra-operatoria finale durante il trasferimento dei pazienti nell'area di trattamento post-operatorio. Una volta raggiunta questa area, il livello di analgesia e sedazione del paziente deve essere strettamente monitorata e la velocità di infusione di remifentanil regolata per rispondere alle condizioni individuali del paziente (per ulteriori informazioni sulla gestione dei pazienti in terapia intensiva vedere paragrafo 4.2.3).

Istituzione di analgesia alternativa prima della sospensione di remifentanil

A causa della durata molto breve dell'azione di remifentanil, non sarà presente nessuna attività residua oppioide tra i 5 e i 10 minuti dopo l'interruzione.

Prima di sospendere remifentanil, devono essere somministrati ai pazienti degli agenti sedativi e analgesici alternativi in un tempo sufficientemente anteriore per permettere di stabilire gli effetti terapeutici di questi agenti. Si raccomanda perciò di pianificare la scelta degli agenti, la dose e il tempo di somministrazione prima che il paziente venga staccato dalla ventilazione assistita.

Linee Guida per la sospensione di remifentanil

A causa della durata molto breve dell'azione di remifentanil, è stata riportata ipertensione, brividi e dolore in pazienti cardiaci immediatamente dopo la sospensione di remifentanil (vedere paragrafo 4.8). Per minimizzare questo rischio deve essere stabilita un'analgesia alternativa adeguata (come descritto sopra) prima di interrompere l'infusione di remifentanil. La velocità di infusione deve essere ridotta con un decremento del 25% con intervalli di almeno 10 minuti finché l'infusione è sospesa. Quando il paziente è staccato dal respiratore, l'infusione di remifentanil non deve essere aumentata e deve avvenire solo la titolazione, integrata come richiesto con analgesici alternativi. Modifiche emodinamiche come ipertensione e tachicardia devono essere opportunamente trattate con agenti alternativi.

Quando altri agenti oppioidi sono somministrati come parte del regime di transizione all'analgesia alternativa, il paziente deve essere monitorato attentamente. Il beneficio della somministrazione di un'analgesia post-operatoria adeguata deve sempre essere bilanciato al rischio potenziale di depressione respiratoria con questi agenti.

Somministrazione attraverso TCI (Infusione a target controllato)Induzione e mantenimento dell'anestesia

Remifentanil con TCI deve essere usato in combinazione con un agente ipnotico somministrato per via endovenosa o inalatoria, durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia in pazienti adulti ventilati. (vedere tabella 4 *Linee Guida per dosaggio di anestesia cardiaca* in paragrafo 4.2.2). In combinazione a questi farmaci, si ottiene generalmente un'analgesia adeguata per la cardiocirurgia al limite più elevato del range delle concentrazioni ematiche di remifentanil usate per interventi di chirurgia generale. A seguito della titolazione di remifentanil alla risposta individuale del paziente, le concentrazioni nel sangue di 20 ng/ml sono state utilizzate negli studi clinici.

Alle dosi consigliate di cui sopra, remifentanil riduce in modo significativo la quantità di agente ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati come consigliato sopra per evitare l'aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil (vedere tabella 4 *Linee Guida per Dosaggio per Anestesia Cardiaca* di cui sopra). Per informazioni sulle concentrazioni di remifentanil nel sangue raggiunte con infusione controllata manualmente vedere tabella 2, *Concentrazioni stimate di Remifentanil nel Sangue (ng/ml) usando il Modello Minto (1997)* in paragrafo 4.2.1.1).

Linee guida per sospensione/prolungamento nel periodo post-operatorio immediato

Alla fine di un intervento chirurgico quando l'infusione tramite TCI è interrotta o è ridotta la concentrazione del target, la respirazione spontanea è possibile che ritorni a concentrazioni di remifentanil nella regione da 1 a 2 ng/ml. Come nell'infusione controllata manualmente, l'analgesia post-operatoria deve essere stabilita prima della fine dell'intervento con analgesici ad azione più lunga. (vedere *Linee guida per sospensione di remifentanil* in paragrafo 4.2.1.1).

Dal momento che non esistono dati sufficienti, non è consigliata la somministrazione di remifentanil attraverso TCI per la gestione dell'analgesia post-operatoria.

4.2.3 **Terapia Intensiva**

4.2.3.1 **Adulti**

Remifentanil può essere usato per indurre analgesia in pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente. Se richiesto, possono essere utilizzati ulteriori farmaci sedativi.

Remifentanil è stato studiato in pazienti in terapia intensiva con studi clinici ben controllati fino a tre giorni. Dato che i pazienti non sono stati studiati oltre i tre giorni, non è stata stabilita alcuna evidenza di sicurezza ed efficacia per un trattamento più lungo. Perciò, non è consigliato un uso più lungo dei tre giorni.

A causa della mancanza di dati, la somministrazione di remifentanil attraverso TCI non è consigliato per pazienti in terapia intensiva.

Negli adulti, si consiglia di iniziare con remifentanil a una velocità di infusione da 0.1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) a 0.15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). La velocità di infusione deve essere titolata con incrementi di 0.025 µg/kg/min (1.5 µg/kg/h) per raggiungere il livello desiderato di sedazione e analgesia. Deve essere concesso un periodo di almeno 5 minuti tra gli adeguamenti della dose. Il livello di sedazione e analgesia deve essere monitorato attentamente, rivalutato regolarmente e la velocità di infusione di

remifentanil regolata di conseguenza. Se è raggiunta una velocità di infusione di 0.2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) e il livello di sedazione non è raggiunto, è consigliato di iniziare con una dose di agente sedativo appropriato (vedere sotto). La dose dell'agente sedativo deve essere titolata per ottenere il livello desiderato di sedazione. Ulteriori aumenti alla velocità di infusione di remifentanil di 0.025 µg/kg/min (1.5 µg/kg/h) possono essere effettuati se è richiesta un'analgia aggiuntiva.

La seguente tabella riassume le velocità iniziali di infusione e il range di dosaggio proprio per la somministrazione di analgesia e sedazione in pazienti individuali:

Tabella 5: Linee guida per l'uso di remifentanil in terapia intensiva

INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL µg/kg/min (µg/kg/h)	
Velocità iniziale	Range
0.1 (6) a 0.15 (9)	0.006 (0.36) a 0.74 (44.4)

Dosi in bolo di remifentanil non sono consigliate in terapia intensiva.

L'uso di remifentanil riduce il dosaggio necessario di qualsiasi agente sedativo concomitante.

Le dosi tipiche per gli agenti sedativi, se richiesti, sono riportate di seguito:

Tabella 6: Dose iniziale consigliata di agenti sedativi, se richiesta

Agente sedativo	Bolo (mg/kg)	Velocità di infusione (mg/kg/h)
Propofol	fino a 0.5	0.5
Midazolam	fino a 0.03	0.03

Per consentire la titolazione dei singoli agenti, i sedativi non devono essere somministrati in associazione.

Analgia aggiuntiva per pazienti ventilati che devono sottoporsi ad interventi dolorosi

Un aumento della velocità di infusione in corso può essere richiesta per fornire una copertura analgesica ulteriore in pazienti ventilati che devono sottoporsi ad interventi dolorosi e/o di stimolazione come aspirazione endotracheale, medicazione e fisioterapia. Si consiglia di mantenere una velocità di infusione di remifentanil di almeno 0.1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) per almeno 5 minuti prima di iniziare l'intervento di stimolazione. Ulteriori adeguamenti della dose possono essere effettuati dai 2 ai 5 minuti con incrementi del 25%-50 % in previsione di o in risposta a ulteriori richieste di analgesia. Devono essere somministrati una velocità di infusione media di 0.25 µg/kg/min (15 µg/kg/h), massima 0.74 µg/kg/min (44.4 µg/kg/h), per fornire un'analgia supplementare durante interventi dolorosi di stimolazione.

Istituzione di analgesia alternativa prima dell'interruzione di remifentanil

A causa della durata molto breve dell'azione di remifentanil, non sarà presente nessuna attività residua oppioide tra i 5 e i 10 minuti dopo l'interruzione senza considerare la durata dell'infusione. Dopo la somministrazione di remifentanil, può seguire uno sviluppo potenziale di intolleranza e iperalgesia. Pertanto, prima dell'interruzione di remifentanil, devono essere somministrati ai pazienti agenti analgesici e sedativi alternativi sufficientemente in anticipo per rilasciare gli effetti terapeutici di questi agenti e per prevenire l'iperalgia e le modifiche emodinamiche concomitanti. E' perciò consigliato che la scelta degli agenti, la dose e il tempo di somministrazione siano pianificati prima della sospensione di remifentanil. Analgesici a lunga azione o analgesici endovenosi o locali, che possono essere controllati solo dal personale sanitario o dal paziente possono essere opzioni alternative per l'analgia e devono essere scelti attentamente in accordo alle necessità del paziente.

Somministrazione prolungata di agonisti dei recettori µ- degli oppioidi possono indurre lo sviluppo di tolleranza.

Linee guida per l'estubazione e interruzione di remifentanil

Per assicurare un risveglio regolare da un regime a base di remifentanil è consigliata la titolazione della velocità di infusione di remifentanil in fasi fino a 0.1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) per un massimo di un'ora prima dell'estubazione.

Dopo l'estubazione, la velocità di infusione deve essere ridotta del 25% in intervalli di almeno 10 minuti finché l'infusione è sospesa. Durante il distacco dal respiratore, l'infusione di remifentanil non

deve essere aumentata e può ricorrere solo la titolazione, integrata come richiesta con analgesici alternativi.

Alla sospensione di remifentanil, la cannula intravenosa deve essere eliminata o rimossa per prevenire una successiva somministrazione involontaria.

Quando altri agenti oppioidi sono somministrati come parte del regime di transizione all'analgesia alternativa, il paziente deve essere monitorato attentamente. Il beneficio della somministrazione di un'analgesia post-operatoria adeguata deve sempre essere bilanciato al rischio potenziale di depressione respiratoria.

4.2.3.2 Pazienti in terapia intensiva pediatrica

L'uso di remifentanil in pazienti in terapia intensiva pediatrica non è consigliato in quanto non sono disponibili dati in questa popolazione di pazienti.

4.2.3.3 Pazienti in terapia intensiva con insufficienza renale

Non sono necessari adeguamenti alle dosi raccomandate di cui sopra in pazienti con insufficienza renale, inclusi quelli sottoposti a terapia sostitutiva renale, in ogni caso la clearance del metabolita dell'acido carbosilico è ridotta nei pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 5.2).

4.2.4 **Gruppi speciali di pazienti**

4.2.4.1 Anziani (oltre i 65 anni di età)

Anestesia generale

Occorre prestare attenzione nella somministrazione di remifentanil in questa popolazione di pazienti.

La dose iniziale di remifentanil somministrata ai pazienti oltre i 65 anni deve essere metà della dose raccomandata negli adulti e poi titolata in base alla necessità individuale del paziente, in quanto è stata riscontrata una sensibilità maggiore agli effetti farmacodinamici di remifentanil in questa popolazione di pazienti. Questo adeguamento del dosaggio si riferisce all'applicazione durante tutte le fasi dell'anestesia incluse l'induzione, il mantenimento e l'analgesia post-operatoria immediata.

A causa dell'aumento di sensibilità di pazienti anziani a remifentanil, quando si somministra remifentanil attraverso TCI in questa popolazione la concentrazione del target iniziale deve essere compresa tra 1.5 e 4 ng/ml con conseguente titolazione in accordo alla risposta individuale del paziente.

Anestesia durante chirurgia cardiaca

Non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio iniziale. (vedere paragrafo 4.2.2).

Terapia intensiva

Non è richiesta una riduzione del dosaggio iniziale (vedere paragrafo *Terapia Intensiva* di cui sopra).

4.2.4.2 Pazienti obesi

Per infusione controllata manualmente si consiglia che il dosaggio di remifentanil nei pazienti obesi sia ridotto e basato su peso corporeo ideale dato che la clearance e il volume della distribuzione di remifentanil sono meglio correlate al peso corporeo ideale che al peso corporeo reale.

Con il calcolo della massa corporea magra (LBM) usata nel modello Minto, è probabile che LBM sia sottostimata in pazienti di sesso femminile con indice di massa corporea (BMI) superiore a 35 kg/m² e in pazienti di sesso maschile con BMI superiore a 40 kg/m². Per evitare un sottodosaggio in questi pazienti, remifentanil in TCI deve essere titolato attentamente in base alla risposta individuale.

4.2.4.3 Pazienti con funzione renale compromessa

Sulla base degli studi condotti finora, non è necessario alcun adeguamento della dose in pazienti con funzione renale compromessa, inclusi pazienti in terapia intensiva. Tuttavia, questi pazienti mostrano una clearance ridotta di acido carbosilico metabolico.

4.2.4.4 Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario un adeguamento della dose iniziale, relativa a quella usata in adulti sani, dato che il profilo farmacocinetico di remifentanil non è modificato in questa popolazione di pazienti. In ogni caso, i pazienti con compromissione epatica grave possono essere leggermente più sensibili agli effetti sedativi respiratori di remifentanil (vedere paragrafo 4.4). Questi pazienti devono essere monitorati attentamente e la dose di remifentanil deve essere titolata al bisogno individuale del paziente.

4.2.4.5 Pazienti neurochirurgici

Un'esperienza clinica limitata in pazienti che sono sottoposti a neurochirurgia ha mostrato che non sono richieste dosaggi consigliati speciali.

4.2.4.6 Pazienti ASA III/IV

Anestesia generale

Poiché gli effetti emodinamici di potenti oppioidi possono essere più pronunciati in pazienti ASA III/IV, deve essere usata cautela nella somministrazione di remifentanil in questa popolazione di pazienti. Pertanto si raccomanda una riduzione del dosaggio iniziale e la titolazione fino al raggiungimento dell'effetto.

Non essendoci dati sufficienti, non è possibile fornire raccomandazioni posologiche per i bambini.

Per TCI, deve essere utilizzato un target iniziale più basso da 1.5 a 4 ng/ml in pazienti ASA III/IV e conseguentemente titolata in base alla risposta.

Anestesia in cardiocirurgia

Non è richiesta la riduzione iniziale della dose (vedere paragrafo 4.2.2).

4.2.5 Linee guida per velocità di infusione di remifentanil per infusione controllata manualmente

Tabella 7: Velocità di infusione di Remifentanil (ml/kg/h)

Velocità di rilascio del farmaco (µg/kg/min)	Velocità di Rilascio di Infusione (ml/kg/h) per Concentrazioni di Soluzioni di			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0.0125	0.038	0.03	0.015	non consigliato
0.025	0.075	0.06	0.03	non consigliato
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

Tabella 8: Velocità di infusione di Remifentanil (ml/h) per una soluzione 20 µg/ml

Velocità di	Peso del paziente (kg)
-------------	------------------------

infusione							
(µg/kg/min)	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

Tabella 9: Velocità di infusione di Remifentanil (ml/h) per una soluzione di 25 µg/ml

Velocità di infusione	Peso del paziente (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

Tabella 10: Velocità di infusione di Remifentanil (ml/h) per una soluzione di 50 µg/ml

Velocità di infusione (µg/kg/min)	Peso del paziente (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

Tabella 11: Velocità di infusione di Remifentanil (ml/h) per una soluzione 250 µg/ml

Velocità di infusione (µg/kg/min)	Peso del paziente (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

4.3 Controindicazioni

Dato che la glicina è presente nella formulazione, Remifentanil B. Braun è controindicato per uso epidurale e intratecale. (vedere paragrafo 5.3).

Remifentanil B. Braun è controindicato in pazienti con ipersensibilità a remifentanil e ad altri analoghi di fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Remifentanil è controindicato per l'impiego come unico agente per l'induzione dell'anestesia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Remifentanil deve essere somministrato solo in strutture dotate per il monitoraggio e il supporto della funzione respiratoria e cardiovascolare e da persone formate in modo specifico nell'uso di farmaci

anestetici e nell'identificazione e nella gestione di eventi avversi attesi da oppiacei potenti, inclusa la rianimazione cardiaca e respiratoria. Tale formazione deve includere la creazione e il mantenimento di una modalità di ventilazione assistita brevettata.

Dato che sono ventilati meccanicamente, i pazienti in terapia intensiva non sono stati studiati oltre i tre giorni, e quindi non è stata stabilita alcuna evidenza della sicurezza e efficacia di un trattamento più lungo. Quindi un uso protratto nel tempo, non è raccomandato in pazienti in terapia intensiva.

Rapida scomparsa dell'effetto

A causa della durata rapida dell'azione di remifentanil, i pazienti possono essere risvegliati rapidamente dall'anestesia e non sarà presente nessuna attività residua oppioide tra i 5 e i 10 minuti dopo l'interruzione di remifentanil. Durante la somministrazione di remifentanil deve essere usata cautela per lo sviluppo potenziale di tolleranza agli antagonisti μ -oppioidi e di iperalgesia. Perciò prima di sospendere remifentanil, devono essere forniti ai pazienti degli agenti analgesici alternativi e sedativi sufficientemente in anticipo per permettere l'effetto terapeutico di questi agenti e per prevenire l'iperalgisia e modifiche emodinamiche concomitanti.

Per quei pazienti che devono sottoporsi ad interventi chirurgici in cui il dolore post-operatorio è anticipato, devono essere somministrati analgesici prima della sospensione di remifentanil. Deve essere concesso un tempo sufficiente per raggiungere l'effetto massimo di un analgesico ad azione più lunga. La scelta dell'analgesico e il livello della cura post-operatoria devono essere appropriate all'intervento chirurgico del paziente. Quando sono somministrati altri agenti oppioidi come parte del regime di transizione all'analgesia alternativa, il beneficio di una somministrazione adeguata post-operatoria deve essere bilanciato al rischio potenziale di depressione respiratoria di questi agenti.

Interruzione del trattamento

Sintomi a seguito della sospensione di remifentanil inclusi tachicardia, ipertensione e agitazione, sono stati segnalati raramente in caso di cessazione improvvisa, in modo particolare dopo la somministrazione prolungata per più di tre giorni. Quando riscontrato, sono risultate utili la re-introduzione e la diminuzione dell'infusione. L'uso di Remifentanil in pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente non è consigliato per la durata del trattamento per più di tre giorni.

Rigidità muscolare - Prevenzione e gestione

Può manifestarsi rigidità muscolare alle dosi consigliate. Come per gli altri oppioidi, l'incidenza della rigidità muscolare è legata alla dose e alla velocità di somministrazione. Pertanto, le iniezioni in bolo devono essere somministrate in un tempo non inferiore a 30 secondi.

La rigidità muscolare indotta da remifentanil deve essere trattata nel contesto delle condizioni cliniche del paziente, con misure appropriate a supporto, incluso il supporto ventilatorio. L'eccessiva rigidità muscolare che si manifesta durante l'induzione dell'anestesia deve essere trattata attraverso la somministrazione di agenti neuro muscolari bloccanti e/o agenti ipnotici aggiuntivi. La rigidità muscolare rilevata durante l'uso di remifentanil come analgesico può essere trattata con interruzione o diminuzione della velocità di somministrazione di remifentanil. La risoluzione della rigidità muscolare dopo l'interruzione dell'infusione di remifentanil si verifica entro pochi minuti. In alternativa, può essere somministrato un antagonista dei recettori μ - degli oppioidi. Tuttavia, questo può annullare o attenuare l'effetto analgesico di remifentanil.

Depressione respiratoria - Misure preventive e trattamento

Come con tutti gli oppioidi potenti, l'analgesia profonda è accompagnata da depressione respiratoria marcata. Perciò, remifentanil deve essere usato solo in aree dove sono disponibili strutture per il monitoraggio e il trattamento della depressione respiratoria. Particolare cautela deve essere presa in pazienti con funzione polmonare compromessa e con grave compromissione epatica. Questi pazienti possono essere leggermente più sensibili agli effetti respiratori sedativi di remifentanil. Questi pazienti devono essere strettamente monitorati e la dose di remifentanil titolata alla necessità individuale del paziente.

La comparsa di depressione respiratoria deve essere controllata in modo adeguato, incluso la diminuzione della velocità di infusione entro il 50%, o attraverso una interruzione temporanea dell'infusione. A differenza di altri analoghi fentanil, non è stato riportato che remifentanil abbia causato depressione respiratoria ricorrente anche dopo somministrazione prolungata. In ogni caso, è stato riportato che la presenza di fattori mescolanti (per esempio, la somministrazione involontaria delle dosi in boli (vedere paragrafo seguente) e la somministrazione di oppioidi concomitanti a lunga

azione possono causare depressione respiratoria fino a 50 minuti dopo la sospensione dell'infusione). Dato che molti fattori possono influenzare il recupero post-operatorio, è importante assicurare che siano raggiunte la piena coscienza e la ventilazione spontanea adeguata prima di dimettere il paziente dalla struttura di recupero.

Effetti cardiovascolari

Ipotensione e bradicardia possono causare asistolia e arresto cardiaco (vedere paragrafi 4.5 e 4.8) possono essere gestiti riducendo la velocità di infusione di remifentanil o la dose di anestetici concomitanti o utilizzando liquidi intravenosi, vasopressori o agenti anticolinergici appropriati.

Pazienti anziani, debilitati e ipovolemici possono essere più sensibili agli effetti cardiovascolari di remifentanil.

Somministrazione involontaria

Una quantità sufficiente di remifentanil può essere presente nello spazio morto della linea intravenosa e/o cannula e causare depressione respiratoria, apnea e/o rigidità muscolare se la linea è lavata con liquidi intravenosi o altri farmaci. Questo può essere evitato somministrando remifentanil in una linea intravenosa a flusso veloce o in una linea intravenosa dedicata che sono rimosse quando remifentanil è interrotto.

Neonati e bambini

Finora non sono disponibili dati conclusivi sui neonati e bambini al di sotto di un anno di età.

Abuso di farmaco

Come altri oppioidi, remifentanil può indurre dipendenza.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Remifentanil non è metabolizzato attraverso plasmacolinesterasi, perciò, le interazioni con altri medicinali metabolizzati attraverso questo enzima non sono previste.

Come altri oppioidi remifentanil, sia somministrato con infusione controllata manualmente sia con TCI, diminuisce le quantità o le dosi di anestetici inalatori e intravenosi, e benzodiazepine richieste per l'anestesia (vedere paragrafo 4.2). Se le dosi somministrate di farmaci deprimenti del SNC concomitanti non sono ridotte, i pazienti possono manifestare un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse associate a questi agenti.

Le informazioni sulle interazioni farmacologiche con altri oppioidi, in relazione all'anestesia, sono molto limitate.

Gli effetti cardiovascolari di remifentanil (ipotensione e bradicardia), possono inasprirsi in pazienti che ricevono farmaci cardiodepressivi concomitanti, come beta-bloccanti e calcio antagonisti (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e ben controllati sull'uso di remifentanil in donne in gravidanza.

Studi su animali hanno mostrato una certa tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Effetti teratogeni non sono stati osservati in ratti o conigli. Il rischio potenziale negli esseri umani non è noto. Pertanto, Remifentanil B. Braun non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Il profilo di sicurezza di remifentanil durante il travaglio o il parto non è stato dimostrato. Non esistono dati sufficienti per raccomandare l'uso di remifentanil durante il travaglio o il parto cesareo. Remifentanil attraversa la barriera placentale e gli analoghi di fentanil possono causare depressione respiratoria nel bambino.

Allattamento

Non è noto se remifentanil è escreto nel latte umano. Tuttavia, gli analoghi di fentanil vengono escreti nel latte umano e composti correlati al remifentanil sono stati trovati nel latte dei ratti dopo la somministrazione, occorre prestare cautela e le madri che allattano devono essere informate di sospendere l'allattamento per 24 ore dopo la somministrazione di remifentanil.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Remifentanil compromette la capacità di guidare e usare macchinari.

Se è prevista una dimissione anticipata dopo l'applicazione di remifentanil, a seguito di trattamento di agenti anestetici, i pazienti devono essere informati di non guidare veicoli o usare macchinari. E' raccomandabile che il paziente sia accompagnato a casa dopo le dimissioni e che eviti di bere alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più comuni associati a remifentanil sono una diretta conseguenza dell'attività agonista μ -oppioidi. Queste reazioni avverse si risolvono entro minuti interrompendo o diminuendo la percentuale di somministrazione del remifentanil.

Le seguenti frequenze sono state usate per classificare la frequenza degli effetti indesiderati:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	

L'incidenza è di seguito elencata per ciascun sistema dell'organismo:

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni di ipersensibilità incluso anafilassi riportata in pazienti che hanno ricevuto remifentanil in combinazione con uno o più agenti anestetici.

Disturbi psichiatrici

Non nota: Dipendenza da farmaco.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Rigidità muscolo scheletrica.

Raro: Sedazione (durante il risveglio dopo l'anestesia generale).

Non nota: Convulsioni.

Patologie cardiache

Comune: Bradicardia.

Raro: Asistolia/arresto cardiaco con precedente bradicardia in pazienti trattati con remifentanil in combinazione con altri anestetici.

Non nota: Blocco atrioventricolare.

Patologie vascolari

Molto comune: Ipotensione.

Comune: Iperensione post-operatoria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Depressione respiratoria acuta, apnea.

Non comune: Ipossia.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Nausea, vomito.

Non comune: Stipsi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Prurito.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Brividi post-operatori.

Non comune: Dolore post-operatorio.

Non nota: Tolleranza al farmaco.

Interruzione del trattamento

Dopo la sospensione di remifentanil sono stati riportati di rado sintomi inclusi tachicardia, ipertensione e agitazione, dopo brusca interruzione, in modo particolare dopo la somministrazione prolungata per più di 3 giorni (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Come tutti gli analgesici oppioidi potenti, il sovradosaggio si manifesta come estensione delle azioni prevedibili farmacologiche di remifentanil. A causa dell'azione molto breve di remifentanil, il potenziale degli effetti dannosi a causa di un sovradosaggio è limitato al periodo immediatamente successivo alla somministrazione del farmaco. La risposta alla sospensione del farmaco è rapida con un ritorno basale entro i dieci minuti.

In caso di sovradosaggio o di sospetto sovradosaggio, devono essere intraprese le seguenti misure: interruzione della somministrazione di remifentanil, mantenimento della ventilazione del paziente, avvio della ventilazione assistita o controllata con ossigeno e mantenimento della funzione cardiovascolare adeguata. Se la depressione respiratoria è associata a rigidità muscolare, un agente neuromuscolare bloccante può essere richiesto per facilitare la respirazione assistita o controllata. Liquidi intravenosi e agenti vasopressori per il trattamento di ipotensione e altre misure a supporto possono essere impiegati.

La somministrazione per via endovenosa di un antagonista oppioide come naloxone può essere impiegata come specifico antidoto in aggiunta a supporto ventilatorio per gestire la depressione respiratoria grave. La durata della depressione respiratoria a seguito di sovradosaggio è improbabile che superi la durata di azione dell'oppioide antagonista.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Anestetici oppioidi.

Codice ATC: N01AH06.

Remifentanil è un agonista selettivo dei recettori μ - per gli oppioidi ad inizio rapido e con una durata d'azione molto breve. L'attività μ -oppioidi di remifentanil, è antagonizzata con antagonisti narcotici come naloxone.

Saggi di istamina in pazienti e in volontari sani hanno mostrato nessun aumento dei livelli di istamina dopo la somministrazione di remifentanil in dosi in bolo fino a 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione delle dosi raccomandate di remifentanil, l'emivita biologica effettiva è di 3-10 minuti.

La clearance media di remifentanil in adulti giovani sani è di 40 ml/min/kg, il volume centrale di distribuzione è di 100 ml/kg e il volume steady-state di distribuzione è di 350 ml/kg.

Le concentrazioni nel sangue di remifentanil sono proporzionali alla dose somministrata per tutto il range della dose raccomandata. Per ogni aumento da 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ della velocità di infusione endovenosa, la concentrazione nel sangue di remifentanil aumenterà di 2.5 ng/ml.

Remifentanil ha un'alta affinità per le proteine plasmatiche (70% circa).

Metabolismo

Remifentanil è un oppioide metabolizzato da esterasi suscettibile di metabolismo ad opera di esterasi aspecifiche e tissutali. Il metabolismo di remifentanil genera la formazione di un metabolita acido carbossilico essenzialmente inattivo (in un rapporto di potenza 1/4600 rispetto a remifentanil).

Studi nell'uomo indicano che tutta l'attività farmacologica è associata al composto progenitore. L'attività di questo metabolita non ha perciò alcuna conseguenza clinica.

L'emivita del metabolita in adulti sani è di 2 ore. All'incirca il 95% di remifentanil sotto forma di metabolita acido carbossilico, è recuperato nelle urine in pazienti con funzionalità renale normale.

Remifentanil non è un substrato per colinesterasi del plasma.

Passaggio placentare e nel latte

In studi clinici su umani, le concentrazioni medie di remifentanil nella madre sono circa il doppio di quelle osservate nel feto. In alcuni casi, comunque, le concentrazioni fetali sono simili a quelle nella madre. La proporzione arteriovenosa-ombelicale delle concentrazioni di remifentanil sono circa il 30%, suggerendo un metabolismo di remifentanil nel neonato. Il materiale relativo a remifentanil viene escreto nel latte di ratti in allattamento.

Anestesia in cardiocirurgia

La clearance di remifentanil è ridotta all'incirca del 20% durante bypass cardiopolmonare ipotermico (28°C). Una diminuzione della temperatura corporea abbassa l'eliminazione della clearance entro il 3% per grado centigrado.

Insufficienza renale

Il recupero rapido dalla sedazione a base di remifentanil e dall'analgesia non è influenzato dalla funzionalità renale.

La farmacocinetica di remifentanil non è cambiata in modo significativo in pazienti con differenti gradi di compromissione renale anche dopo la somministrazione per più di tre giorni nella struttura di terapia intensiva.

La clearance dell'acido metabolita carbossilico è ridotta nei pazienti con compromissione renale. In pazienti in terapia intensiva con compromissione renale moderata/severa, la concentrazione di acido metabolita carbossilico attesa può raggiungere approssimativamente 100 volte il livello di remifentanil allo steady-state. I dati clinici dimostrano che l'accumulo delle dosi di metabolita non deriva da effetti μ -oppioidi clinicamente rilevabili dopo la somministrazione delle infusioni di remifentanil fino a 3 giorni in questi pazienti.

Finora non sono disponibili dati di attività e sicurezza farmacocinetica di metabolita dopo l'infusione di remifentanil per più di 3 giorni.

Non c'è alcuna evidenza che remifentanil sia estratto durante la terapia renale sostitutiva.

Il metabolita dell'acido carbossilico è estratto durante l'emodialisi attraverso il 25-35%. In pazienti con anuria l'emivita del metabolita dell'acido carbossilico è aumentato fino a 30 ore.

Insufficienza epatica

La farmacocinetica di remifentanil non è modificata in pazienti in attesa di trapianto con compromissione epatica grave, o durante la fase anepatica di trapianto del fegato. Pazienti con compromissione epatica grave possono essere più sensibili agli effetti sedativi respiratori di remifentanil. Questi pazienti devono essere strettamente monitorati e la dose di remifentanil deve essere titolata alla necessità individuale del paziente.

Pazienti pediatrici

La clearance media e il volume dello steady state di distribuzione di remifentanil sono aumentati nei bambini più piccoli e diminuiscono nei valori degli adulti più giovani sani entro i 17 anni di età. L'eliminazione dell'emivita di remifentanil nei neonati non è significativamente differente dagli adulti giovani sani. Modifiche negli effetti analgesici dopo modifiche alla velocità di infusione di remifentanil devono essere rapide e simili a quelle viste negli adulti giovani sani. La farmacocinetica del metabolita dell'acido carbossilico in pazienti pediatrici tra i 2 e i 17 anni di età sono simili a quelli negli adulti dopo la correzione delle differenze nel peso corporeo.

Anziani

La clearance di remifentanil è leggermente ridotta (approssimativamente del 25%) in pazienti anziani (oltre i 65 anni di età) se paragonata a quella dei pazienti giovani. L'attività di farmacodinamica di remifentanil aumenta con l'aumento dell'età. I pazienti anziani hanno un remifentanil EC₅₀ per la formazione di onde delta sull'encefalogramma che sono del 50% più basse che nei pazienti giovani; perciò, la dose iniziale di remifentanil deve essere ridotta del 50% in pazienti anziani e poi titolata attentamente per soddisfare il bisogno individuale del paziente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Remifentanil, come altri agonisti oppioidi, ha prodotto un aumento nella durata potenziale in azione (APD) nelle fibre Purkinje isolate nel cane. Per remifentanil, gli effetti sono stati osservati in concentrazioni di 1 microM o maggiori (che sono più elevate delle concentrazioni plasmatiche osservate nella pratica clinica). Non ci sono stati effetti in concentrazioni di 0.1 microM. Il principale acido metabolita di remifentanil non ha avuto alcun effetto su APD fino alla concentrazione massima testata di 10 microM.

Tossicità acuta

Sono stati osservati segni attesi d'intossicazione da μ -oppioidi nei topi, nei ratti e nei cani non ventilati dopo la somministrazione di dosi elevate di remifentanil per via endovena, in bolo singolo. In questi studi, la specie più sensibile, il ratto maschio, è sopravvissuta dopo la somministrazione di 5 mg/kg di farmaco.

Sanguinamenti intracranici nei cani, causati dall'ipossia, si sono ridotte entro 14 giorni dopo l'interruzione della somministrazione di remifentanil.

Tossicità cronica

Dosi in bolo di remifentanil somministrate a ratti e cani non ventilati, hanno generato una depressione respiratoria in tutti i gruppi di dose e a sanguinamenti intracraniali reversibili nei cani.

Studi successivi hanno mostrato che l'ipossia ha portato a microemorragie e non legate a remifentanil. Negli studi con somministrazione per infusione non sono state osservate microemorragie cerebrali in ratti e cani non ventilati poiché questi studi sono stati condotti con dosi che non hanno causato grave depressione respiratoria. Ciò che emerge da studi preclinici è che la depressione respiratoria e i postumi associati sono la causa più probabile di eventi avversi potenzialmente gravi nell'uomo.

La somministrazione intratecale della formulazione a base di sola di glicina (vale a dire senza remifentanil) nei cani, ha causato agitazione, dolore, disfunzione e mancanza di coordinamento degli arti posteriori. Si ritiene che questi effetti sono secondari all'eccipiente glicina. A causa delle migliori proprietà ematiche tamponanti, della più rapida diluizione e della bassa concentrazione di glicina nella formulazione di Remifentanil B. Braun, questo risultato non ha alcuna rilevanza clinica per la somministrazione endovenosa di Remifentanil B. Braun.

Studi di tossicità riproduttiva

Studi di trasferimento placentare nei ratti e nei conigli hanno mostrato che la prole è esposta a remifentanil e/o ai suoi metaboliti durante la crescita e lo sviluppo. Il materiale correlato a remifentanil viene escreto nel latte dei ratti in allattamento.

Remifentanil ha dimostrato di ridurre la fertilità nei ratti maschi se somministrato giornalmente attraverso iniezione endovenosa per almeno 70 giorni con una dose di 0.5 mg/kg, o approssimativamente 250 volte in bolo umano massimo raccomandato di 2 microgram/kg. La fertilità dei ratti femmina non è stata influenzata a dosi più elevate di 1 mg/kg se somministrate per almeno 15 giorni prima dell'accoppiamento. Nessun effetto teratogenico è stato osservato con remifentanil a dosi più elevate di 5 mg/kg nei ratti e di 0.8 mg/kg nei conigli. La somministrazione endovenosa di remifentanil nei ratti per tutta la tarda gestazione e durante l'allattamento a dosi fino a 5 mg/kg non ha provocato alcun effetto significativo sulla sopravvivenza, sullo sviluppo o sulla capacità riproduttiva della generazione F1.

Genotossicità

Remifentanil non ha fornito risultati positivi in una serie di test di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione del saggio tk sul linfoma nel topo *in vitro*, che ha dato risultato positivo con attivazione metabolica. Poiché i risultati sul linfoma di topo non sono stati confermati in ulteriori test *in vitro* e *in vivo*, il trattamento con remifentanil non si ritiene che costituisca un rischio genotossico per i pazienti.

Carcinogenicità

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità a lungo termine sugli animali con remifentanil.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina;

Acido cloridrico (per la correzione del pH).

6.2 Incompatibilità

Remifentanil B. Braun non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non deve essere miscelato con Ringer Lattato iniettabile o con Ringer Lattato e glucosio a 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile. Remifentanil B. Braun non deve essere miscelato con propofol nella stessa soluzione miscelata endovenosa. Per la compatibilità se somministrato con un catetere endovenoso in funzione, vedere paragrafo 6.6.

Non è raccomandata la somministrazione di Remifentanil B. Braun nella stessa linea endovenosa con sangue/siero/plasma poiché un'esterasi aspecifica nei prodotti ematici può comportare l'idrolisi di remifentanil nel suo metabolita inattivo.

Remifentanil B. Braun non deve essere miscelato con altri agenti terapeutici prima della somministrazione.

6.3 Periodo di validità

Come confezionato per la vendita

Remifentanil B. Braun 1 mg: 2 anni.

Remifentanil B. Braun 2 mg: 2 anni.

Remifentanil B. Braun 5 mg: 2 anni.

Dopo la ricostituzione/diluizione:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono di norma superare le 24 ore dai 2 agli 8°C, a meno che non avvenga la ricostituzione in condizioni asettico controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale ricostituito/diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Remifentanil B. Braun 1 mg: 4 ml flaconcino incolore di vetro tipo I con tappo di gomma bromobutilica.

Remifentanil B. Braun 2 mg: 6 ml flaconcino incolore di vetro tipo I con tappo di gomma bromobutilica.

Remifentanil B. Braun 5 mg: 10 ml flaconcino incolore di vetro tipo I con tappo di gomma bromobutilica.

Confezione: 5 flaconcini a confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione:

Remifentanil B. Braun deve essere preparato per uso endovenoso aggiungendo volume appropriato (come dichiarato nella tabella di cui sotto) di uno dei diluenti elencati sotto per somministrare una soluzione ricostituita con una concentrazione di approssimativamente 1 mg/ml.

Presentazione	Volume del diluente da aggiungere	Concentrazione della soluzione ricostituita
Remifentanil B. Braun 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil B. Braun 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil B. Braun 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Agitare finché non è completamente disciolto. La soluzione ricostituita deve essere chiara, incolore e priva di particelle visibili.

Ulteriore diluizione:

Dopo la ricostituzione, Remifentanil B. Braun 1 mg/ 2 mg/ 5 mg non deve essere somministrato senza ulteriore diluizione alle concentrazioni da 20 a 250 µg/ml (50 µg/ml è la diluizione raccomandata per adulti e da 20 a 25 µg/ml per pazienti pediatriche di un anno e più) con uno dei liquidi intravenosi elencati sotto.

Per infusione a target controllato (TCI) la diluizione raccomandata Remifentanil B. Braun è da 20 a 50 µg/ml.

La diluizione è dipendente dal momento della capacità tecnica del dispositivo di infusione e i requisiti anticipati del paziente.

Una delle seguenti soluzioni deve essere usata per la diluizione:

Acqua p.p.i..

Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile.

Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile e cloruro di sodio al 9 mg/ml (0.9%) soluzione iniettabile.

Sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%) soluzione iniettabile.

Sodio cloruro 4.5 mg/ml (0.45%) soluzione iniettabile.

I seguenti liquidi intravenosi possono essere anche usati se somministrati con un catetere intravenoso continuo:

Ringer Lattato iniettabile.

Ringer Lattato e glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile.

Remifentanil B. Braun è compatibile con propofol se somministrato con un catetere intravenoso continuo.

Non devono essere usati altri diluenti.

La soluzione deve essere controllata visivamente se presenta particolati prima della somministrazione.

La soluzione deve essere usata solo se è chiara e priva di particelle.

Le infusioni intravenose di remifentanil devono essere preparate al momento della somministrazione (vedere paragrafo 6.3).

Il contenuto della fiala è solo monouso. Il prodotto non utilizzato o residui deve essere smaltito secondo le leggi locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG

Carl Braun Strasse 1

34212 Melsungen

Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Remifentanil B. Braun 1 mg, 5 fiale da 4 ml

A.I.C. 040338016/M;

Remifentanil B. Braun 2 mg, 5 fiale da 6 ml

A.I.C. 040338028/M;

Remifentanil B. Braun 5 mg, 5 fiale da 10 ml

A.I.C. 040338030/M.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24/04/2011 // ----

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

aprile 2011