

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remifentanil Teva 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

Remifentanil Teva 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

Remifentanil Teva 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.

Dopo ricostituzione secondo le istruzioni, ogni ml di Remifentanil Teva 1 mg 2 mg 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione contiene 1 mg di remifentanil.

Eccipienti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ml, ovvero è essenzialmente “privo di sodio”.

Ogni flaconcino da 1 mg di polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione contiene 0-0,054 mmol (1,23 mg) di sodio.

Ogni flaconcino da 2 mg di polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione contiene 0-0,054 mmol (1,23 mg) di sodio.

Ogni flaconcino da 5 mg di polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione contiene 0-0,064 mmol (1,47 mg) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Remifentanil Teva è indicato, come agente analgesico, per l'uso durante l'induzione e/o il mantenimento dell'anestesia generale.

Remifentanil Teva è indicato per indurre analgesia in pazienti di età pari o superiore a 18 anni, in terapia intensiva, sottoposti a ventilazione meccanica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il remifentanil deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per il monitoraggio e il supporto della funzionalità respiratoria e cardiovascolare e con personale specificamente qualificato nell'impiego di farmaci anestetici e nell'individuazione e gestione degli eventi avversi attesi da potenti oppioidi, inclusa la rianimazione respiratoria e cardiaca. L'addestramento del personale deve comprendere la capacità di ristabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie del paziente e la ventilazione assistita.

Le infusioni continue di remifentanil devono essere somministrate mediante un dispositivo di infusione calibrato in una linea endovenosa a deflusso rapido o attraverso una linea endovenosa dedicata. Questa linea di infusione deve essere connessa o posta vicino ad una cannula venosa, per ridurre al minimo lo spazio morto potenziale (vedere paragrafo 6.6 per ulteriori informazioni e paragrafo 4.2.5 per le tabelle con esempi di velocità di infusione per peso corporeo, di aiuto nella titolazione di remifentanil secondo le necessità anestetiche del paziente).

Si deve prestare attenzione per evitare l'ostruzione o il distacco delle linee di infusione e per pulire le linee in modo adeguato, per rimuovere i residui di remifentanil dopo l'uso (vedere paragrafo 4.4). Il sistema di linee endovenose/per infusione deve essere rimosso una volta terminato il suo utilizzo, per evitare una somministrazione involontaria.

Il remifentanil può essere somministrato tramite infusione target-controlled (TCI), usando un dispositivo di infusione approvato che incorpora il modello farmacocinetico di Minto con covariante per età e massa corporea magra (*lean body mass* - LBM).

Il Remifentanil Teva è indicato esclusivamente per uso endovenoso e non deve essere somministrato mediante iniezione epidurale o intratecale (vedere paragrafo 4.3).

Diluizione

Remifentanil Teva non deve essere somministrato senza un'ulteriore diluizione dopo la ricostituzione della polvere liofilizzata. Vedere paragrafo 6.3 per le condizioni di conservazione e paragrafo 6.6 per i diluenti raccomandati e per le istruzioni sulla ricostituzione/diluizione del prodotto prima della somministrazione.

4.2.1 Anestesia generale

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

4.2.1.1 Adulti

Somministrazione tramite infusione a controllo manuale (MCI)

Tabella 1: Linee guida per il dosaggio negli adulti

	INIEZIONE IN BOLO DI REMIFENTANIL (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Velocità iniziale	Intervallo
Induzione dell'anestesia			
	1 (da somministrare in un tempo non inferiore a 30 sec.)	0,5 - 1	–
Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati			
Agente anestetico concomitante			
• Ossido di azoto (66%)	0,5 - 1	0,4	0,1 - 2
• Isoflurano (dose iniziale 0,5 MAC)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2
• Propofol (dose iniziale 100 µg/kg/min)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2

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

Il remifentanil, impiegato alle dosi sopra raccomandate, riduce significativamente la quantità di farmaco ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, l'isoflurano e il propofol devono essere somministrati alle dosi sopra raccomandate, al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil.

Non sono disponibili dati relativi al dosaggio raccomandato nell'uso concomitante di remifentanil con altri ipnotici diversi da quelli elencati nella tabella.

Induzione dell'anestesia

Per l'induzione dell'anestesia, il remifentanil deve essere somministrato con un agente ipnotico, come propofol, tiopentale o isoflurano. La somministrazione di remifentanil dopo un agente ipnotico riduce l'incidenza di rigidità muscolare. Il remifentanil può essere somministrato con una velocità di infusione compresa tra 0,5 e 1 µg/kg/min, con o senza iniezione in bolo iniziale di 1 µg/kg somministrata nell'arco di almeno 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 ridotta, secondo la tecnica anestetica impiegata, come indicato nella tabella precedente. A causa del rapido esordio e della breve durata di azione di remifentanil, la velocità di somministrazione durante l'anestesia può essere titolata in aumento secondo incrementi dal 25 al 100% o in diminuzione secondo decrementi dal 25 al 50%, ogni 2-5 minuti al fine di ottenere il livello desiderato di risposta dei recettori µ-oppioidi. A seguito di un'anestesia leggera possono essere somministrate lentamente iniezioni in bolo supplementari ogni 2-5 minuti.

Anestesia in pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente, con una sicura pervietà delle vie aeree (ad esempio, anestesia con maschera laringea)

Nei pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente, con una sicura pervietà delle vie aeree, è probabile che si verifichi una depressione respiratoria. Occorre pertanto prestare attenzione agli effetti respiratori eventualmente associati a rigidità muscolare. Particolare attenzione deve essere riservata nell'adattare la dose in base alle necessità del paziente e può essere necessaria una ventilazione assistita. Per monitorare i pazienti cui è stato somministrato remifentanil, devono essere disponibili attrezzature adeguate. È fondamentale che queste strutture siano completamente attrezzate per gestire tutti i gradi di depressione respiratoria (deve essere disponibile l'attrezzatura per l'intubazione) e/o la rigidità muscolare (per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 4.4). La velocità di infusione iniziale raccomandata per l'analgesia supplementare in pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente è di 0,04 µg/kg/min, con titolazione fino al raggiungimento dell'effetto. È stato studiato un intervallo di velocità di infusione compreso tra 0,025 e 0,1 µg/kg/min. Le iniezioni in bolo non sono indicate nei pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente.

Il remifentanil non deve essere usato come analgesico in procedure nelle quali i pazienti restano coscienti o non ricevono alcun supporto ventilatorio durante la procedura.

Medicazione concomitante

Il remifentanil diminuisce le quantità o le dosi di anestetici somministrati inalati, ipnotici e benzodiazepine richiesti per l'anestesia (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di remifentanil ha consentito la riduzione delle dosi fino al 75% dei seguenti agenti anestetici: isoflurano, tiopentale, propofol, temazepam.

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

Dopo l'interruzione della somministrazione, a causa della cessazione rapida dell'azione di remifentanil, entro 5-10 minuti non sarà più presente attività oppioide residua. Per quei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo generalmente a dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici prima di interrompere la somministrazione 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 per l'intervento chirurgico cui sarà sottoposto il paziente e per il livello di assistenza postoperatoria.

Nel caso in cui l'analgesico a più lunga durata d'azione non abbia raggiunto l'effetto opportuno prima della fine dell'intervento chirurgico, è possibile continuare a somministrare remifentanil per mantenere l'analgesia durante l'immediato periodo postoperatorio, fino al raggiungimento del massimo effetto dell'analgesico a più lunga durata d'azione.

Se la somministrazione di remifentanil continua dopo l'intervento, deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per il monitoraggio e il supporto della funzionalità respiratoria e cardiovascolare, sotto l'attenta supervisione di personale specificamente qualificato per il riconoscimento e la gestione degli effetti respiratori di oppioidi potenti. Inoltre, si raccomanda un attento monitoraggio postoperatorio dei pazienti per dolore, ipotensione e bradicardia.

Ulteriori informazioni sulla somministrazione a pazienti in terapia intensiva con ventilazione meccanica sono fornite nel paragrafo 4.2.3.

Nei pazienti che respirano spontaneamente, la velocità di infusione iniziale di remifentanil può essere ridotta a 0,1 µg/kg/min e successivamente aumentata o ridotta ogni 5 minuti con modifiche di 0,025 µg/kg/min, per equilibrare il livello di analgesia rispetto al grado di depressione respiratoria.

Nei pazienti che respirano spontaneamente, sono controindicate dosi in bolo per l'analgesia durante il periodo postoperatorio.

Somministrazione tramite infusione target- controlled (TCI)

Induzione e mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati

Il remifentanil in TCI deve essere usato in associazione a un agente ipnotico endovenoso o inalatorio durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere la precedente tabella 1 per l'infusione a controllo manuale). In associazione con questi agenti, una adeguata analgesia per l'induzione dell'anestesia e per l'intervento chirurgico si può in genere ottenere con concentrazioni ematiche target di remifentanil variabili da 3 ad 8 ng/ml. Il remifentanil deve essere titolato in base alla risposta individuale del paziente. Per interventi chirurgici particolarmente dolorosi possono essere necessarie concentrazioni ematiche target fino a 15 ng/ml.

Alle dosi sopra raccomandate, remifentanil riduce significativamente la quantità di agente ipnotico richiesto per il mantenimento dell'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati come raccomandato sopra al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil (vedere la precedente tabella 1 per l'infusione a controllo manuale).

La seguente tabella fornisce l'equivalente concentrazione ematica di remifentanil ottenuta impiegando un approccio TCI per diverse velocità di infusione controllate manualmente allo stato stazionario:

Tabella 2. Concentrazioni ematiche di remifentanil (nanogrammi/ml) stimate utilizzando il modello farmacocinetico di Minto (1997) in un paziente di sesso maschile di 40 anni, di 70 kg, di 170 cm, per diverse velocità di infusione a controllo manuale (microgrammi/kg/min) allo stato stazionario.

Velocità di infusione di remifentanil (µg/kg/min)	Concentrazione ematica di remifentanil (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

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

Linee guida per l'interruzione/proseguimento della somministrazione nel periodo post-operatorio immediato

Alla fine dell'intervento chirurgico, quando l'infusione TCI viene interrotta o la concentrazione target è ridotta, è verosimile che la respirazione spontanea si ripristini a concentrazioni calcolate di remifentanil in un intervallo di 1-2 ng/ml. Come con l'infusione a controllo manuale, l'analgesia post-operatoria deve essere stabilita, prima della fine dell'intervento, con analgesici a più lunga durata di azione (vedere anche *Linee*

guida per l'interruzione/continuazione nel periodo post-operatorio immediato nel precedente paragrafo relativo all'Infusione a controllo manuale).

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

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

La somministrazione contemporanea di remifentanil con altri agenti per l'induzione dell'anestesia non è stata studiata.

L'uso di remifentanil per l'induzione dell'anestesia tramite TCI in pazienti di età da 1 a 12 anni non è raccomandato, poiché non vi sono dati disponibili per questa popolazione di pazienti.

Mantenimento dell'anestesia

Per il mantenimento dell'anestesia si raccomandano le seguenti dosi di remifentanil (vedere tabella 3):

Tabella 3: linee guida per il dosaggio per i pazienti pediatrici (da 1 a 12 anni di età)

*AGENTE ANESTETICO CONCOMITANTE	INEIEZIONE IN BOLO DI REMIFENTANIL (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Velocità iniziale	Velocità di mantenimento
Alotano (dose iniziale 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 1,3
Sevoflurano (dose iniziale 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 0,9
Isoflurano (dose iniziale 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 - 0,9

*co-somministrato con ossido di azoto/ossigeno in un rapporto di 2:1.

Remifentanil, quando iniettato in bolo, deve essere somministrato durante un tempo non inferiore a 30 secondi. L'intervento chirurgico deve iniziare non prima che siano trascorsi almeno 5 minuti dall'inizio dell'infusione di remifentanil, se non è stata somministrata una dose in bolo contemporaneamente. Per la sola somministrazione di ossido di azoto (70%), le velocità di infusione di remifentanil per il mantenimento dell'anestesia devono essere comprese 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 appropriata, benché manchino studi specifici.

I pazienti pediatrici devono essere monitorati e la dose deve essere titolata fino al punto di analgesia appropriato per l'intervento chirurgico.

Medicazione concomitante

Alle dosi sopra raccomandate, il remifentanil riduce significativamente la quantità di agente ipnotico necessario per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano, alotano e sevoflurano devono essere somministrati alle dosi sopra raccomandate, per evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil. Non sono disponibili dati per fornire raccomandazioni posologiche per l'uso concomitante di remifentanil e altri ipnotici (vedere nel paragrafo precedente: *Somministrazione mediante infusione a controllo manuale (Manually Controlled Infusion – MCI), Medicazione concomitante*).

Linee guida per la gestione del paziente nell'immediato periodo post-operatorio/Istituzione di un'analgesia alternativa prima dell'interruzione di remifentanil.

A causa della rapida scomparsa dell'effetto di remifentanil, entro 5-10 minuti dalla sua interruzione non sarà presente alcuna attività residua. Nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per recare dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Occorre attendere un tempo sufficiente affinché l'analgésico a più lunga durata d'azione possa raggiungere l'effetto terapeutico. La scelta del farmaco(i), della dose e del tempo di somministrazione deve essere programmata in anticipo e adeguata alle necessità del singolo paziente, affinché risulti idonea per l'intervento chirurgico del paziente e per il livello di assistenza post-operatoria prevista (vedere paragrafo 4.4).

4.2.1.3 Neonati e bambini (di età inferiore a 1 anno)

Il profilo farmacocinetico di remifentanil nei neonati/bambini (di età inferiore a 1 anno, vedere paragrafo 5.1) è paragonabile a quello osservato negli adulti dopo la correzione delle differenze in base al peso corporeo (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, poiché non ci sono dati clinici sufficienti, la somministrazione di remifentanil non è raccomandata per questo gruppo di età.

Uso per l'Anestesia Endovenosa Totale (TIVA): L'esperienza in studi clinici nell'esecuzione di anestesia con la tecnica TIVA utilizzando remifentanil nei lattanti è limitata (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, i dati clinici risultano insufficienti e non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

4.2.1.4 Gruppi di pazienti speciali

Per le raccomandazioni posologiche in gruppi speciali di pazienti (pazienti anziani e obesi, pazienti con compromissione renale ed epatica, pazienti sottoposti a neurochirurgia e pazienti ASA III/IV) vedere paragrafo 4.2.4.

4.2.2 Cardiochirurgia

Somministrazione mediante infusione a controllo manuale

Per le raccomandazioni posologiche in pazienti sottoposti a interventi di cardiochirurgia vedere la seguente tabella 4:

Tabella 4: linee guida per il dosaggio per l'anestesia in cardiochirurgia

INDICAZIONE	INIEZIONE IN BOLO DI REMIFENTANIL (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Velocità iniziale	Velocità di infusione standard
Induzione dell'anestesia	non raccomandata	1	---

Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati:			
• Isoflurano (dose iniziale 0,4 MAC)	0,5 - 1	1	0,003 – 4
• Propofol (dose iniziale 50 µg/kg/min)	0,5 - 1	1	0,01 - 4,3
Continuazione dell'anestesia postoperatoria, dell'estubazione prima	non raccomandata	1	0 – 1

Periodo di induzione dell'anestesia

Dopo la somministrazione di un ipnotico per raggiungere la perdita di coscienza, remifentanil deve essere somministrato a una velocità di infusione iniziale di 1 µg/kg/min. Nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia, l'impiego di iniezioni in bolo di remifentanil durante l'induzione dell'anestesia non è raccomandato. L'intubazione endotracheale deve avvenire solo dopo che sono trascorsi almeno 5 minuti dall'inizio dell'infusione.

Mantenimento del periodo di anestesia

Dopo l'intubazione endotracheale, la velocità di infusione di remifentanil deve essere titolata secondo le esigenze del paziente. Se necessario, è possibile anche somministrare dosi supplementari in bolo. Ai pazienti cardiopatici ad alto rischio, come quelli sottoposti a chirurgia valvolare o con scarsa funzionalità ventricolare sinistra, deve essere somministrata una dose in bolo massima di 0,5 µg/kg.

Queste raccomandazioni posologiche si applicano anche nel corso dell'esecuzione di bypass cardiopolmonari in regime di ipotermia (vedere paragrafo 5.2).

Medicazione concomitante

Alle dosi sopra raccomandate, il remifentanil riduce significativamente la quantità di agente ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati come sopra raccomandato per evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil. Non sono disponibili dati per fornire raccomandazioni posologiche per l'uso concomitante di remifentanil e altri ipnotici (vedere nel paragrafo precedente: *Somministrazione mediante infusione a controllo manuale, Medicazione concomitante*).

Linee guida per il trattamento postoperatorio del paziente

Proseguimento postoperatorio di remifentanil per fornire analgesia prima dell'estubazione

Si raccomanda di mantenere l'infusione di remifentanil alla velocità finale intra-operatoria durante il trasferimento dei pazienti al reparto di degenza postoperatoria. All'arrivo in questo reparto, il livello di analgesia e la sedazione del paziente devono essere strettamente monitorati e la velocità di infusione di remifentanil deve essere adattata alle necessità individuali del paziente (per ulteriori informazioni sulla gestione di pazienti in terapia intensiva, vedere paragrafo 4.2.3).

Istituzione di un'analgesia alternativa prima dell'interruzione di remifentanil

A causa della cessazione molto rapida dell'effetto di remifentanil, entro 5-10 minuti dall'interruzione non sarà presente alcuna attività oppioide residua. Prima di interrompere la somministrazione di remifentanil, ai pazienti devono essere somministrati analgesici alternativi ed agenti sedativi sufficientemente in anticipo per permettere che si instauri l'effetto di queste sostanze. Si raccomanda pertanto che la scelta del farmaco(i),

della dose e del tempo della somministrazione sia programmata, prima che il paziente venga staccato dalla ventilazione assistita.

Linee guida per l'interruzione della somministrazione di remifentanil

A causa della rapida cessazione dell'effetto di remifentanil, sono stati riportati ipertensione, brividi e dolore nei pazienti cardiopatici subito dopo l'interruzione di remifentanil (vedere paragrafo 4.8). Per minimizzare il rischio di queste evenienze, deve essere stabilita un'analgesia alternativa adeguata (come descritto in precedenza), prima che venga interrotta l'infusione di remifentanil. La velocità di infusione deve essere ridotta con decrementi del 25% a intervalli di almeno 10 minuti, fino all'interruzione della infusione.

Durante il distacco dal respiratore, l'infusione di remifentanil non deve essere aumentata e deve avvenire solo una titolazione in diminuzione, supportata da analgesici alternativi secondo necessità. Le variazioni emodinamiche, quali ipertensione e tachicardia, devono essere opportunamente trattate con agenti alternativi.

Quando vengono somministrati altri oppioidi come parte del regime di transizione verso l'analgesia alternativa, il paziente deve essere attentamente monitorato. Il beneficio di un'adeguata analgesia postoperatoria deve sempre essere ponderato rispetto al rischio potenziale di depressione respiratoria causata da questi farmaci.

Somministrazione tramite infusione target-controlled (TCI)

Induzione e mantenimento dell'anestesia

Remifentanil con modalità TCI deve essere usato in associazione a 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 il dosaggio per l'anestesia in interventi di cardiocirurgia, nel paragrafo 4.2.2). In associazione a questi farmaci, si ottiene generalmente un'adeguata analgesia per gli interventi di cardiocirurgia al limite superiore dell'intervallo delle concentrazioni ematiche bersaglio di remifentanil usate per le procedure chirurgiche generali. Dopo la titolazione di remifentanil in base alla risposta individuale del paziente, negli studi clinici sono state impiegate concentrazioni ematiche fino a 20 ng/ml. Remifentanil, impiegato alle dosi raccomandate in precedenza, riduce significativamente la quantità di agente ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati alle dosi raccomandate sopra, al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil (vedere tabella 4, Linee guida per il dosaggio per l'anestesia in interventi di cardiocirurgia).

Per informazioni sulle concentrazioni ematiche di remifentanil ottenute mediante l'infusione con controllo manuale, vedere tabella 2, *Concentrazioni ematiche di remifentanil (ng/ml) stimate utilizzando il modello di Minto (1997) nel paragrafo 4.2.1.1.*

Linee guida per l'interruzione/la continuazione della somministrazione durante l'immediato periodo postoperatorio

Alla fine dell'intervento chirurgico, quando l'infusione con modalità TCI viene interrotta o la concentrazione bersaglio viene ridotta, è probabile che la respirazione spontanea si ripristini con concentrazioni di remifentanil calcolate in un intervallo di 1-2 ng/ml. Analogamente all'infusione con controllo manuale, l'analgesia postoperatoria deve essere istituita prima della fine dell'intervento chirurgico, con analgesici a più lunga durata d'azione (vedere *Linee guida per l'interruzione di remifentanil* nel paragrafo 4.2.1.1).

Dal momento che non esistono dati sufficienti, la somministrazione di remifentanil con modalità TCI non è raccomandata per la gestione dell'analgesia postoperatoria.

4.2.3 Terapia intensiva

4.2.3.1 Adulti

Remifentanil può essere utilizzato per indurre analgesia nei pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica. Se necessario, devono essere somministrati farmaci sedativi supplementari.

Il remifentanil è stato studiato in pazienti in terapia intensiva nell'ambito di studi clinici opportunamente controllati fino a tre giorni. Poiché i pazienti non sono stati studiati oltre ai tre giorni, non sono stabilite evidenze di sicurezza e di efficacia per un trattamento più lungo. Pertanto l'uso per un periodo superiore ai tre giorni non è raccomandato.

A causa della mancanza di dati, la somministrazione di remifentanil in TCI non è raccomandata nei pazienti in terapia intensiva.

Negli adulti, si raccomanda di somministrare remifentanil con una velocità di infusione iniziale compresa tra 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) e 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 ottenere il livello desiderato di sedazione e analgesia. Deve passare un periodo di almeno 5 minuti tra un incremento della dose e il successivo. Il livello di sedazione e analgesia deve essere attentamente monitorato e regolarmente rivalutato e la velocità di infusione di remifentanil deve essere adeguata di conseguenza. Se viene raggiunta una velocità di infusione di 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) e non è stato raggiunto il livello di sedazione desiderato, si raccomanda di iniziare la somministrazione di una dose di sedativo appropriato (vedere di seguito). La dose di sedativo deve essere titolata per ottenere il livello di sedazione desiderato. Se è richiesta una ulteriore analgesia, è possibile aumentare ulteriormente la velocità di infusione di remifentanil con incrementi di 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h).

La tabella che segue riassume le velocità di infusione iniziali e l'intervallo della dose tipica per ottenere l'analgesia nei singoli pazienti:

Tabella 5: linee guida per il dosaggio per l'uso di remifentanil in terapia intensiva

INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL µg/kg/min (µg/kg/h)	
Velocità iniziale	Intervallo
da 0,1 (6) a 0,15 (9)	da 0,006 (0,38) a 0,74 (44,4)

Le dosi in bolo di remifentanil sono controindicate nel reparto di terapia intensiva.

L'uso di remifentanil riduce il dosaggio necessario di qualsiasi agente sedativo concomitante. Le dosi iniziali tipiche per gli agenti sedativi, se richiesti, sono riportate di seguito:

Tabella 6: dosi iniziali raccomandate degli agenti sedativi, se richiesti:

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 distinta dei singoli agenti, i sedativi non devono essere somministrati in associazione.

Analgesia aggiuntiva per pazienti ventilati sottoposti a procedure dolorose

Può essere richiesto un aumento della velocità di infusione di remifentanil in corso per fornire una copertura analgesica aggiuntiva ai pazienti ventilati sottoposti a procedure di stimolazione e/o dolorose quali l'aspirazione endotracheale, la medicazione di ferite e la fisioterapia. Si raccomanda di mantenere per almeno 5 minuti una velocità di infusione di remifentanil di almeno 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h), prima di iniziare la procedura di stimolazione. Possono essere fatte ulteriori modifiche della dose ogni 2-5 minuti con incrementi del 25%-50% prima di, o in risposta a, ulteriori richieste di analgesia. Una velocità media di infusione di 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h), massimo 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/h), è stata somministrata per fornire un'analgesia supplementare durante le procedure di dolorose stimolazioni.

Istituzione di un'analgesia alternativa prima dell'interruzione di remifentanil

A causa della durata assai breve dell'azione di remifentanil, entro 5-10 minuti dopo l'interruzione non sarà presente alcuna attività oppioide residua, a prescindere dalla durata dell'infusione. Dopo la somministrazione di remifentanil, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sviluppi tolleranza e iperalgesia. Pertanto, prima dell'interruzione della somministrazione di remifentanil, i pazienti devono essere trattati per tempo con analgesici e sedativi alternativi, così da consentire agli effetti terapeutici di questi farmaci di stabilizzarsi e da impedire lo sviluppo di iperalgesia e di variazioni emodinamiche associate. Si raccomanda pertanto che la scelta di farmaco(i), dose e tempo della somministrazione sia programmata prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Gli analgesici ad azione prolungata o gli analgesici locali o endovenosi, che possono essere controllati dal personale infermieristico o dal paziente, rappresentano un'alternativa per l'analgesia e devono essere scelti con attenzione in base alle esigenze del paziente.

La somministrazione prolungata di agonisti dei recettori μ degli oppioidi può indurre lo sviluppo di tolleranza.

Linee guida per l'estubazione e l'interruzione di remifentanil

Per assicurare un recupero regolare dal regime a base di remifentanil, è necessario che la velocità di infusione di remifentanil sia titolata in fasi da 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/ora), in un periodo fino a 1 ora prima dell'estubazione.

Dopo l'estubazione, la velocità di infusione deve essere ridotta con decrementi del 25% a intervalli di almeno 10 minuti fino a che non viene interrotta l'infusione. Durante il distacco dal respiratore l'infusione di remifentanil non deve essere aumentata e deve avvenire solo una titolazione verso il basso, supportata, come richiesto, da analgesici alternativi.

All'interruzione di remifentanil, la cannula endovenosa deve essere eliminata o rimossa, per evitare somministrazioni successive involontarie.

Quando vengono somministrati altri oppioidi come parte del regime di transizione verso l'analgesia alternativa, il paziente deve essere attentamente monitorato. Il beneficio di fornire un'adeguata analgesia deve sempre essere ponderato rispetto al potenziale rischio di depressione respiratoria.

4.2.3.2 Popolazione pediatrica in terapia intensiva

L'impiego di remifentanil in pazienti pediatrici in terapia intensiva non può essere raccomandato, poiché non vi sono dati disponibili per questa popolazione di pazienti.

4.2.3.3 Pazienti in terapia intensiva gravemente compromessi

Non è necessario alcun aggiustamento delle dosi sopra raccomandate nei pazienti con compromissione renale, compresi quelli sottoposti a terapia sostitutiva renale, tuttavia la *clearance* del metabolita carbossilico acido è ridotta nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

4.2.4 Gruppi speciali di pazienti

4.2.4.1 Anziani (oltre i 65 anni)

Anestesia generale

Occorre prestare attenzione nella somministrazione di remifentanil in questa popolazione. La dose iniziale di remifentanil somministrata a pazienti di età superiore a 65 anni deve essere metà della dose raccomandata negli adulti e deve essere poi titolata sulla base delle necessità individuali del paziente, poiché in questa popolazione di pazienti è stato riscontrato un aumento della sensibilità verso gli effetti farmacodinamici di remifentanil. Questo aggiustamento della dose si applica a tutte le fasi dell'anestesia, comprese l'induzione, il mantenimento e l'analgesia post-operatoria immediata.

A causa dell'aumentata sensibilità dei pazienti anziani verso remifentanil, quando si somministra remifentanil in TCI in questa popolazione, la concentrazione target iniziale deve essere compresa tra 1,5 e 4 ng/ml, con successiva titolazione in base alla risposta individuale del paziente.

Anestesia durante interventi di cardiocirurgia

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

Terapia intensiva

Non è richiesta alcuna riduzione della dose iniziale (vedere paragrafo Terapia intensiva).

4.2.4.2 Pazienti obesi

Per l'infusione a controllo manuale si raccomanda che per i pazienti obesi il dosaggio di remifentanil sia ridotto e calcolato sulla base del peso corporeo ideale, poiché la *clearance* e il volume di distribuzione di remifentanil sono correlati meglio al peso corporeo ideale, piuttosto che a quello reale.

Con il calcolo della massa corporea magra (lean body mass – LBM), usato nel modello di Minto, è probabile che la LBM sia sottostimata in pazienti di sesso femminile, con un indice di massa corporea (IMC) superiore a 35 kg/m² e in pazienti di sesso maschile con indice di massa corporea (IMC) 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 insufficienza renale

Sulla base degli studi condotti finora, non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale, compresi quelli in terapia intensiva; tuttavia, tali pazienti presentano una riduzione della *clearance* del metabolita carbossilico acido.

4.2.4.4 Pazienti con insufficienza epatica

Non occorre alcun aggiustamento della dose iniziale, rispetto a quella utilizzata negli adulti sani, poiché il profilo farmacocinetico di remifentanil è invariato in questa popolazione di pazienti. Tuttavia, i pazienti con grave insufficienza epatica, possono essere lievemente più sensibili agli effetti della depressione respiratoria

causata da remifentanil (vedere paragrafo 4.4). Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose di remifentanil deve essere titolata secondo le necessità individuali del paziente.

4.2.4.5 Pazienti sottoposti a interventi di neurochirurgia

La limitata esperienza clinica in pazienti sottoposti a interventi di neurochirurgia ha mostrato che non è necessaria alcuna particolare raccomandazione posologica.

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, occorre cautela nella somministrazione di remifentanil in questa popolazione. Pertanto si raccomanda un'iniziale riduzione della dose e una successiva titolazione fino al raggiungimento dell'effetto.

Non essendoci dati sufficienti, non è possibile fornire raccomandazioni posologiche per i bambini. Per la TCI, deve essere usato un target iniziale più basso di 1,5 - 4 ng/ml in pazienti ASA III o IV e successivamente titolato in base alla risposta.

Anestesia in cardiocirurgia

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

4.2.5 Linee guida per le velocità di infusione di remifentanil per l'infusione a controllo manuale

Tabella 7: velocità di infusione di remifentanil (ml/kg/h)

Velocità di rilascio del farmaco ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Velocità di rilascio dell'infusione (ml/kg/h) per concentrazioni di soluzioni di			
	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/50ml	25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/40ml	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 mg/20ml	250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 10 mg/40ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Controindicata
0,025	0,075	0,06	0,03	Controindicata
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 di 20 µg/ml

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

Tabella 9: velocità di infusione di remifentanil (ml/h) per una soluzione di 25 µg/ml

Velocità di infusione (µg/kg/min)	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	<u>45,0</u>	<u>60,0</u>	<u>75,0</u>	<u>90,0</u>	<u>105,0</u>	<u>120,0</u>	<u>135,0</u>	<u>150,0</u>
1,5	<u>54,0</u>	<u>72,0</u>	<u>90,0</u>	<u>108,0</u>	<u>126,0</u>	<u>144,0</u>	<u>162,0</u>	<u>180,0</u>
1,75	<u>63,0</u>	<u>84,0</u>	<u>105,0</u>	<u>126,0</u>	<u>147,0</u>	<u>168,0</u>	<u>189,0</u>	<u>210,0</u>
2,0	<u>72,0</u>	<u>96,0</u>	<u>120,0</u>	<u>144,0</u>	<u>168,0</u>	<u>192,0</u>	<u>216,0</u>	<u>240,0</u>

Tabella 11: velocità di infusione di remifentanil (ml//h) per una soluzione di 250 µg/ml

Velocità di infusione (µg/kg/min)	Peso del paziente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	<u>0,72</u>	<u>0,96</u>	<u>1,20</u>	<u>1,44</u>	<u>1,68</u>	<u>1,92</u>	<u>2,16</u>	<u>2,40</u>
0,15	<u>1,08</u>	<u>1,44</u>	<u>1,80</u>	<u>2,16</u>	<u>2,52</u>	<u>2,88</u>	<u>3,24</u>	<u>3,60</u>
0,2	<u>1,44</u>	<u>1,92</u>	<u>2,40</u>	<u>2,88</u>	<u>3,36</u>	<u>3,84</u>	<u>4,32</u>	<u>4,80</u>
0,25	<u>1,80</u>	<u>2,40</u>	<u>3,00</u>	<u>3,60</u>	<u>4,20</u>	<u>4,80</u>	<u>5,40</u>	<u>6,00</u>
0,5	<u>3,60</u>	<u>4,80</u>	<u>6,00</u>	<u>7,20</u>	<u>8,40</u>	<u>9,60</u>	<u>10,80</u>	<u>12,00</u>
0,75	<u>5,40</u>	<u>7,20</u>	<u>9,00</u>	<u>10,80</u>	<u>12,60</u>	<u>14,40</u>	<u>16,20</u>	<u>18,00</u>
1,0	<u>7,20</u>	<u>9,60</u>	<u>12,00</u>	<u>14,40</u>	<u>16,80</u>	<u>19,20</u>	<u>21,60</u>	<u>24,00</u>
1,25	<u>9,00</u>	<u>12,00</u>	<u>15,00</u>	<u>18,00</u>	<u>21,00</u>	<u>24,00</u>	<u>27,00</u>	<u>30,00</u>
1,5	<u>10,80</u>	<u>14,40</u>	<u>18,00</u>	<u>21,60</u>	<u>25,20</u>	<u>28,80</u>	<u>32,40</u>	<u>36,00</u>
1,75	<u>12,60</u>	<u>16,80</u>	<u>21,00</u>	<u>25,20</u>	<u>29,40</u>	<u>33,60</u>	<u>37,80</u>	<u>42,00</u>
2,0	<u>14,40</u>	<u>19,20</u>	<u>24,00</u>	<u>28,80</u>	<u>33,60</u>	<u>38,40</u>	<u>43,20</u>	<u>48,00</u>

4.3 Controindicazioni

Remifentanil Teva è controindicato per l'impiego epidurale e intratecale, a causa della presenza di glicina nella formulazione (vedere paragrafo 5.3).

Remifentanil Teva è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al remifentanil e ad altri analoghi di fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il remifentanil deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per il monitoraggio e il supporto della funzionalità respiratoria e cardiovascolare e con personale specificamente qualificato nell'impiego di farmaci anestetici e nell'individuazione e nel trattamento degli eventi avversi attesi da oppioidi, inclusa la rianimazione respiratoria e cardiaca. L'addestramento del personale deve comprendere anche la capacità di ristabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie del paziente e la ventilazione assistita. Poiché i pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica non sono stati studiati per oltre tre giorni, non esistono evidenze cliniche sui profili di sicurezza e di efficacia per un trattamento a più lungo termine. Pertanto, l'uso prolungato non è raccomandato nei pazienti in terapia intensiva.

Rapida scomparsa dell'effetto

A causa della rapida scomparsa dell'effetto di remifentanil, i pazienti possono riprendersi velocemente dall'anestesia senza la presenza di alcuna attività oppioide residua entro 5-10 minuti dall'interruzione della somministrazione di remifentanil. Durante la somministrazione di remifentanil come agonista dei recettori μ

degli oppioidi, occorre prestare attenzione al potenziale sviluppo di tolleranza e iperalgesia. Pertanto, prima di interrompere il remifentanil, i pazienti devono essere trattati per tempo con analgesici e sedativi alternativi, per consentire agli effetti terapeutici di questi farmaci di stabilizzarsi e per impedire lo sviluppo di iperalgesia e di variazioni emodinamiche concomitanti. Nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche per le quali si prevede dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici prima di interrompere il 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 per la procedura chirurgica del paziente e per il livello di assistenza postoperatoria. Quando vengono somministrati altri oppioidi come parte del regime terapeutico di passaggio a un'analgesia alternativa, il beneficio di fornire un'adeguata analgesia postoperatoria deve essere ponderato rispetto al rischio potenziale di depressione respiratoria con questi agenti.

Interruzione del trattamento

Sintomi a seguito della sospensione di remifentanil, compresi tachicardia, ipertensione e agitazione, sono stati segnalati raramente in caso di cessazione improvvisa, in particolare dopo la somministrazione prolungata per oltre 3 giorni. Quando riscontrato, sono risultate utili la reintroduzione e la riduzione dell'infusione. L'uso di Remifentanil Teva in pazienti in terapia intensiva con ventilazione meccanica non è raccomandato per una durata di trattamento superiore ai 3 giorni.

Rigidità muscolare: prevenzione e gestione

Alle dosi raccomandate, si può sviluppare rigidità muscolare. Come con altri oppioidi, l'incidenza di rigidità muscolare è correlata 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 di supporto appropriate, incluso il supporto ventilatorio. L'eccessiva rigidità muscolare che si verifica durante l'induzione dell'anestesia deve essere trattata mediante la somministrazione di un bloccante neuromuscolare e/o di ulteriori agenti ipnotici. La rigidità muscolare osservata durante l'impiego di remifentanil come analgesico, può essere trattata interrompendo o riducendo la velocità di somministrazione di remifentanil. La risoluzione della rigidità muscolare dopo l'interruzione dell'infusione di remifentanil si verifica entro qualche minuto. 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 per tutti gli oppioidi potenti, l'analgesia profonda è accompagnata da una forte depressione respiratoria. Pertanto il remifentanil deve essere impiegato esclusivamente in strutture attrezzate per monitorare e trattare la depressione respiratoria. Occorre particolare attenzione nei pazienti con disfunzioni polmonari e grave insufficienza epatica. Questi pazienti possono essere lievemente più sensibili agli effetti di depressione respiratoria di remifentanil. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose di remifentanil deve essere titolata secondo le necessità individuali del paziente.

La comparsa di depressione respiratoria deve essere gestita in modo appropriato, compresa la riduzione della velocità di infusione del 50% o l'interruzione temporanea dell'infusione stessa. A differenza degli altri analoghi di fentanil, il remifentanil non ha causato depressione respiratoria ricorrente, anche dopo somministrazione prolungata. Tuttavia, in presenza di complicanze (ad esempio, involontaria somministrazione di dosi in bolo, - vedere paragrafo seguente - e la co-somministrazione di oppioidi a più lunga durata d'azione), è stata segnalata depressione respiratoria fino a 50 minuti dopo l'interruzione dell'infusione. Poiché numerosi fattori possono influenzare il recupero post-operatorio, è importante assicurarsi che il paziente sia pienamente cosciente e che abbia raggiunto un'adeguata ventilazione spontanea, prima che sia dimesso dal reparto di rianimazione.

Effetti cardiovascolari

Ipotensione e bradicardia possono causare asistolia e arresto cardiaco (vedere paragrafi 4.5 e 4.8), possono essere gestite riducendo la velocità di infusione di remifentanil o la dose degli anestetici concomitanti o somministrando, se necessario, soluzioni endovenose, vasopressori o anticolinergici.

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

Somministrazione involontaria

È possibile che remifentanil sia presente nello spazio morto della linea endovenosa e/o nella cannula in quantità sufficiente da provocare depressione respiratoria, apnea e/o rigidità muscolare se la linea viene lavata con soluzioni endovenose o altri farmaci. Tale eventualità può essere evitata somministrando remifentanil in una linea endovenosa a rapido deflusso o attraverso una linea endovenosa dedicata, che viene rimossa quando il remifentanil viene interrotto.

Neonati e bambini

Non sono finora disponibili dati conclusivi su neonati e bambini al di sotto di 1 anno di età.

Abuso farmacologico

Come con altri oppioidi, il remifentanil può causare dipendenza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il remifentanil non viene metabolizzato dalla plasmacolinesterasi e pertanto non si prevedono interazioni con farmaci metabolizzati da questo enzima.

Come con altri oppioidi, il remifentanil, sia somministrato per infusione con controllo manuale sia tramite TCI, diminuisce le quantità o le dosi di anestetici somministrati per via inalatoria e endovenosa e di benzodiazepine richieste per l'anestesia (vedere paragrafo 4.2). Se le dosi di farmaci co-somministrati ad attività deprimente il SNC non vengono ridotte, i pazienti possono andare incontro ad un aumento dell'incidenza di effetti avversi associati a tali 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 essere esacerbati in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci cardiodepressivi, come betabloccanti e calcio antagonisti (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati sull'uso di remifentanil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati osservati effetti teratogeni in ratti o conigli. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, Remifentanil Teva non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non ritenuto strettamente necessario.

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

Allattamento

Non è noto se remifentanil sia escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché gli analoghi di fentanil vengono escreti nel latte umano e composti correlati al remifentanil sono stati trovati nel latte di ratti trattati con remifentanil, occorre prestare cautela e le madri che allattano devono essere informate di interrompere l'allattamento al seno per le 24 ore successive alla somministrazione di remifentanil.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Remifentanil compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se è prevista la dimissione poco dopo la somministrazione di remifentanil, in seguito a un trattamento con anestetici, i pazienti devono essere informati di non guidare veicoli, né usare macchinari. È consigliabile che il paziente sia accompagnato quando torna a casa e che si evitino bevande alcoliche.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comuni associati all'impiego di remifentanil sono una diretta conseguenza dell'attività agonista μ -oppioide.

Per classificare l'insorgenza degli effetti indesiderati è stata utilizzata la seguente terminologia:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100$, $<1/10$

Non comune $\geq 1/1.000$, $<1/100$

Raro $\geq 1/10.000$, $<1/1000$

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: sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi, in pazienti cui è stato somministrato remifentanil insieme a uno o più anestetici

Disturbi psichiatrici

Non nota: dipendenza

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: rigidità muscoloscheletrica

Raro: sedazione (durante il risveglio dopo anestesia generale)

Patologie cardiache

Comune: bradicardia

Raro: asistolia/arresto cardiaco con precedente bradicardia in pazienti trattati con remifentanil in associazione ad altri anestetici

Patologie vascolari

Molto comune: ipotensione

Comune: ipertensione postoperatoria

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 postoperatori
Non comune: dolore postoperatorio

4.9 Sovradosaggio

Come con tutti gli analgesici oppioidi potenti, il sovradosaggio tende a manifestarsi come un ampliamento dell'azione farmacologica prevedibile del remifentanil. A causa della durata d'azione particolarmente breve di remifentanil, il potenziale degli effetti dannosi conseguenti al sovradosaggio è limitato al periodo di tempo immediatamente successivo alla somministrazione del farmaco. La risposta all'interruzione della somministrazione del farmaco è rapida, con il ritorno al valore basale entro dieci minuti.

In caso di sovradosaggio o di sospetto sovradosaggio, adottare le seguenti misure: interrompere la somministrazione di remifentanil, mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente, iniziare la ventilazione assistita o controllata con ossigeno e mantenere un'adeguata funzione cardiovascolare. Se alla rigidità muscolare si associa la depressione respiratoria, può essere richiesto un bloccante neuromuscolare per facilitare la respirazione controllata o assistita. Possono essere impiegate soluzioni endovenose e vasopressori per il trattamento dell'ipotensione e altre terapie di supporto.

La somministrazione per via endovenosa di un oppioide antagonista come naloxone può essere impiegata come antidoto specifico, oltre al supporto ventilatorio, per gestire la depressione respiratoria grave. È improbabile che la durata della depressione respiratoria dopo il sovradosaggio di remifentanil superi la durata di azione dell'oppioide-antagonista.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici oppioidi, codice ATC: N01A H06

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

Saggi relativi all'istamina in pazienti e volontari sani non hanno evidenziato alcun aumento dei livelli di istamina dopo la somministrazione di remifentanil a dosi in bolo fino a 30 microgrammi/kg.

Neonati/bambini (di età inferiore a 1 anno):

In uno studio multicentrico, randomizzato (rapporto 2:1, remifentanil:alotano), in aperto, per gruppi paralleli, condotto in 60 bambini e neonati di età ≤ 8 settimane (età media 5,5 settimane) con stato fisico ASA I e II sottoposti a piloromiotomia, l'efficacia e la sicurezza di remifentanil (somministrato come infusione iniziale

continua di 0,4 µg/kg/min più dosi supplementari o variazioni della velocità di infusione, secondo necessità) sono state confrontate con quelle di alotano (somministrato allo 0,4% con incrementi supplementari, secondo necessità). Il mantenimento dell'anestesia è stato raggiunto con la somministrazione aggiuntiva di protossido di azoto al 70% (N₂O) più ossigeno al 30%. I tempi di recupero dall'anestesia sono stati superiori nel gruppo trattato con remifentanil rispetto a quello trattato con alotano (differenza non significativa).

Uso per l'Anestesia Endovenosa Totale (TIVA) – bambini di età compresa tra 6 mesi e 16 anni

Tre studi randomizzati e in aperto hanno confrontato la tecnica TIVA con l'uso di remifenanil in chirurgia pediatrica con l'anestesia per inalazione. I risultati sono riassunti nella tabella seguente.

Intervento chirurgico	Età (a), (N)	Condizioni di studio (mantenimento)	Estubazione (min) (media (DS))
Chirurgia addominale inferiore/urologica	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125 - 1,0 µg/kg/min) Anestesia per inalazione: sevoflurano (1,0 - 1,5 MAC) e remifentanil (0,125 - 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2) 15,0 (5,6) (p<0,05)
Chirurgia ORL	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 µg/kg/min) Anestesia per inalazione: desflurano (1,3 MAC) e miscela di N ₂ O	11 (3,7) 9,4 (2,9) Non significativo
Chirurgia generale o ORL	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 - 0,5 µg/kg/min) + propofol (100 - 200 µg/kg/min) Anestesia per inalazione: sevoflurano (1 - 1,5 MAC) + miscela di N ₂ O	Tempi di estubazione comparabili (basati su dati limitati)

Nello studio in chirurgia addominale inferiore//urologica che ha confrontato remifentanil/propofol con remifentanil/sevoflurano, l'ipotensione si è verificata significativamente più spesso con remifentanil/sevoflurano, mentre la bradicardia è stata osservata significativamente più spesso con remifentanil/propofol. Nello studio in chirurgia ORL che ha confrontato remifentanil/propofol con

desflurano/protossido di azoto, è stata osservata una frequenza cardiaca significativamente superiore nei soggetti che hanno ricevuto desflurano/protossido di azoto rispetto ai soggetti trattati con remifentanil/propofol e con riferimento ai valori basali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione di dosi raccomandate di remifentanil, l'emivita biologica effettiva è di 3-10 minuti. La *clearance* media di remifentanil in giovani sani è di 40 ml/min/kg, il volume centrale di distribuzione è di 100 ml/kg e il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 350 ml/kg. Le concentrazioni ematiche di remifentanil sono proporzionali alla dose somministrata nell'intero intervallo di dosi raccomandato. Per ogni aumento da 0,1 µg/kg/min della velocità di infusione endovenosa, la concentrazione ematica di remifentanil aumenterà di 2,5ng/ml. Il remifentanil ha un'alta affinità per le proteine plasmatiche (70% circa).

Metabolismo

Il remifentanil è un oppioide metabolizzato da esterasi, sensibile al metabolismo ad opera di esterasi ematiche aspecifiche e tissutali. Il metabolismo di remifentanil genera la formazione di un metabolita carbossilico acido essenzialmente inattivo (in un rapporto di potenza di 1:4600 rispetto a remifentanil). Studi nell'uomo indicano che l'intera attività farmacologica è associata al composto progenitore. Pertanto, l'attività di questo metabolita è priva di qualsiasi conseguenza clinica. L'emivita terminale del metabolita negli adulti sani è di 2 ore. In pazienti con funzionalità renale normale, circa il 95% di remifentanil, sotto forma del metabolita carbossilico acido, è recuperato nell'urina. Il remifentanil non è un substrato della colinesterasi plasmatica.

Passaggio attraverso la placenta e il latte

In uno studio clinico condotto nell'uomo, le concentrazioni medie di remifentanil nella madre sono state circa il doppio di quelle osservate nel feto. In alcuni casi, tuttavia, le concentrazioni fetali erano simili a quelle della madre. Il rapporto arteriovenoso-ombelicale della concentrazione di remifentanil era di circa il 30%, suggerendo un metabolismo di remifentanil nel neonato. Materiale correlato al remifentanil viene escreto nel latte di ratti in allattamento.

Anestesia in cardiocirurgia

La *clearance* di remifentanil viene ridotta di circa il 20% durante il bypass cardiopolmonare in ipotermia (28°C). La riduzione della temperatura corporea riduce la *clearance* di eliminazione del 3% per grado centigrado.

Insufficienza renale

La rapida ripresa dalla sedazione e dall'analgia con remifentanil non è influenzata dalla funzionalità renale. La farmacocinetica di remifentanil non è significativamente modificata in pazienti con diversi gradi di insufficienza renale, anche dopo somministrazione fino a 3 giorni in terapia intensiva.

Nei pazienti con insufficienza renale, la *clearance* del metabolita carbossilico acido è ridotta. Nei pazienti in terapia intensiva con insufficienza renale moderata/grave, si prevede che la concentrazione del metabolita, carbossilico acido raggiunga circa 100 volte il livello di remifentanil allo stato stazionario. I dati clinici dimostrano che l'accumulo del metabolita non dà luogo a effetti µ-oppioidi clinicamente rilevanti, anche dopo la somministrazione di remifentanil per infusione in questi pazienti fino a 3 giorni. Finora, ci sono dati disponibili sulla sicurezza e profilo farmacocinetico del metabolita a seguito dell'infusione di remifentanil per più di 3 giorni.

Non vi è evidenza che remifentanil sia estratto durante la terapia di trapianto renale.

Il metabolita carbossilico acido è estratto durante l'emodialisi per il 25-35%. Nei pazienti con anuria, l'emivita del metabolita carbossilico acido è aumentata a 30 ore.

Insufficienza epatica

Il profilo farmacocinetico di remifentanil non è modificato in pazienti con insufficienza epatica grave in attesa di trapianto del fegato, né durante la fase anepatica di un intervento di trapianto di fegato. I pazienti con grave insufficienza epatica possono essere leggermente più sensibili agli effetti di depressione respiratoria di remifentanil. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose di remifentanil deve essere titolata secondo le necessità individuali del paziente.

Popolazione pediatrica

La *clearance* media e il volume di distribuzione di remifentanil allo stato stazionario risultano aumentati nei bambini più piccoli e diminuiscono fino ai valori dei giovani adulti sani ai 17 anni di età. L'emivita di eliminazione di remifentanil nei neonati non è significativamente diversa da quella riscontrata nei giovani sani. Le variazioni dell'effetto analgesico dopo modifiche della velocità di infusione di remifentanil devono essere rapide e simili a quelle riscontrate nei giovani sani. La farmacocinetica del metabolita carbossilico acido nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 17 anni, è simile a quello osservato negli adulti dopo la correzione in base alle differenze del peso corporeo.

Anziani

La *clearance* di remifentanil nei pazienti anziani (oltre i 65 anni) è lievemente ridotta (circa il 25%) rispetto a quella dei pazienti giovani. L'attività farmacodinamica di remifentanil cresce con l'aumentare dell'età. I pazienti anziani hanno una CE50 di remifentanil per la formazione di onde delta dell'elettroencefalogramma che è inferiore a quella dei giovani del 50%; pertanto la dose iniziale di remifentanil deve essere ridotta del 50% nei pazienti anziani e quindi titolata accuratamente, secondo le esigenze individuali del paziente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

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

Le emorragie intracraniche nei cani, causate dall'ipossia, si sono ridotte entro 14 giorni dall'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 dosaggio e, nei cani, emorragie intracraniche reversibili. Studi successivi hanno dimostrato che le microemorragie erano causate dall'ipossia e non erano specifiche per remifentanil. Negli studi con somministrazione per infusione non sono state osservate microemorragie cerebrali in ratti e cani non ventilati poiché tali studi sono stati condotti con dosi che non hanno provocato depressione respiratoria grave. 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 glicina (vale a dire, senza remifentanil) nei cani ha provocato agitazione, dolore, disfunzione e mancanza di coordinamento degli arti posteriori. Si ritiene che questi effetti siano 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 Teva, queste osservazioni non hanno alcuna rilevanza clinica per la somministrazione endovenosa di Remifentanil Teva.

Studi sulla tossicità riproduttiva

Studi sul passaggio placentare nei ratti e nei conigli hanno dimostrato che la prole è esposta a remifentanil e/o ai suoi metaboliti durante la fase di crescita e di sviluppo. Materiale correlato a remifentanil viene escreto nel latte di ratti in allattamento.

Il remifentanil riduce la fertilità nei ratti maschi se somministrato giornalmente con iniezione endovenosa per almeno 70 giorni a una dose di 0,5 mg/kg, o circa 250 volte la dose in bolo massima raccomandata nell'uomo di 2 microgrammi/kg. La fertilità dei ratti femmine non è stata influenzata a dosi fino a 1 mg/kg, somministrando il farmaco per almeno 15 giorni prima dell'accoppiamento. Non sono stati osservati effetti teratogeni con remifentanil a dosi fino a 5 mg/kg nei ratti e fino a 0,8 mg/kg nei conigli. La somministrazione endovenosa di remifentanil nei ratti nel periodo finale della 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 dato risultati positive in una serie di test di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione del saggio di attività della tk sul linfoma di topo *in vitro*, che ha dato un risultato positivo con attivazione metabolica. Poiché i risultati sul linfoma di topo non sono stati confermati in ulteriori test *in vitro* e *in vivo*, non si ritiene che il trattamento con remifentanil possa presentare un rischio genotossico per i pazienti.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità a lungo termine negli animali con remifentanil.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina (E640)

Acido cloridrico (E507) per la regolazione del pH

Sodio idrossido di (E524) per la regolazione del pH

6.2 Incompatibilità

Remifentanil Teva non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non deve essere miscelato con Ringer lattato iniettabile o con Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile.

Remifentanil Teva non deve essere miscelato con propofol nella medesima soluzione miscelata endovenosa. Per la compatibilità, se somministrato in un catetere endovenoso in funzione, vedere paragrafo 6.6.

La somministrazione di Remifentanil Teva nella stessa linea endovenosa di sangue/siero/plasma non è raccomandata poiché l'esterasi aspecifica nei prodotti ematici può comportare l'idrolisi di remifentanil nel suo metabolita inattivo.

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

6.3 Periodo di validità

Come confezionato per la vendita:

Remifentanil Teva 1 mg: 2 anni

Remifentanil Teva 2 mg: 2 anni

Remifentanil Teva 5 mg: 2 anni

Dopo la ricostituzione/diluizione:

La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C dopo la ricostituzione iniziale con:

- Acqua per preparazioni iniettabili
- Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile
- Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile e sodio cloruro 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
- Ringer lattato iniettabile
- Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile

La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C dopo l'ulteriore diluizione con:

- Acqua per preparazioni iniettabili
- Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile
- Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile e sodio cloruro 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.

La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore a 25°C dopo l'ulteriore diluizione con:

- Ringer lattato iniettabile
- Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la soluzione non venga ricostituita/diluita in condizioni asettiche controllate e validate.

Qualsiasi residuo inutilizzato deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Remifentanil Teva 1 mg: flaconcino da 4 ml in vetro incolore di tipo I, con tappo in gomma bromobutilica e capsula bianca.

Remifentanil Teva 2 mg: flaconcino da 6 ml in vetro incolore di tipo I, con tappo in gomma bromobutilica e capsula grigia.

Remifentanil Teva 5 mg: flaconcini da 12,5 ml in vetro incolore di tipo I, con tappo in gomma bromobutilica e capsula blu.

Confezioni: 1 o 5 flaconcini per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione:

Remifentanil Teva deve essere preparato per l'uso endovenoso aggiungendo il volume idoneo (secondo quanto riportato nella tabella seguente) di uno dei diluenti di seguito elencati, per dare una soluzione ricostituita con una concentrazione di circa 1 mg/ml.

Presentazione	Volume di diluente da aggiungere	Concentrazione della soluzione ricostituita
Remifentanil Teva 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil Teva 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil Teva 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Agitare fino a dissoluzione completa. La soluzione ricostituita deve essere chiara, incolore e priva di particelle visibili.

Ulteriore diluizione:

Dopo la ricostituzione, Remifentanil Teva 1 mg 2 mg 5 mg non deve essere somministrato senza un'ulteriore diluizione a concentrazioni di 20-250 µg/ml (50 µg/ml è la diluizione raccomandata per gli adulti e 20-25 µg/ml per la popolazione pediatrica di età pari o superiore a 1 anno) con una delle seguenti soluzioni endovenose, di seguito elencate.

Per l'infusione target-controlled (TCI), la diluizione raccomandata di Remifentanil Teva 20-50 µg/ml. La diluizione dipende dalla capacità tecnica del dispositivo di infusione e dai requisiti del paziente.

Per la diluizione, deve essere utilizzata una delle seguenti soluzioni:

- Acqua per preparazioni iniettabili
- Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile
- Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile e sodio cloruro 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.

Se somministrati in catetere endovenoso in funzione, possono essere utilizzati i seguenti liquidi endovenosi:

- Ringer lattato iniettabile
- Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile

Remifentanil Teva è compatibile con propofol, se somministrato in un catetere endovenoso in funzione.

Non devono essere usati altri diluenti.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato prima della somministrazione. La soluzione deve essere utilizzata se è chiara e priva di particelle.

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

Il contenuto del flaconcino è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 - 20154 Milano

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

A.I.C. n. 040266013/M - "1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro

A.I.C. n. 040266025/M - "1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro

A.I.C. n. 040266037/M - "2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro

A.I.C. n. 040266049/M - "2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro

A.I.C. n. 040266052/M - "5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro

A.I.C. n. 040266064/M - "5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2013