

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### Remifentanil Orion 1/ 2/ 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remifentanil Orion 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione  
Remifentanil Orion 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione  
Remifentanil Orion 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Remifentanil 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione  
1 flaconcino contiene 1 mg di remifentanil (come remifentanil cloridrato).

Remifentanil 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione  
1 flaconcino contiene 2 mg di remifentanil (come remifentanil cloridrato).

Remifentanil 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione  
1 flaconcino contiene 5 mg di remifentanil (come remifentanil cloridrato).

Dopo ricostituzione la soluzione contiene 1 mg/ml, se preparata come raccomandato (vedere paragrafo 6.6).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere da bianca a biancastra.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Remifentanil è indicato per l'induzione di analgesia in pazienti di età pari o superiore ai 18 anni in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica.

Questo prodotto medicinale è esclusivamente per uso ospedaliero.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Remifentanil deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per l'assistenza e il monitoraggio della funzionalità respiratoria e cardiovascolare e da personale specificamente qualificato nell'impiego di farmaci anestetici e nell'individuazione e nel trattamento degli eventi avversi attesi da potenti oppioidi, inclusa la rianimazione respiratoria e cardiaca. Tale preparazione professionale deve includere l'instaurazione e il mantenimento della pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita.**

Remifentanil in infusione continua deve essere somministrato per mezzo di un dispositivo di infusione calibrato in un set infusionale a rapido deflusso o per mezzo di un set infusionale dedicato. Tale set infusionale deve essere connesso, o posto vicino, ad un ago cannula e saturato per ridurre lo spazio morto potenziale (vedere paragrafo 6.6 per ulteriori informazioni, incluse le tabelle con gli esempi delle velocità infusionali per peso corporeo per aiutare la titolazione di remifentanil secondo le necessità anestetiche dei pazienti).

Remifentanil può essere somministrato tramite infusione target-controlled (TCI) usando un apposito dispositivo di infusione che incorpora il modello farmacocinetico di Minto con co-variate per l'età e la massa corporea magra (lean body mass - LBM)

Si deve prestare attenzione al fine di evitare l'ostruzione o il distacco del set infusionale e di pulire in modo adeguato il set infusionale per eliminare il residuo di remifentanil dopo l'uso (vedere paragrafo 4.4).

Remifentanil deve essere somministrato solo per via endovenosa e non deve essere somministrato per via epidurale od intratecale (vedere paragrafo 4.3).  
Il contenuto del flaconcino è solo per un singolo utilizzo.

### Diluizione

Remifentanil può essere ulteriormente diluito dopo ricostituzione (vedere paragrafo 6.3 e 6.6 per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito/diluito e dei diluenti raccomandati).

Per infusioni a controllo manuale, remifentanil può essere diluito in un range di concentrazioni variabili da 20 a 250 microgrammi/ml (50 microgrammi/ml è la diluizione raccomandata per gli adulti e 20-25 microgrammi/ml per i pazienti pediatrici a partire da un anno di età).

Per infusioni target-controlled (TCI) la diluizione raccomandata di remifentanil varia da 20 a 50 microgrammi/ml.

### Anestesia generale

La somministrazione di remifentanil deve essere adattata sulla base della risposta individuale del paziente.

Adulti

#### **Somministrazione tramite infusione a controllo manuale**

La tabella seguente riassume le velocità iniziali di iniezione/infusione e l'intervallo delle dosi:

Linee guida di dosaggio per gli adulti:

Indicazione	Iniezione bolo (microgrammi/kg)	Infusione continua (microgrammi /kg/min)	
		Velocità iniziale di infusione	Intervallo dosi
Induzione di anestesia	1 (da somministrarsi in non meno di 30 secondi)	0,5 a 1	-
Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati:			
• Ossido di 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 microgrammi /kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

Remifentanil, quando iniettato in bolo, deve essere somministrato durante un tempo non inferiore a 30 secondi.

Remifentanil, impiegato alle dosi sopra raccomandate, riduce significativamente la quantità di farmaco ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, l'isoflurano ed il propofol devono essere somministrati alle dosi sopra raccomandate al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici come l'ipotensione e la bradicardia (vedere di seguito paragrafo 4.2: Medicazione concomitante).

Le tabelle che seguono forniscono linee guida per la velocità di infusione di remifentanil somministrato con infusione a controllo manuale.

**TABELLA 1 – Remifentanil – Velocità di infusione (ml/kg/ora)**

Velocità di rilascio ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Velocità di infusione (ml/kg/ora) per soluzioni con concentrazione di			
	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$	25 $\mu\text{g}/\text{ml}$	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	250 $\mu\text{g}/\text{ml}$
	1 mg/50 ml	1 mg/40 ml	1 mg/20 ml	10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	non raccomandata
0,025	0,075	0,06	0,03	non raccomandata
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 2 - Remifentanil - Velocità di infusione (ml/ora) per una soluzione alla concentrazione di 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$**

Velocità di infusione ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Peso Corporeo (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 3 - Remifentanil - Velocità di infusione (ml/ora) per una soluzione alla concentrazione di 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$**

Velocità di infusione	Peso corporeo (kg)
-----------------------	--------------------

(µg/Kg/min)	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 4 – Remifentanil- Velocità di infusione (ml/ora) per una soluzione alla concentrazione di 50 µg/ml**

Velocità di infusione (µg/Kg/min)	Peso corporeo (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 5 – Remifentanil- Velocità di infusione (ml/ora) per una soluzione alla concentrazione di 250 µg/ml**

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

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

**TABELLA 6 - Concentrazioni ematiche di remifentanil (nanogrammi/ml) valutate usando in un paziente di sesso maschile, di 40 anni, peso 70 kg, alto 170 cm, il modello farmacocinetico di Minto (1997) per varie velocità di infusione a controllo manuale (microgrammi/kg/min) allo stato stazionario.**

Velocità di infusione Remifentanil (microgrammi/kg/min)	Concentrazione ematica di remifentanil (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

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, remifentanil deve essere somministrato con una dose standard di un agente ipnotico, quale propofol, tiopentale od isoflurano. Remifentanil può essere somministrato ad una velocità di infusione di 0,5-1 microgrammi /kg/minuto con o senza l'iniezione di un bolo iniziale di 1 microgrammi/kg somministrato in un tempo non inferiore a 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:*

Successivamente all'intubazione endotracheale, la velocità di infusione di remifentanil deve essere diminuita, secondo la tecnica anestetica impiegata, come indicato nella tabella precedente. A causa della rapida insorgenza e della breve durata dell'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  $\mu$ -oppiode. A seguito di un'anestesia leggera possono essere somministrate lentamente iniezioni in bolo supplementari ogni 2-5 minuti.

#### *Anestesia in pazienti che respirano spontaneamente con vie aeree protette (es. anestesia con maschera laringea)*

E' probabile che nei pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente con vie aeree protette si verifichi depressione respiratoria. Sussiste anche il rischio che si verifichi rigidità muscolare. E' necessario prestare particolare attenzione nell'adattare la dose alle necessità del paziente e può essere richiesta la ventilazione assistita e/o un'intubazione urgente. La velocità infusione iniziale raccomandata per l'analgesia supplementare in pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente è di 0,04 microgrammi/kg/minuto, con successiva titolazione fino al raggiungimento dell'effetto. È stato studiato l'intervallo di velocità infusionali compreso tra 0,025 e 0,1 microgrammi/kg/minuto.

L'iniezione in bolo nei pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente non è raccomandata.

Remifentanil non deve essere utilizzato come analgesico nelle procedure nelle quali i pazienti rimangono coscienti, oppure non ricevono alcun ausilio respiratorio durante la procedura.

#### *Medicazione concomitante:*

Remifentanil diminuisce le quantità o le dosi di anestetici inalati, ipnotici e benzodiazepine richieste per l'anestesia (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione"). 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/proseguimento della somministrazione 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 l'attività oppioide residua. Pertanto, per quei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo generalmente a dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici alternativi prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Si deve tener presente il tempo necessario affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione possa raggiungere il suo massimo effetto. La scelta dell'analgesico deve essere appropriata al tipo di intervento cui è stato sottoposto il paziente ed al livello di assistenza post-operatoria.

Nel caso in cui non sia stata istituita un'analgesia a più lunga durata d'azione prima della fine dell'intervento chirurgico, può essere necessario continuare la somministrazione di remifentanil per mantenere l'analgesia durante il periodo post-operatorio immediato, fino a che l'analgesia a più lunga durata d'azione abbia raggiunto il suo massimo effetto.

Al paragrafo 4.2 "Uso in Terapia Intensiva" sono riportate le linee guida per l'uso in pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente.

Nei pazienti con respirazione spontanea, la velocità di infusione di remifentanil deve inizialmente essere ridotta a 0,1 microgrammi/kg/minuto. Successivamente la velocità di infusione può essere aumentata o diminuita entro un massimo di 0,025 microgrammi/kg/minuto ogni 5 minuti, per mantenere in equilibrio il livello di analgesia e la frequenza respiratoria del paziente.

Remifentanil deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente equipaggiata per il monitoraggio e l'assistenza della funzione respiratoria e cardiovascolare, sotto l'attento controllo di personale specificamente qualificato nell'individuazione e nel trattamento degli effetti respiratori di oppioidi potenti.

L'impiego di iniezioni in bolo di remifentanil nel trattamento del dolore durante il periodo post-operatorio non è raccomandato in pazienti con respirazione spontanea.

### ***Somministrazione tramite infusione controllata mirata (TCI)***

*Induzione e mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati:*

Remifentanil in TCI deve essere usato in associazione con agenti ipnotici endovenosi od inalatori durante l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere *Linee guida di dosaggio per gli adulti* al paragrafo 4.2 *Anestesia Generale/Adulti – Somministrazione tramite infusione a controllo manuale*). In associazione con questi agenti si può in genere ottenere un'adeguata analgesia per l'induzione dell'anestesia e per l'intervento chirurgico, con concentrazioni ematiche target di remifentanil variabili da 3 ad 8 nanogrammi/ml. 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 nanogrammi/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 come l'ipotensione e la bradicardia (vedere *Linee guida di dosaggio per gli adulti e Medicazione concomitante* al paragrafo 4.2 *Anestesia Generale/Adulti – Somministrazione tramite infusione a controllo manuale*).

Per informazioni sulle concentrazioni ematiche di remifentanil raggiunte tramite infusione a controllo manuale vedere *Tabella 6*.

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, 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 variabili da 1 a 2 nanogrammi /ml. Come nell'infusione a controllo manuale, l'analgia post-operatoria deve essere stabilita, prima della fine dell'intervento, con analgesici a più lunga durata di azione (vedere *Linee guida per l'interruzione sotto – Somministrazione tramite infusione a controllo manuale, nella sezione Adulti*).

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

*Popolazione pediatrica (da 1 a 12 anni di età)*

La somministrazione contemporanea di remifentanil e un agente anestetico endovenoso per l'induzione dell'anestesia non è stata studiata nel dettaglio e pertanto non è raccomandata. Remifentanil in TCI non è stato studiato nei pazienti pediatrici e pertanto non è raccomandata in questi pazienti la somministrazione di remifentanil tramite TCI.

Per il mantenimento dell'anestesia si raccomandano i dosaggi di remifentanil sottoriportati:

*Linee guida di dosaggio per i pazienti pediatrici (da 1 a 12 anni di età):*

*Farmaco anestetico concomitante	Iniezione bolo (µg/kg)	Infusione continua (µg/kg/min)	
		Velocità iniziale	Intervallo
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

\* somministrato contemporaneamente a ossido di azoto/ossigeno in 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 Orion, se non è stata somministrata una dose in bolo contemporaneamente. Per la sola somministrazione di ossido di azoto (70%) con remifentanil, il rapporto standard di infusione per il mantenimento deve essere compreso fra 0,4 e 3 microgrammi/kg/min e, sebbene non valutato specificatamente, i dati nell'adulto suggeriscono che 0,4 microgrammi/kg/min siano una velocità iniziale appropriata. I pazienti pediatrici devono essere monitorati e la dose titolata fino al punto di analgesia appropriato per l'intervento chirurgico.

*Medicazione concomitante:*

Alle dosi sopra raccomandate, remifentanil riduce significativamente la quantità di farmaci ipnotici necessari a mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano, alotano e sevoflurano devono essere somministrati nella misura sopra raccomandata per evitare un aumento degli effetti emodinamici come l'ipotensione e la bradicardia. Non sono disponibili dati sui dosaggi raccomandati per l'uso simultaneo di altri ipnotici diversi da quelli elencati nella tabella con remifentanil (vedere al paragrafo 4.2 *Anestesia generale – Adulti – Medicazione concomitante*).

*Linee guida per il trattamento del paziente nell'immediato periodo post-operatorio:*

Individuazione di un'analgia alternativa da somministrare prima dell'interruzione di remifentanil: a causa della rapida cessazione dell'azione di remifentanil, entro 5-10 minuti dalla sua interruzione, non sarà più presente alcuna attività residua. Per quei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo a dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Si deve tener presente il tempo necessario affinché l'analgico a più lunga durata d'azione possa raggiungere il suo effetto terapeutico. La scelta dell'analgico (i),

della dose e del momento della sua somministrazione deve essere programmata in anticipo ed essere individualmente appropriata al tipo di intervento a cui è stato sottoposto il paziente ed al livello di assistenza post-operatoria prevista (vedere paragrafo 4.4).

Neonati/bambini (di età inferiore a 1 anno)

Vi è una limitata esperienza di studi clinici di remifentanil in neonati e bambini (di età inferiore a 1 anno; vedere paragrafo 5.1). Il profilo farmacocinetico di remifentanil nei neonati/bambini (di età inferiore a 1 anno) è paragonabile a quello visto 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 è da evitare nei pazienti appartenenti a questo gruppo di età.

Uso per anestesia endovenosa totale (TIVA): vi è una limitata esperienza di studi clinici di remifentanil per TIVA nei bambini (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia ci sono dati clinici insufficienti per fare raccomandazioni sul dosaggio.

### Anestesia in cardiocirurgia

#### *Somministrazione tramite infusione a controllo manuale*

*Linea guida di dosaggio per l'anestesia in cardiocirurgia*

Indicazione	Iniezione bolo (µg/kg)	Infusione Continua (µg/kg/min)	
		Velocità iniziale	Velocità di infusione standard
Induzione di anestesia	Non raccomandata	1	-
Mantenimento anestesia			
▪ 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'analgesia post-operatoria, prima dell'estubazione	Non raccomandata	1	0 - 1

Non è raccomandato l'uso di remifentanil in pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore a 0,35), poiché non è stata stabilita la sicurezza dell'uso del prodotto in questa popolazione. Non ci sono dati disponibili sull'uso del prodotto in pazienti di età inferiore ai 18 anni sottoposti a chirurgia cardiaca.

#### *Periodo di Induzione dell'anestesia:*

Dopo la somministrazione di un ipnotico per raggiungere la perdita di coscienza, remifentanil deve essere somministrato ad una velocità iniziale di infusione di 1 microgrammi/kg/min. Nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia, non si raccomanda la somministrazione in bolo di remifentanil durante l'induzione dell'anestesia. L'intubazione endotracheale non deve essere fatta fino ad almeno 5 minuti dall'inizio dell'infusione di remifentanil.

#### *Periodo di Mantenimento dell'anestesia:*

Successivamente all'intubazione endotracheale la velocità di infusione di remifentanil deve essere titolata in base alla necessità del paziente. Possono essere somministrate lentamente dosi supplementari in bolo, se necessarie. Ai pazienti cardiaci ad alto rischio, quali quelli con funzionalità ventricolare ridotta o sottoposti a chirurgia valvolare, deve essere somministrata in bolo una dose massima di 0,5 microgrammi/kg. Queste raccomandazioni sul dosaggio si applicano anche nel corso di bypass cardiopolmonare in ipotermia (vedere paragrafo 5.2).

### *Medicazione concomitante*

Alle dosi sopra raccomandate, remifentanil riduce significativamente la quantità di agenti anestetici ipnotici necessari a mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati come sopra raccomandato per evitare un aumento degli effetti emodinamici come l'ipotensione e la bradicardia. Non sono disponibili dati sui dosaggi raccomandati per l'uso simultaneo di altri ipnotici diversi da quelli elencati nella tabella con remifentanil (vedere al paragrafo 4.2 *Anestesia generale – Adulti – Medicazione concomitante*).

### **Linee guida per il trattamento post-operatorio del paziente**

#### *Proseguimento post-operatorio di remifentanil per fornire analgesia nel periodo precedente all'estubazione*

Si raccomanda di mantenere l'infusione di remifentanil a livello della velocità finale intra-operatoria durante il trasferimento dei pazienti al reparto post-operatorio. All'arrivo in questo reparto, il livello di analgesia e sedazione del paziente deve essere strettamente monitorato ed il tasso di infusione di remifentanil deve essere adattato alle necessità individuali del paziente (vedi al paragrafo 4.2: *Usa in terapia intensiva* per ulteriori informazioni relative al trattamento dei pazienti in terapia intensiva).

#### *Individuazione di una analgesia alternativa da somministrare prima dell'interruzione di remifentanil:*

A causa della cessazione molto rapida dell'azione di remifentanil, entro 5-10 minuti dall'interruzione della sua somministrazione, non è più presente alcuna attività oppioide residua. Prima di interrompere la somministrazione di remifentanil, ai pazienti devono essere somministrati analgesici alternativi ed agenti sedativi in un tempo sufficientemente precoce da permettere che l'effetto di queste sostanze possa stabilizzarsi. Si raccomanda pertanto che la scelta dell'analgesico, della dose e del momento della sua somministrazione sia programmata in anticipo, prima che il paziente venga distaccato dalla ventilazione assistita.

#### *Linee guida per l'interruzione della somministrazione di remifentanil:*

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

Durante il distacco dal respiratore l'infusione di remifentanil non deve essere aumentata ed è possibile una titolazione solo in diminuzione, supportata da analgesici alternativi secondo necessità.

Le variazioni emodinamiche quali ipertensione e tachicardia devono essere trattate appropriatamente con agenti alternativi.

**Quando vengono somministrati altri agenti oppioidi come parte dello schema terapeutico adottato per il passaggio alla analgesia alternativa, il paziente deve essere attentamente monitorato. Il beneficio di fornire adeguata analgesia post-operatoria deve sempre essere valutato rispetto al potenziale rischio di depressione respiratoria causata da tali farmaci.**

### ***Somministrazione tramite infusione controllata mirata (TCI)***

#### *Induzione e mantenimento dell'anestesia:*

Remifentanil in TCI deve essere usato in associazione con agenti ipnotici endovenosi od inalatori durante l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere tabella in *Linee guida di dosaggio per anestesia cardiaca* al paragrafo 4.2 *Anestesia cardiaca Somministrazione tramite infusione a controllo manuale*). In associazione con questi farmaci, si ottiene in genere un'adeguata analgesia per gli interventi in cardiocirurgia con concentrazioni ematiche target di remifentanil pari ai livelli superiori dell'intervallo usato in chirurgia generale. A seguito della titolazione di remifentanil in base alla risposta individuale del paziente, negli studi clinici sono state usate concentrazioni ematiche fino a 20 nanogrammi/ml. Alle dosi sopra raccomandate, remifentanil riduce significativamente la quantità di farmaco 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 come l'ipotensione e la bradicardia (vedere tabella *Linea guida di dosaggio per anestesia cardiaca* e paragrafo *Medicazione concomitante* alla sezione 4.2: *Anestesia cardiaca/Somministrazione tramite infusione a controllo manuale*).

Per informazione sulle concentrazioni ematiche di remifentanil raggiunte tramite infusione a controllo manuale vedere *Tabella 6*.

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

Alla fine dell'intervento 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 variabili da 1 a 2 nanogrammi/ml. Come nell'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 *Linee guida per l'interruzione della somministrazione di remifentanil* alla sezione 4.2.: *Anestesia cardiaca/Somministrazione tramite 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.

### Usò in Terapia Intensiva

Remifentanil può essere usato per ottenimento dell'analgesia nei pazienti in terapia intensiva meccanicamente ventilati. Se necessario, devono essere somministrati farmaci sedativi.

La sicurezza e l'efficacia di remifentanil sono state stabilite in studi clinici ben controllati per una durata di trattamento fino a tre giorni, condotti in pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica (vedi al paragrafo 4.2 *Usò in Terapia Intensiva/Pazienti in Terapia Intensiva con insufficienza renale* e paragrafo 5.2). Pertanto non è raccomandato l'uso di remifentanil per una durata di trattamento superiore ai tre giorni.

Remifentanil in TCI non è stato studiato nei pazienti in terapia intensiva e pertanto non è raccomandata in questi pazienti la somministrazione di remifentanil tramite TCI.

La somministrazione di remifentanil deve iniziare ad una velocità di infusione che va da 0,1 microgrammi/kg/min (6 microgrammi /kg/ora) a 0,15 microgrammi/kg/min (9 microgrammi /kg/ora). La velocità di infusione deve essere titolata con incrementi di 0,025 microgrammi /kg/min (1,5 microgrammi/kg/ora) per raggiungere il livello desiderato di analgesia. Deve passare un periodo di almeno 5 minuti tra un incremento della dose e il successivo. Il paziente deve essere regolarmente ricontrollato e la velocità di infusione di remifentanil va modificata di conseguenza. Se la velocità di infusione raggiunge i 0,2 microgrammi/kg/min (12 microgrammi/kg/ora) ed è richiesta sedazione, deve essere iniziata la somministrazione di un appropriato agente sedativo (vedi sotto). La dose di sedativo deve essere titolata per ottenere il livello di sedazione desiderato. Se è richiesta un'ulteriore analgesia, possono essere eseguiti ulteriori aumenti delle velocità di infusione di remifentanil con incrementi di 0,025 microgrammi/kg/min (1,5 microgrammi/kg/ora).

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

*Linee guida sui dosaggi per l'uso di remifentanil in terapia intensiva*

Infusione continua microgrammi/kg/min (microgrammi /kg/h)	
Velocità iniziale	Range
0,1 (6) – 0,15 (9)	0,006 (0,38) – 0,74 (44,6)

In terapia intensiva devono essere evitate dosi in bolo di remifentanil.

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.

*Dose iniziale raccomandata degli agenti sedativi, se richiesti:*

Agenti Sedativi	Bolo (mg/kg)	Infusione (mg/kg/h)
Propofol	Fino a 0,5	0,5
Midazolam	Fino a 0,03	0,03

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

*Analgesia aggiuntiva per pazienti ventilati sottoposti a procedure di stimolazione:*

Può essere richiesto un aumento della velocità di infusione di remifentanil 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. È necessario che venga mantenuta una velocità di infusione di remifentanil di almeno 0,1 microgrammi /kg/min (6 microgrammi/kg/ora) per almeno 5 minuti prima dell'inizio della procedura di stimolazione. Possono essere fatte ulteriori modifiche della dose ogni 2-5 minuti con incrementi del 25% fino al 50% prima di, o in risposta a, richieste ulteriori di analgesia. Per fornire ulteriore anestesia durante procedure di stimolazione è stata utilizzata una velocità media di infusione di 0,25 microgrammi/kg/min (15 microgrammi/kg/ora), con un massimo di 0,75 microgrammi /kg/min (45 microgrammi/kg/ora).

*Induzione di analgesia alternativa prima dell'interruzione di remifentanil*

A causa della rapida cessazione dell'azione di remifentanil, non rimane alcuna attività oppioide residua entro 5-10 minuti dopo l'interruzione, qualunque durata abbia avuto l'infusione. Dopo la somministrazione di remifentanil, deve essere presa in considerazione la possibilità che si verifichi tolleranza e iperalgesia. Pertanto, prima dell'interruzione di remifentanil, si devono somministrare ai pazienti agenti analgesici e sedativi alternativi per prevenire l'iperalgia e modifiche emodinamiche associate. Questi farmaci devono essere somministrati in anticipo e con tempi che siano sufficienti a consentire che si stabiliscano gli effetti terapeutici degli stessi. Le opzioni per l'analgesia includono trattamenti orali ad azione prolungata, endovenosi o analgesia regionale controllati da un infermiere o dal paziente. Tali tecniche devono essere sempre titolate in base alle esigenze del singolo paziente considerato che l'infusione di remifentanil viene ridotta. È necessario che la scelta del farmaco, o dei farmaci, la dose e il tempo di somministrazione siano stabiliti prima dell'interruzione di remifentanil.

Durante una somministrazione prolungata di oppioidi  $\mu$ -agonisti, è possibile lo sviluppo di tolleranza.

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

Per assicurare una graduale uscita dal regime a base di remifentanil, è necessario che la velocità di infusione di remifentanil sia titolata in parti di 0,1 microgrammi/kg/min (6 microgrammi/kg/ora) in un periodo fino ad 1 ora prima dell'estubazione.

A seguito dell'estubazione, la velocità di infusione deve essere ridotta con decrementi del 25% ad intervalli di almeno 10 minuti fino a che l'infusione non viene sospesa.

Durante la riduzione graduale della ventilazione, l'infusione di remifentanil non deve aumentare e si può effettuare solo una titolazione verso il basso, integrando con analgesici alternativi come richiesto.

All'interruzione di remifentanil, la cannula e.v. deve essere pulita o rimossa per prevenire involontarie somministrazioni successive.

**Il paziente deve essere attentamente monitorato quando vengono somministrati altri agenti oppioidi come parte del regime di transizione verso un'analgesia alternativa. Il beneficio di fornire un'adeguata analgesia deve essere sempre rapportato al potenziale rischio di depressione respiratoria con tali farmaci.**

Pazienti pediatrici in terapia intensiva

L'uso di remifentanil in pazienti al di sotto dei 18 anni in terapia intensiva non è raccomandato poiché non ci sono dati disponibili per l'uso nei pazienti pediatrici.

#### Pazienti in terapia intensiva con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale compresi quelli sottoposti a terapia per trapianto renale, non è necessaria alcuna modifica delle dosi sopra raccomandate, tuttavia la clearance del metabolita carbossilico acido è ridotta nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

### **Gruppi speciali di pazienti**

#### Anziani (oltre i 65 anni di età)

##### *Anestesia generale*

La somministrazione di remifentanil in questa popolazione deve essere eseguita con cautela. La dose iniziale di remifentanil somministrata a pazienti di età superiore a 65 anni, deve essere la metà della dose raccomandata nell'adulto e dovrà essere in seguito titolata sulla base delle necessità individuali del paziente; poiché in questi pazienti è stato osservato un incremento della sensibilità agli effetti farmacologici del remifentanil. Tale modifica posologica si applica a tutte le fasi dell'anestesia, comprese l'induzione, il mantenimento e l'analgesia post-operatoria immediata.

A causa dell'aumentata sensibilità a remifentanil nei pazienti anziani, quando si somministra remifentanil per mezzo di TCI in questa popolazione, la concentrazione target iniziale deve essere compresa tra 1,5 - 4 nanogrammi/ml, con successiva titolazione in base alla risposta.

##### *Anestesia in cardiocirurgia:*

Non è richiesta riduzione della dose iniziale (vedere anche al paragrafo 4.2: *Anestesia cardiaca*).

##### *Terapia intensiva*

Non è richiesta riduzione della dose iniziale (vedere anche al paragrafo 4.2: *Uso in Terapia Intensiva*).

#### Pazienti obesi

Per l'infusione a controllo manuale si raccomanda che nei pazienti obesi il dosaggio di remifentanil venga ridotto e sia calcolato sulla base del peso corporeo ideale, poiché la clearance ed il volume di distribuzione di remifentanil si correlano in modo migliore con il peso corporeo ideale piuttosto che con quello reale.

Con il calcolo della massa corporea magra (lean body mass – LBM) usato nel modello di Minto, la LBM probabilmente viene sottostimata in pazienti di sesso femminile con un indice di massa corporea (BMI) superiore a 35 kg/m<sup>2</sup> e in pazienti di sesso maschile con indice di massa corporea (BMI) superiore a 40 kg/m<sup>2</sup>. Per evitare sottodosaggio in questi pazienti, remifentanil TCI deve essere titolato con attenzione in base alla risposta individuale.

#### Insufficienza renale

Sulla base degli studi finora condotti non è necessaria una modifica della posologia nei pazienti con insufficienza renale, compresi i pazienti in terapia intensiva.

#### Insufficienza epatica

Studi condotti in un limitato numero di pazienti con insufficienza epatica non rendono necessaria alcuna particolare raccomandazione posologica. Tuttavia, pazienti con grave insufficienza epatica possono essere leggermente più sensibili agli effetti di depressione respiratoria del 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.

#### Neurochirurgia

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

#### Pazienti ASA III/IV

### *Anestesia generale*

La somministrazione di remifentanil deve effettuarsi con cautela nei pazienti ASA III/IV, dato che in questi pazienti gli effetti emodinamici di oppioidi potenti possono essere più pronunciati. Pertanto si raccomanda la riduzione del dosaggio iniziale e la successiva titolazione fino al raggiungimento dell'effetto. Non esistono dati sufficienti per raccomandare un dosaggio nei pazienti pediatrici.

Per la TCI in pazienti ASA III/IV deve essere usato un target iniziale più basso pari a 1,5 - 4 nanogrammi/ml e successivamente titolato in base alla risposta.

### *Anestesia in cardiocirurgia:*

Non è richiesta riduzione della dose iniziale (vedere anche al paragrafo 4.2 *Anestesia cardiaca*).

## **4.3 Controindicazioni**

Remifentanil è controindicato per l'impiego epidurale ed intratecale in quanto nella formulazione è presente glicina (vedere anche *paragrafo 5.3*).

Remifentanil è controindicato in pazienti con ipersensibilità verso il principio attivo, altri analoghi del 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 d'impiego**

**Remifentanil deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per l'assistenza e il monitoraggio della funzionalità respiratoria e cardiovascolare 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. Il personale qualificato deve anche essere in grado di ristabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita. L'uso di remifentanil in pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica deve essere evitato per trattamenti di durata superiore ai tre giorni.**

### *Cessazione rapida dell'azione/Passaggio ad analgesia alternativa*

**A causa della rapida cessazione dell'azione di remifentanil entro 5-10 minuti dall'interruzione della sua somministrazione, non è più presente alcuna attività oppioide residua. Per quei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo a dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Deve essere presa in considerazione in caso di impiego in terapia intensiva la possibilità che si verifichino tolleranza, iperalgesia e modifiche emodinamiche associate. Prima dell'interruzione della somministrazione di remifentanil, devono essere somministrati ai pazienti analgesici alternativi e farmaci sedativi. Si deve tener presente il tempo necessario affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione possa dare il suo effetto terapeutico. La scelta dell'analgesico/i, della dose e del momento della somministrazione deve essere programmata in anticipo ed essere adattata al tipo di intervento chirurgico a cui è stato sottoposto il paziente ed al livello di assistenza post-operatoria prevista. Quando vengono somministrati altri agenti oppioidi come parte del regime adottato per il passaggio alla analgesia alternativa, il beneficio di fornire adeguata analgesia post-operatoria deve sempre essere valutato in rapporto al potenziale rischio di depressione respiratoria causata da questi agenti.**

### *Interruzione del trattamento*

Sintomi derivanti dalla sospensione di remifentanil inclusi tachicardia, ipertensione e agitazione sono stati segnalati, non frequentemente, a seguito della brusca interruzione, in particolare dopo una somministrazione prolungata di oltre 3 giorni. In questi casi la reintroduzione e la graduale diminuzione dell'infusione è stata benefica. Non è raccomandato l'uso di remifentanil nei pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica per una durata di trattamento superiore a 3 giorni

### *Rigidità muscolare - prevenzione e trattamento*

Alle dosi raccomandate, si può verificare rigidità muscolare. Come con altri oppioidi, l'incidenza della rigidità muscolare è correlata alla dose ed alla velocità di somministrazione. Pertanto l'iniezione del farmaco in bolo lento deve essere somministrata in un periodo di tempo non inferiore a 30 secondi.

Il trattamento della rigidità muscolare indotta da remifentanil deve avvenire tenendo conto delle condizioni cliniche del paziente con appropriate misure di supporto. L'eccessiva rigidità muscolare che si verifica durante l'induzione dell'anestesia deve essere trattata mediante la somministrazione di un agente bloccante neuromuscolare e/o ulteriori farmaci ipnotici. La rigidità muscolare osservata durante l'impiego di remifentanil come analgesico può essere trattata interrompendo la somministrazione di remifentanil o diminuendone la velocità di somministrazione. La risoluzione della rigidità muscolare successiva all'interruzione dell'infusione di remifentanil si verifica entro qualche minuto. In alternativa può essere somministrato un oppioide antagonista, tuttavia questo può antagonizzare l'effetto analgesico del remifentanil od attenuarlo.

### *Depressione respiratoria-prevenzione e trattamento*

Come per tutti i farmaci oppioidi ad elevata potenza, l'analgesia profonda è accompagnata da marcata depressione respiratoria. Pertanto remifentanil deve essere impiegato in strutture in grado di monitorare e trattare la depressione respiratoria. I pazienti con disfunzioni respiratorie devono essere seguiti con particolare cura.

La comparsa di depressione respiratoria deve essere trattata in modo appropriato, compresa la riduzione della velocità di infusione del 50% o l'interruzione temporanea dell'infusione stessa. A differenza degli altri analoghi del fentanil, remifentanil non causa depressione respiratoria ricorrente anche dopo somministrazione prolungata. Tuttavia, dato che numerosi fattori possono influenzare il recupero post-operatorio, è importante assicurarsi che il paziente sia pienamente cosciente ed abbia raggiunto un'adeguata ventilazione spontanea prima di lasciare l'area operatoria.

Teoricamente il rischio di depressione ritardata dovrebbe essere assente con remifentanil, comunque in presenza di fattori confondenti (somministrazione inavvertita di dosi in bolo (vedere paragrafo successivo) e somministrazione di oppioidi ad azione prolungata concomitante), è stata riportata depressione respiratoria che si è manifestata fino a 50 minuti dopo l'interruzione dell'infusione.

### *Effetti cardiovascolari*

Il rischio di effetti cardiovascolari, quali ipotensione e bradicardia che possono raramente essere la causa di arresto asistolico/arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.5 e 4.8) può essere limitato riducendo la velocità di infusione di remifentanil o la dose di anestetici concomitanti, o usando, come appropriato, soluzioni per somministrazione endovenosa, agenti vasopressori, o anticolinergici.

I pazienti debilitati, ipovolemici, ipotensi ed anziani, possono essere più sensibili agli effetti cardiovascolari del remifentanil.

### *Somministrazione involontaria*

Remifentanil può essere presente, nello spazio morto dei deflussori per la somministrazione endovenosa e/o dell'ago cannula, in una quantità sufficiente a causare depressione respiratoria, apnea e/o rigidità muscolare se tali dispositivi vengono dilavati con soluzioni infusionali o altri farmaci. Tale eventualità può essere evitata somministrando remifentanil in un set infusionale a rapido deflusso o per mezzo di un set infusionale dedicato che venga rimosso quando la somministrazione di remifentanil sia interrotta.

### *Neonati/bambini (di età inferiore ad 1 anno)*

I dati disponibili relativi all'impiego in neonati/bambini al di sotto di 1 anno di età sono limitati (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### *Abuso di farmaco*

Come per altri oppioidi remifentanil può produrre dipendenza.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Remifentanil non viene metabolizzato dalle plasmacolinesterasi e pertanto non si prevedono interazioni con i farmaci metabolizzati da detti enzimi.

Come con altri oppioidi, remifentanil, sia somministrato per infusione a controllo manuale sia tramite TCI, diminuisce le dosi di anestetici somministrati per via endovenosa od inalatoria e di benzodiazepine richieste per l'anestesia (vedere paragrafo 4.2). Se le dosi di farmaci ad attività depressiva del SNC, somministrati in concomitanza, non vengono ridotte, i pazienti possono andare incontro ad un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati associati a tali farmaci.

Gli effetti cardiovascolari di remifentanil (ipotensione e bradicardia - vedere paragrafo 4.4 e 4.8), possono essere esacerbati in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci cardio-depressivi, quali beta-bloccanti e calcio antagonisti.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza. Remifentanil deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

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

##### *Travaglio e parto*

Non esistono dati sufficienti per raccomandare l'uso di remifentanil durante il travaglio ed il parto cesareo. È noto che il remifentanil attraversa la barriera placentare e che gli analoghi del fentanil possono causare depressione respiratoria nel bambino.

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

Dopo l'anestesia con remifentanil il paziente non deve guidare veicoli od operare su macchinari. Il medico deve decidere quando queste attività possono essere riprese. È consigliabile che il paziente sia accompagnato al momento del ritorno a casa e che siano evitate bevande alcoliche.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi più comuni associati con l'impiego di remifentanil sono una diretta conseguenza dell'azione farmacologica agonista  $\mu$ -oppioidi. Tali eventi avversi scompaiono entro alcuni minuti dall'interruzione o dalla riduzione della velocità di somministrazione di remifentanil.

Gli eventi avversi sono elencati di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sotto riportate sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ).

##### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni allergiche, inclusa anafilassi, sono state evidenziate in pazienti trattati con remifentanil somministrato con uno o più agenti anestetici.

##### Disordini psichiatrici

Non noti: Farmacodipendenza

##### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Rigidità muscolo-scheletrica

Raro: Sedazione (durante il recupero dall'anestesia generale)

Non nota: Convulsioni

##### Patologie cardiache

Comune: Bradicardia

Raro: Asistolia/arresto cardiaco, generalmente preceduto da bradicardia, sono stati rilevati in pazienti trattati con remifentanil somministrato con altri agenti 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 a farmaci

#### *Interruzione del trattamento*

Sintomi derivanti dalla sospensione di remifentanil inclusi tachicardia, ipertensione e agitazione sono stati segnalati, non frequentemente, a seguito della brusca interruzione, in particolare dopo una somministrazione prolungata di oltre 3 giorni (vedere paragrafo 4.4)

#### **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 di effetti deleteri conseguenti al sovradosaggio è limitato al periodo di tempo immediatamente successivo alla somministrazione del farmaco. La risposta all'interruzione della somministrazione è rapida con il ritorno al valore di base entro 10 minuti.

In caso di sovradosaggio o di sospetto sovradosaggio, adottare i seguenti provvedimenti: interrompere la somministrazione di remifentanil, mantenere la pervietà delle vie aeree, 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 richiesta la somministrazione di un bloccante neuromuscolare per facilitare la respirazione controllata o assistita.

Possono essere impiegate soluzioni per via endovenosa ed agenti vasopressori per il trattamento dell'ipotensione ed altre misure di supporto.

La somministrazione per via endovenosa di un oppioide-antagonista come il naloxone può essere impiegata come antidoto specifico per trattare la depressione respiratoria grave e la rigidità muscolare. È improbabile che la durata della depressione respiratoria seguente il sovradosaggio di remifentanil superi la durata di azione dell'oppioide-antagonista.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sistema nervoso; anestetici, anestetici oppioidi, Codice ATC: N01AH06  
Remifentanil è un agonista selettivo  $\mu$ -oppioide caratterizzato da una rapida insorgenza e da una durata d'azione molto breve. L'attività  $\mu$ -oppioide di remifentanil è antagonizzata dagli antagonisti dei narcotici, come il naloxone.

Determinazioni del livello di istamina in pazienti e volontari sani non hanno mostrato aumento dei livelli di istamina a seguito della somministrazione in bolo di remifentanil in dosi fino a 30 microgrammi/Kg.

*Neonati/bambini (di età inferiore ad 1 anno)*

In uno studio multicentrico randomizzato (rapporto di 2:1, remifentanil:alotano), in aperto, a gruppi paralleli, in 60 giovani bambini e neonati di età inferiore-uguale a 8 settimane (media 5,5 settimane) con stato fisico ASA I-II che sono stati sottoposti a piloromiectomia, l'efficacia e la sicurezza di remifentanil (somministrato per infusione continua iniziale di 0,4 µg/kg/min più dosi supplementari o variazioni della velocità di infusione secondo necessità) sono state confrontate con alotano (somministrato allo 0,4% con aumenti supplementari secondo necessità).

Il mantenimento dell'anestesia è stato ottenuto con l'addizionale somministrazione di ossido nitroso (N<sub>2</sub>O) 70% più ossigeno 30%. I tempi di recupero sono stati superiori nel gruppo trattato con remifentanil rispetto ai gruppi trattati con alotano (non significativo). L'uso per anestesia endovenosa totale (TIVA) - bambini di età compresa dai 6 mesi ai 16 anni TIVA con remifentanil in chirurgia pediatrica è stato confrontato con l'anestesia per inalazione in tre studi randomizzati, in aperto. I risultati sono riassunti nella tabella seguente.

<b>Intervento chirurgico</b>	<b>Età (v) (N)</b>	<b>Condizione dello studio (mantenimento)</b>	<b>Estubazione (min) (media (SD))</b>
Chirurgia urologica/del basso addome	0,5 -16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anestesia per inalazione: sevoflurano (1,0 – 1,5 MAC) e remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
Chirurgia ENT	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Anestesia per inalazione: desflurano (1,3 MAC) e miscela N <sub>2</sub> O	9,4 (2,9) Non significativo
Chirurgia generale o ENT	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 – 0,5 µg/kg/min) + propofol (100 – 200 µg/kg/min)	Tempi di estubazione paragonabili (sulla base di dati limitati)
		Anestesia per inalazione: sevoflurano (1 – 1,5 MAC) + miscela N <sub>2</sub> O	

Nello studio in chirurgia urologica/del basso addome di confronto tra remifentanil/propofol e remifentanil/sevoflurano, si è verificata ipotensione significativamente più spesso con remifentanil/sevoflurano e bradicardia si è verificata significativamente più spesso con remifentanil/propofol.

Nello studio in chirurgia ENT di confronto tra remifentanil/propofol e desflurano/ossido nitroso, una frequenza cardiaca significativamente più alta è stata osservata in soggetti trattati con desflurano/ossido nitroso rispetto a remifentanil/propofol ed ai valori basali.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione delle dosi raccomandate di remifentanil, l'emivita efficace, varia da 3 a 10 minuti. Negli adolescenti la clearance media di remifentanil è di 40 ml/min/Kg, il volume centrale di distribuzione è di 100 ml/Kg ed il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 350 ml/Kg. Le concentrazioni ematiche di remifentanil sono proporzionali alla dose somministrata, nell'ambito dell'intervallo di dose raccomandata. Ogni aumento nella velocità di infusione di 0,1 µg/Kg/min, determina un innalzamento della concentrazione di remifentanil di 2,5 ng/ml. Remifentanil è legato per circa il 70% alle proteine plasmatiche.

#### *Metabolismo:*

Remifentanil è un oppioide soggetto a metabolizzazione esterasica che è suscettibile di metabolizzazione ad opera di esterasi non specifiche ematiche e tissutali. Il metabolismo di remifentanil dà luogo alla formazione di un metabolita carbossilico acido che, nel cane, è in un rapporto di potenza rispetto a remifentanil di 1/4600. Studi nell'uomo indicano che tutta l'attività farmacologica è connessa al composto di origine. Pertanto l'attività di questo metabolita è priva di qualsiasi significato clinico. L'emivita del metabolita in adulti sani è di 2 ore.

In pazienti con funzione renale normale il tempo di eliminazione del 95% del metabolita primario di remifentanil da parte dei reni varia approssimativamente da 7 a 10 ore. Remifentanil non è un substrato delle colinesterasi plasmatiche.

#### *Passaggio attraverso la placenta e nel latte*

Gli studi di trasferimento placentare in ratti e conigli hanno mostrato che i feti sono esposti al remifentanil e/o ai suoi metaboliti durante l'accrescimento e lo sviluppo. Materiale correlato al remifentanil viene trasferito nel latte di ratti in allattamento. In uno studio clinico condotto nell'uomo, la concentrazione di remifentanil nel sangue fetale era circa il 50% di quella del sangue materno. Il rapporto artero/venoso fetale delle concentrazioni di remifentanil era circa del 30%, suggerendo la presenza di metabolismo di remifentanil nel neonato.

#### *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 diminuisce la clearance di eliminazione del 3% per grado centigrado.

#### *Insufficienza renale*

Negli studi clinici condotti ad oggi, la rapida ripresa dall'analgesia dovuta a remifentanil non sembra essere influenzata dalla funzionalità renale.

La farmacocinetica di remifentanil non è significativamente modificata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale anche dopo somministrazione fino a 3 giorni in terapia intensiva.

La clearance del metabolita carbossilico acido è ridotta in pazienti con insufficienza renale.

Nei pazienti in terapia intensiva con insufficienza renale moderata/grave ci si può aspettare che la concentrazione del metabolita carbossilico acido raggiunga approssimativamente 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 somministrazione a tali pazienti di remifentanil per infusione fino a 3 giorni. Non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e sul profilo farmacocinetico del metabolita a seguito dell'infusione di remifentanil per una durata maggiore di tre 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 almeno il 30%.

#### *Insufficienza epatica*

La farmacocinetica di remifentanil non è modificata in pazienti con insufficienza epatica grave, in attesa di trapianto o durante la fase anepatica di un intervento di trapianto di fegato.

I pazienti con insufficienza epatica grave 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 alle necessità individuali del paziente.

#### *Popolazione pediatrica*

La clearance media e lo stato stazionario del volume di distribuzione di remifentanil risultano aumentati nei bambini più piccoli e diminuiscono ai valori degli adolescenti fino a 17 anni di età. L'emivita di eliminazione di remifentanil nei neonati non è significativamente diversa da quella riscontrata negli adolescenti. Le variazioni dell'effetto analgesico a seguito di variazioni della velocità di infusione di remifentanil devono essere rapide e simili a quelle riscontrate negli adolescenti. La farmacocinetica del metabolita carbossilico acido nei pazienti pediatrici da 2 a 17 anni di età è simile a quella osservata negli adulti tenendo conto della correzione per la differenza di peso corporeo.

#### *Anziani*

La clearance di remifentanil in pazienti anziani (>65 anni) è leggermente ridotta (approssimativamente 25%) rispetto ai pazienti giovani. L'attività farmacodinamica di remifentanil aumenta con l'aumentare dell'età. I pazienti anziani hanno una concentrazione efficace 50% di remifentanil (EC50) per la formazione di onde delta dell'elettroencefalogramma (EEG) che è 50% inferiore a quella dei giovani; pertanto la dose iniziale di remifentanil deve essere ridotta del 50% in pazienti anziani e quindi titolata accuratamente secondo le esigenze individuali del singolo paziente.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Remifentanil, come altri analoghi di fentanil, causa un aumento nella durata del potenziale di azione (ADP) nelle fibre di Purkinje isolate di cane. Non ci sono stati effetti a concentrazioni pari a 0,1 micromolare (38 ng/ml). Gli effetti si sono manifestati a concentrazioni pari a 1 micromolare (377 ng/ml) e sono stati statisticamente significativi a concentrazioni pari a 10 micromolare (3770 ng/ml). Queste concentrazioni sono rispettivamente 12 volte e 119 volte le probabili concentrazioni libere più alte (o rispettivamente 3 volte e 36 volte le probabili concentrazioni nel sangue intero più alte) dopo somministrazione della massima dose terapeutica raccomandata.

#### *Tossicità acuta*

Sono stati osservati segni attesi di intossicazione da  $\mu$ -oppioidi in topi, ratti e cani non ventilati in seguito alla somministrazione di dosi di remifentanil in singolo grosso bolo endovenoso. In questi studi, la specie più sensibile, il ratto maschio, è sopravvissuta a dosi di 5 mg/Kg. Le microemorragie cerebrali indotte dall'ipossia, osservate nei cani, erano reversibili entro 14 giorni dal completamento del dosaggio.

#### *Tossicità per dose ripetuta*

Dosi in bolo di remifentanil, somministrate a ratti e cani non ventilati, hanno dato luogo a depressione respiratoria in tutti i gruppi di dosaggio e, nel cane, a microemorragie cerebrali reversibili. Studi successivi hanno dimostrato che le microemorragie derivavano dall'ipossia e non erano specifiche di remifentanil. Negli studi con somministrazione per infusione non sono state osservate microemorragie cerebrali in ratti e cani non ventilati, in quanto tali studi sono stati condotti con dosi che non causano depressione respiratoria grave.

La considerazione che emerge da studi preclinici è che la depressione respiratoria e le sequele associate sono la causa più probabile di eventi avversi potenzialmente gravi nell'uomo.

La somministrazione intratecale a cani della sola formulazione di glicina (cioè senza remifentanil) ha dato luogo ad agitazione, dolore, disfunzione e mancanza di coordinamento degli arti posteriori. Si ritiene che questi effetti siano conseguenti all'eccipiente glicina. Grazie alle migliori proprietà tamponanti del sangue, alla più rapida diluizione ed alla bassa concentrazione della glicina nella formulazione di remifentanil, queste osservazioni sperimentali sono prive di rilevanza clinica per la somministrazione endovenosa di remifentanil.

#### *Studi sulla tossicità riproduttiva*

Remifentanil riduce la fertilità in ratti maschi in seguito ad iniezione giornaliera per almeno 70 giorni. Non è stata dimostrata una dose priva di effetto. La fertilità nelle femmine di ratto non è stata compromessa. Non sono stati osservati effetti teratogeni in ratti o conigli. La somministrazione di remifentanil a ratti durante la fase terminale della gestazione e l'allattamento non ha interferito in modo significativo sulla sopravvivenza, lo sviluppo o le capacità riproduttive della generazione F1.

### *Genotossicità*

Remifentanil non ha dato risultati positivi per la genotossicità in una serie di test in vitro ed in vivo, eccetto che nel test tk sul linfoma di topo in vitro, che ha dato un risultato positivo con attivazione metabolica. Poiché i risultati sul linfoma di topo potrebbero non essere confermati in ulteriori test in vitro ed in vivo, non si ritiene che il trattamento con remifentanil possa presentare un rischio genotossico per i pazienti.

### *Cancerogenicità*

Non sono stati condotti studi a lungo termine di cancerogenesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicina

Acido cloridrico al 37% (per aggiustamento del pH).

### **6.2 Incompatibilità'**

Remifentanil non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali eccetto quelli citati al paragrafo 6.6.

Non deve essere miscelato con soluzione per iniezione di Ringer Lattato o con soluzione per iniezione di Ringer Lattato e Glucosio 50 mg/ml (5%).

Remifentanil non deve essere mescolato con propofol nella medesima soluzione endovenosa.

La somministrazione di remifentanil nel medesimo set infusionale con sangue/siero/plasma non è raccomandata. Esterasi non specifiche presenti negli emoderivati possono dar luogo, per mezzo di idrolisi del remifentanil, al suo metabolita inattivo.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcini:

Remifentanil 1 mg: 18 mesi

Remifentanil 2 mg: 2 anni

Remifentanil 5 mg: 3 anni

#### **Periodo di validità dopo ricostituzione**

La soluzione ricostituita è chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore a temperatura ambiente (25°C).

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venisse utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione della soluzione ricostituita sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e, in condizioni normali, non saranno superiori a 24 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

#### Periodo di validità dopo la diluizione

Tutte le miscele con fluidi infusionali devono essere utilizzate immediatamente

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Remifentanil 1 mg: non conservare a temperatura superiore ai 25° C

Remifentanil 2 mg e 5 mg: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del concentrato vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro (tipo I) con tappo di gomma clorobutilica e sigillo, nelle seguenti confezioni:

Remifentanil 1 mg:  
Confezione da 5 flaconcini da 5 ml

Remifentanil 2 mg:  
Confezione da 5 flaconcini da 5 ml

Remifentanil 5 mg:  
Confezione da 5 flaconcini da 10 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Remifentanil deve essere preparato per l'impiego endovenoso aggiungendo, come appropriato, 1, 2 o 5 ml di liquido diluente per ottenere una soluzione ricostituita, con una concentrazione di approssimativamente 1 mg/ml di remifentanil.

La soluzione deve apparire chiara, incolore e praticamente priva di particelle.

Dopo la ricostituzione controllare visivamente il prodotto per valutare il colore, eventuali contaminazioni o difetti nel contenitore. Nel caso in cui fossero presenti delle alterazioni la soluzione deve essere scartata. La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Il materiale inutilizzato deve essere scartato.

Remifentanil non deve essere somministrato tramite infusione a controllo manuale senza ulteriore diluizione fino a concentrazioni da 20 a 250 µg/ml (la diluizione raccomandata è 50 µg/ml per gli adulti e 20-25 µg/ml nei pazienti pediatrici a partire da un anno di età).

Remifentanil non deve essere somministrato tramite infusione target- controlled (TCI) senza ulteriore diluizione (la diluizione raccomandata per la somministrazione tramite TCI varia da 20 a 50 µg/ml).

La diluizione dipende dalla capacità tecnica del set infusionale e dalle previste necessità del paziente.

E' stato dimostrato che remifentanil è compatibile con i seguenti liquidi infusionali quando somministrato con un catetere endovenoso in funzione:

- Acqua per preparazioni iniettabili
- Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione per iniezione
- Glucosio 50 mg/ml (5%) e Sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%) soluzione per iniezione
- Sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%) soluzione per iniezione
- Sodio cloruro 4,5 mg/ml (0.45%) soluzione per iniezione

Dopo diluizione la soluzione deve essere controllata per assicurarsi che sia chiara, incolore, praticamente priva di particelle e che il contenitore non sia danneggiato. La soluzione in cui si osservino tali difetti deve essere scartata.

Remifentanil è compatibile con le seguenti soluzioni infusionali quando somministrato in un catetere endovenoso in funzione:

- Ringer Lattato soluzione per iniezione
- Ringer Lattato e Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione per iniezione

Remifentanil è compatibile con propofol quando somministrato in un catetere endovenoso in funzione.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo – Finlandia  
Concessionario per la vendita: Orion Pharma S.r.l. - Milano

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

Remifentanil Orion 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione -  
Confezione da 5 flaconcini da 5 ml AIC n. 040297018/M  
Remifentanil Orion 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione -  
Confezione da 5 flaconcini da 5 ml AIC n. 040297020/M  
Remifentanil Orion 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione -  
Confezione da 5 flaconcini da 10 ml AIC n. 040297032/M

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

09/04/2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco