

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remifentanil Kabi 1 mg, polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

Remifentanil Kabi 2 mg, polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

Remifentanil Kabi 5 mg, polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene remifentanil cloridrato equivalente a 1 mg di remifentanil

Un flaconcino contiene remifentanil cloridrato equivalente a 2 mg di remifentanil

Un flaconcino contiene remifentanil cloridrato equivalente a 5 mg di remifentanil

Ogni ml di Remifentanil Kabi 1 mg/2 mg/5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione, dopo ricostituzione, contiene 1 mg di remifentanil, se preparato come raccomandato.

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 o tendente al giallo, compatta.

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 la produzione di analgesia in pazienti con età minima di 18 anni, in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica.

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 con 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. Il personale qualificato deve anche essere in grado di ristabilire e mantenere la 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 EV a rapido deflusso o per mezzo di un set infusionale EV dedicato.

Tale set infusionale deve essere connesso, o posto vicino, ad un ago cannula per ridurre lo spazio morto potenziale (ulteriori informazioni, incluse le tabelle per la titolazione delle dosi infusionali di Remifentanil per peso corporeo, secondo le necessità anestetiche dei pazienti, sono fornite al paragrafo 6.6). Si deve prestare attenzione per evitare l'ostruzione o disconnessione delle linee infusionali e rimuovere in modo adeguato i residui di remifentanil dopo l'uso (vedere paragrafo 4.4). Le linee/sistemi di infusione devono essere rimossi dopo l'uso al fine di evitare la somministrazione accidentale del farmaco.

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

Remifentanil deve essere somministrato solo per via endovenosa e non deve essere somministrato per via epidurale od intratecale (vedere paragrafo 4.3).

Diluizione

Remifentanil non deve essere somministrato senza ulteriore diluizione dopo la ricostituzione della polvere liofilizzata. Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6. Vedere paragrafo 6.3 per le condizioni di conservazione.

4.2.1 Anestesia generale

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

4.2.1.1 Adulti

Somministrazione tramite infusione a controllo manuale (MCI)

Tabella 1: Linee guida di dosaggio per gli adulti

	INIEZIONE BOLO DI REMIFENTANIL	INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL	
	(µg/kg)	(µg/kg/min)	
		Dose iniziale di infusione	Intervallo dosi
	Induzione anestesia		
	1 (da somministrarsi in non meno di 30 sec.)	0,5 - 1	-
Agenti anestetici concomitanti	Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati:		
- 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, quando iniettato in bolo per l'induzione, 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 di remifentanil (ipotensione e bradicardia). Non ci sono dati disponibili per le raccomandazioni sul dosaggio per l'uso simultaneo di altri ipnotici oltre a quelli elencati nella tabella con remifentanil.

Induzione dell'anestesia

Per l'induzione dell'anestesia, remifentanil deve essere somministrato con un agente ipnotico, quale propofol, tiopentale od isoflurano. La somministrazione di remifentanil dopo un agente ipnotico ridurrà l'incidenza di rigidità muscolare. Remifentanil può essere somministrato ad una velocità di infusione di 0,5 - 1 µg/kg/minuto con o senza l'iniezione di un bolo iniziale di 1 µg/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 µ-oppiode. A seguito di un'anestesia leggera possono essere somministrate iniezioni in bolo supplementari ogni 2 - 5 minuti.

Anestesia in pazienti anestetizzati, con respirazione spontanea con pervietà delle vie aeree garantita (ad esempio anestesia per mezzo di maschera laringea)

In pazienti con respirazione spontanea e anestetizzati è probabile che si verifichi una depressione respiratoria. Pertanto si deve prestare attenzione agli effetti respiratori eventualmente combinati con rigidità muscolare. È necessario prestare particolare attenzione nell'adattare la dose alle necessità del paziente e può essere richiesta la ventilazione assistita. Adeguate strutture devono essere disponibili per il monitoraggio dei pazienti trattati con remifentanil. È essenziale che queste strutture siano completamente attrezzate per gestire tutti i gradi di depressione respiratoria (devono essere disponibili attrezzature per intubazione) e/o rigidità muscolare (per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.4)

Si consiglia di iniziare la velocità di infusione per analgesia supplementare in pazienti anestetizzati in respirazione spontanea, partendo da 0,04 µg/kg/min con successiva titolazione fino al raggiungimento dell'effetto. È stata studiata una gamma di velocità di infusione da 0,025 a 0,1 µg/kg/min.

Iniezioni in bolo non sono raccomandate nei pazienti anestetizzati in respirazione spontanea.

Remifentanil non deve essere usato come analgesico nelle procedure in cui i pazienti rimangono coscienti o non ricevono alcun supporto respiratorio durante la procedura.

Medicazione concomitante

Remifentanil diminuisce le quantità o le dosi di anestetici per inalazione, ipnotici e benzodiazepine richieste 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 e temazepam.

Linee guida per l'interruzione 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 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 l'analgesico a più lunga durata d'azione non abbia raggiunto l'effetto appropriato prima della fine dell'intervento chirurgico, la somministrazione di remifentanil può essere continuata per mantenere l'analgesia durante il periodo postoperatorio immediato fino a che l'agente analgesico a più lunga durata d'azione abbia raggiunto il massimo effetto.

Se si continua remifentanil anche nel periodo post-procedurale, deve essere utilizzato solo in un ambiente completamente attrezzato per il monitoraggio e il supporto respiratorio e cardiovascolare, sotto la stretta supervisione di persone specificamente addestrate nel riconoscimento e la gestione degli effetti dei potenti oppiacei sulle vie respiratorie.

Inoltre si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti nel post-operatorio per quanto riguarda il dolore, l'ipotensione e la bradicardia.

Nella sezione 4.2.3 sono riportate ulteriori informazioni per l'uso in pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente.

Nei pazienti con respirazione spontanea, la velocità iniziale di infusione di remifentanil può essere ridotta a 0,1 µg/kg/minuto. Successivamente la velocità di infusione può essere aumentata o diminuita ogni 5 minuti di 0,025 µg/kg/minuto, per mantenere in equilibrio il livello di analgesia contro il livello di depressione respiratoria del paziente.

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 target-controlled (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 tabella 1 per infusione controllata manualmente). In associazione con questi agenti, un'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. 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 al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici di remifentanil (ipotensione e bradicardia) (vedere tabella 1 per infusione controllata manualmente).

La seguente tabella fornisce la concentrazione equivalente di remifentanil nel sangue utilizzando un approccio TCI per le varie 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 70 kg, alto 170 cm, di 40 anni, per varie velocità di infusione controllate manualmente (microgrammi/kg/min) allo stato stazionario.

Velocità di infusione di Remifentanil (microgrammi/kg/min)	Concentrazioni ematiche 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

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 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/proseguimento

durante l' immediato periodo post-operatorio nella sezione precedente per infusione controllata manualmente).

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 Popolazione pediatrica (da 1 a 12 anni di età)

La co-somministrazione di remifentanil e altri agenti anestetici per via endovenosa per l'induzione dell'anestesia non è stata studiata in dettaglio e quindi non è raccomandata.

L'uso di remifentanil per mezzo di TCI non è stato studiato nei pazienti pediatrici e perciò la somministrazione di remifentanil per mezzo di TCI non è raccomandata in questi pazienti.

Mantenimento dell'anestesia

Per il mantenimento dell'anestesia si raccomandano i dosaggi di remifentanil sotto riportati (vedere tabella 3):

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

*AGENTE ANESTETICO CONCOMITANTE	INIEZIONE BOLO DI REMIFENTANIL (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Dose iniziale di infusione	Intervallo dosi 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

* 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, se non è stata somministrata una dose in bolo contemporaneamente. Per la sola somministrazione di ossido di azoto (70%) con remifentanil, la velocità di infusione per il mantenimento dell'anestesia deve essere compresa fra 0,4 e 3 µg/kg/min e, sebbene non valutato specificatamente, i dati nell'adulto suggeriscono che 0,4 µg/kg/min siano un dosaggio iniziale appropriato anche se mancano studi specifici.

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 agenti anestetici ipnotici necessari a mantenere l'anestesia. Pertanto isoflurano, alotano e sevoflurano devono essere somministrati come sopra raccomandato per evitare un aumento degli effetti emodinamici di remifentanil (ipotensione e bradicardia). Non sono disponibili dati sui dosaggi raccomandati per l'uso simultaneo di altri ipnotici diversi da quelli elencati nella tabella con remifentanil (vedere: paragrafo precedente Infusione controllata manualmente (MCI), Medicazione concomitante).

Linee guida per la gestione del paziente nell'immediato periodo post-operatorio/Istituzione di analgesici alternativi prima dell'interruzione di remifentanil

A causa della cessazione molto rapida dell'azione di remifentanil, nessuna residua attività si manifesterà nei 5 - 10 minuti dopo l'interruzione. Per quei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo a dolore post-operatorio,devono essere somministrati analgesici prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Deve essere consentito un tempo sufficiente per raggiungere l'effetto terapeutico dell'analgesico a più lunga durata d'azione. La scelta dell'agente(i), la dose ed il tempo di somministrazione devono essere pianificati in anticipo e personalizzati in modo appropriato per la procedura chirurgica del paziente ed il livello di assistenza post-operatoria prevista (vedere paragrafo 4.4).

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

C'è un'esperienza di sperimentazione clinica limitata nei neonati e bambini (di età inferiore ad un anno; vedere il paragrafo 5.1).

Il profilo farmacocinetico di remifentanil nei neonati e nei bambini (di età inferiore a 1 anno) è paragonabile a quella osservata negli adulti dopo la correzione per le differenze di peso corporeo (vedere il paragrafo 5.2). Tuttavia, poiché non vi sono sufficienti dati clinici, la somministrazione di remifentanil non è raccomandata per questo gruppo di età.

Impiego per un'anestesia endovenosa totale (TIVA): c'è una limitata esperienza di sperimentazione clinica di remifentanil per la TIVA nei bambini (vedere il paragrafo 5.1). Tuttavia non ci sono dati clinici sufficienti per dare raccomandazioni sul dosaggio.

4.2.1.4 Gruppi di pazienti particolari

Per le dosi consigliate per particolari gruppi di pazienti (anziani e pazienti obesi, pazienti epatopatici e con funzionalità renale compromessa, pazienti sottoposti a neurochirurgia e pazienti ASA III/IV; vedere la sezione 4.2.4).

4.2.2 Chirurgia cardiaca

Somministrazione attraverso infusione controllata manualmente

Raccomandazioni per il dosaggio in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca vedere la seguente tabella 4:

Tabella 4: Linee guida per il dosaggio per anestesia cardiologica:

INDICAZIONE	INIEZIONE BOLO DI REMIFENTANIL L (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Dose iniziale di infusione	Tipica dose di infusione
Induzione di anestesia	Non raccomandata	1	-
Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati:			
<ul style="list-style-type: none"> • Isoflurano (Dose iniziale di infusione 0,4 MAC) • Propofol (Dose iniziale di infusione 50 µg/kg/min) 	0,5 - 1	1	0,003 - 4
	0,5 - 1	1	0,01 - 4,3
Continuazione dell'analgesia post-operatoria, prima dell'estubazione	Non raccomandata	1	0 - 1

Periodo di induzione di 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. L'uso di iniezioni in bolo di remifentanil durante l'induzione in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca non è raccomandato. L'intubazione endotracheale non deve avvenire prima di 5 minuti dopo l'inizio della infusione.

Periodo di mantenimento dell'anestesia

Dopo l'intubazione endotracheale la velocità di infusione di remifentanil deve essere titolata in base alle necessità del paziente. Dosi supplementari in bolo possono essere somministrate, come richiesto. Ai pazienti ad alto rischio cardiaco, come quelli sottoposti a chirurgia valvolare o con scarsa funzionalità ventricolare sinistra, deve essere somministrata una dose massima in bolo di 0,5 µg/kg.

Le raccomandazioni sul dosaggio si applicano anche nel corso di bypass cardiopolmonare ipotermico (vedere paragrafo 5.2).

Farmaci concomitanti

Alle dosi raccomandate sopra, remifentanil riduce significativamente la quantità di farmaco ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto isoflurano e propofol devono essere somministrati come raccomandato precedentemente al fine di evitare un aumento di effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) del remifentanil. Non sono disponibili dati relativi alle raccomandazioni sul dosaggio per l'uso simultaneo di altri ipnotici con

remifentanil (vedere nella sezione precedente: Somministrazione attraverso infusione controllata manualmente (MCI), Farmaci concomitanti).

Linee guida per il trattamento del paziente nel periodo post-operatorio
Prosecuzione di remifentanil nel post-operatorio a scopo analgesico prima dell'estubazione

Si raccomanda che l'infusione di remifentanil sia mantenuta allo stesso livello della fase finale intra-operatoria durante il trasferimento dei pazienti nell'area per la degenza post-operatoria. Al suo arrivo in quest'area, il livello di analgesia e sedazione del paziente deve essere strettamente monitorato e la velocità di infusione di remifentanil deve essere regolata in base alle esigenze individuali del paziente (per ulteriori informazioni sulla gestione dei pazienti in terapia intensiva si veda la sezione 4.2.3).

Scelta di analgesici alternativi prima della sospensione di remifentanil

A causa della cessazione molto rapida dell'azione di remifentanil, nessun residuo di attività oppioide sarà presente durante i 5 - 10 minuti dopo l'interruzione. Prima di interrompere remifentanil, ai pazienti devono essere fornite alternative analgesiche e agenti sedativi in un lasso di tempo sufficiente per consentire in anticipo che gli effetti terapeutici di questi farmaci possano manifestarsi. Si raccomanda pertanto che la scelta dell'agente(i), la dose ed il tempo di somministrazione siano programmate prima di staccare il paziente dalla ventilazione.

Linee guida per l'interruzione del remifentanil

A causa della cessazione molto rapida dell'azione di remifentanil, ipertensione, brividi e dolore sono stati riportati in pazienti cardiopatici subito dopo l'interruzione del remifentanil (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio che questi si verifichino, deve essere stabilita una analgesia alternativa e adeguata (come descritto precedentemente) prima che l'infusione di remifentanil sia interrotta. La velocità di infusione deve essere ridotta con diminuzioni del 25%, ad intervalli di almeno 10 minuti fino a quando l'infusione viene interrotta. Durante il periodo di distacco dal respiratore, l'infusione di remifentanil non deve essere aumentata ed è possibile una titolazione solo in diminuzione, supportata da analgesici alternativi secondo necessita. Cambiamenti emodinamici, quali l'ipertensione e tachicardia devono essere trattati con agenti alternativi a seconda dei casi.

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 benefici di fornire adeguata analgesia post-operatoria deve sempre essere valutato rispetto al potenziale rischio di depressione respiratoria causata da questi agenti.

Somministrazione tramite infusione Target-Controlled

Induzione e mantenimento dell'anestesia

Remifentanil TCI deve essere impiegato in associazione con un agente ipnotico somministrato per via endovenosa o per inalazione durante l'induzione e il

mantenimento dell'anestesia nei pazienti adulti ventilati (vedere tabella 4 *Linee guida sui dosaggi per anestesia cardiaca* nella sezione 4.2.2).

In associazione con questi agenti, si ottiene in genere una adeguata analgesia per gli interventi in cardiocirurgia con concentrazioni ematiche target di remifentanil pari ai livelli superiori del range 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 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 di remifentanil (ipotensione e bradicardia) (vedere tabella 4 *Linee guida sui dosaggi in Anestesia in cardiocirurgia*).

Per informazioni sulle concentrazioni ematiche di remifentanil ottenute con infusione controllata manualmente vedere la tabella 2, *Concentrazioni ematiche di remifentanil (ng/ml) stimate utilizzando il Modello Minto (1997)* nella sezione 4.2.1.1.

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

Alla fine dell'intervento quando l'infusione TCI è 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 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 *Linee guida per l'interruzione di remifentanil* nella sezione 4.2.1.1).

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

4.2.3 Terapia Intensiva

4.2.3.1 Adulti

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 da studi clinici controllati di durata fino a tre giorni, condotti su pazienti in terapia intensiva. Poiché non sono stati condotti studi su questi pazienti di durata superiore ai 3 giorni, non ci sono evidenze di sicurezza ed efficacia per trattamenti più lunghi. Pertanto deve essere evitato l'uso di remifentanil per un trattamento della durata superiore a 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.

Negli adulti, la somministrazione di remifentanil deve iniziare con l'infusione di una dose che va da 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/ora) a 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/ora). La dose da infondere deve essere titolata con incrementi di 0,025 µg/kg/min

(1,5 µg/kg/ora) per raggiungere il livello desiderato di sedazione e analgesia. Deve passare un periodo di almeno 5 minuti tra un incremento della dose ed il successivo per effettuare aggiustamenti di dosaggio. Il livello di sedazione e analgesia deve essere attentamente monitorato e regolarmente rivalutato e la dose di remifentanil da infondere va modificata di conseguenza. Se la dose da infondere raggiunge i 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/ora) e non è raggiunto il livello richiesto di 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 una ulteriore analgesia, possono essere eseguiti ulteriori aumenti delle dosi infusionali di remifentanil con incrementi di 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/ora). La tabella seguente riassume le dosi iniziali da infondere e l'intervallo della dose tipica per ottenere l'analgesia nei singoli pazienti:

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

INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL µg/kg/min (µg/kg/ora)	
Dose iniziale	Range
0,1 (6) - 0,15 (9)	0,006 (0,38) - 0,74 (44,4)

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:

Tabella 6: Dose iniziale raccomandata degli agenti sedativi, se richiesti

Agenti sedativi	Bolo (mg/kg)	Velocità d'infusione (mg/kg/ora)
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 dose da infondere in corso 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 raccomandato che venga mantenuta una dose infusionale di remifentanil di almeno 0,1 µg/kg/min (6 µg/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% - 50% prima di, o in risposta a, richieste ulteriori di analgesia. Per fornire ulteriore analgesia durante procedure di stimolazione è

stata infusa una dose media di 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/ora), con un massimo di 0,74 µg/kg/min (44,4 µg/kg/ora).

Induzione di analgesia alternativa prima dell'interruzione di remifentanil

A causa della durata assai breve dell'azione di remifentanil, non rimane alcuna attività oppioide residua entro 5 - 10 minuti dopo la 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 in anticipo e con tempi sufficienti per consentire che gli effetti terapeutici di questi agenti si stabiliscano e per prevenire l'iperalgisia e modifiche emodinamiche associate. Si raccomanda che la scelta del farmaco, o dei farmaci, la dose e il tempo di somministrazione siano stabiliti prima dell'interruzione di remifentanil.

Le opzioni per l'analgesia includono trattamenti ad azione prolungata, endovenosi o analgesia locale, controllati da un infermiere o dal paziente. Tali tecniche devono essere sempre titolate in base alle esigenze del singolo paziente.

Durante una somministrazione prolungata di oppioidi µ-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 raccomandato che la velocità di infusione di remifentanil sia titolata in parti di 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/ora) in un periodo fino ad 1 ora prima dell'estubazione.

A seguito dell'estubazione, la dose da infondere 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.

Alla 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 una analgesia alternativa. Il beneficio di fornire una adeguata analgesia deve essere sempre rapportato al potenziale rischio di depressione respiratoria con tali agenti.

4.2.3.2 Pazienti pediatrici in terapia intensiva

L'uso di remifentanil in pazienti pediatrici in terapia intensiva non può essere raccomandato in quanto non vi sono dati disponibili in questa popolazione di pazienti.

4.2.3.3 Pazienti con insufficienza renale in terapia intensiva

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 (vedi paragrafo 5.2).

4.2.4 Gruppi speciali di pazienti

4.2.4.1 Anziani (oltre i 65 anni di età)

Anestesia generale

Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di remifentanil in questo gruppo di pazienti.

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; ciò in quanto in questi pazienti è stato osservato un incremento della sensibilità agli effetti farmacodinamici 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 e 4 ng/ml, con successiva titolazione in base alla risposta.

Anestesia in cardiocirurgia

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

Terapia intensiva

Non è richiesta alcuna riduzione della dose iniziale (vedere sezione precedente *Terapia Intensiva*).

4.2.4.2 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/m² e in pazienti di sesso maschile con indice di massa corporea (BMI) superiore a 40 kg/m². Per evitare il sovradosaggio in questi pazienti, remifentanil somministrato tramite TCI, deve essere titolato con cautela in funzione della risposta individuale.

4.2.4.3 Pazienti con 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; tuttavia questi pazienti mostrano una clearance ridotta del metabolita dell'acido carbossilico.

4.2.4.4 Pazienti con insufficienza epatica

Nessun aggiustamento della dose iniziale rispetto a quello utilizzato in adulti sani è necessario, in quanto il profilo farmacocinetico di remifentanil è immutato in questa popolazione di pazienti. 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.

4.2.4.5 Neurochirurgia

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

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

Anestesia in cardiocirurgia

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

4.2.5 Linee guida per la velocità di infusione di remifentanil somministrato con infusione a controllo manuale

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

Velocità di infusione del farmaco (µg/kg/min)	Velocità di infusione (ml/kg/ora) per soluzioni con concentrazione di			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Non raccomandato
0,025	0,075	0,06	0,03	Non raccomandato
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) in soluzione 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) in soluzione 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) in soluzione 50 µg/ml

Velocità di infusione (µg/kg/min)	Peso del paziente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0

1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri analoghi del fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Remifentanil deve essere somministrato 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 potenti 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 non è stato studiato oltre i tre giorni e non vi sono prove di sicurezza e di efficacia per un periodo di trattamento più lungo. Pertanto un utilizzo più protratto non è raccomandato nei pazienti in terapia intensiva.

Cessazione rapida dell'azione

A causa della breve durata di azione di remifentanil, entro 5 - 10 minuti dall'interruzione della sua somministrazione i pazienti possono riprendersi rapidamente dall'anestesia e non è più presente alcuna attività oppioide residua. Durante la somministrazione di remifentanil come oppioide µ-agonista

deve essere prestata attenzione per il potenziale sviluppo della tolleranza e iperalgesia.

Perciò prima dell'interruzione della somministrazione di remifentanil, ai pazienti devono essere somministrati analgesici alternativi e farmaci sedativi in un tempo sufficientemente in anticipo perché si stabiliscano gli effetti terapeutici e per prevenire l'iperalgesia e modifiche emodinamiche associate.

Per quei pazienti che vengono sottoposti ad intervento chirurgico in cui il dolore post-operatorio è previsto, gli analgesici devono essere somministrati prima dell'interruzione della somministrazione di remifentanil. Deve essere consentito un tempo sufficiente per raggiungere il massimo effetto degli analgesici a più lunga durata d'azione.

La scelta dell'analgesico deve essere adattata al tipo di intervento chirurgico 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 che seguono l'interruzione del trattamento con remifentanil che includono tachicardia, ipertensione e agitazione sono stati segnalati raramente dopo una brusca sospensione, in particolare dopo una prolungata somministrazione per più di 3 giorni. Quando ciò è stato riferito, la reintroduzione e la diminuzione del dosaggio di infusione ha arrecato giovamento. L'impiego di Remifentanil Kabi nella ventilazione meccanica in pazienti in terapia intensiva non è raccomandato per una durata di trattamento superiore ai 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 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 incluso il supporto ventilatorio. 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 μ -antagonista, tuttavia questo può antagonizzare l'effetto analgesico del remifentanil od attenuarlo.

Prevenzione e trattamento della depressione respiratoria

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. Particolare attenzione dovrebbe essere posta in pazienti con ridotta funzionalità polmonare e con grave insufficienza epatica. Questi pazienti possono essere leggermente più sensibili agli effetti depressivi respiratori di remifentanil. Questi pazienti devono essere strettamente monitorati e la dose di remifentanil titolata al bisogno del singolo paziente.

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, in presenza di fattori confondenti (ad esempio la somministrazione accidentale di dosi in bolo (vedi sezione seguente) e la somministrazione concomitante di più oppioidi a più lunga durata d'azione), è stata riportata depressione respiratoria che si verifica sino a 50 minuti dopo l'interruzione dell'infusione. Tuttavia, dato che numerosi fattori possono influenzare il recupero post-operatorio, è importante assicurarsi che il paziente sia pienamente cosciente ed abbia raggiunto una adeguata ventilazione spontanea prima di lasciare l'area operatoria.

Effetti cardiovascolari

Il rischio di effetti cardiovascolari, quali ipotensione e bradicardia che possono essere la causa di asistolia e arresto cardiaco (vedere paragrafi 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 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 e bambini

Sono disponibili dati limitati sull'impiego nei neonati/bambini al di sotto di 1 anno di età (vedere i paragrafi 4.2.1.3 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 deprimente il SNC, somministrati in concomitanza, non sono ridotte, i pazienti possono andare incontro ad un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati associati a tali farmaci. Informazioni di interazioni con altri farmaci oppioidi in relazione alla anestesia sono molto limitate.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Non è noto se remifentanil venga escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché gli analoghi del fentanil vengono escreti nel latte materno e sostanze correlate al remifentanil sono state trovate nel latte di ratto dopo una somministrazione di remifentanil, le donne che allattano al seno devono essere informate di interrompere l'allattamento 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 taglio cesareo. E' noto che remifentanil attraversa la barriera placentare e gli analoghi del fentanil possono causare depressione respiratoria nel bambino.

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

Remifentanil ha grande influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se prevista una dimissione immediata dopo l'applicazione del remifentanil, a seguito di trattamento con agenti anestetici, i pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o utilizzare macchinari. 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 comunemente associati con l'impiego di remifentanil sono una diretta conseguenza dell'azione farmacologica agonista μ -oppiode.

Le seguenti terminologie sono state utilizzate al fine di classificare l'insorgenza di effetti indesiderati:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non noto(non può essere stimato dai dati disponibili)	

L'incidenza è elencata di seguito all'interno di ciascun sistema d'organo:

Disturbi del sistema immunitario

- Raro: reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi, sono state evidenziate in pazienti trattati con remifentanil somministrato con uno o più agenti anestetici

Disturbi psichiatrici

- Non noto: dipendenza

Patologie del sistema nervoso

- Molto comune: rigidità muscolo-scheletrica
- Raro: sedazione (durante il recupero dall'anestesia generale)
- Non noto: convulsioni

Patologie cardiache

- Comune: bradicardia
- Raro: asistolia/arresto cardiaco, generalmente preceduto da bradicardia, in pazienti trattati con remifentanil somministrato con altri agenti anestetici
- Non noto: blocco atrioventricolare

Patologie vascolari

- Molto comune: ipotensione
- Comune: ipertensione 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 noto: tolleranza al farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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 una 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 endovenosa di un antagonista degli oppioidi come naloxone può essere dato come antidoto specifico in aggiunta al supporto ventilatorio per gestire la grave depressione respiratoria. 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: anestetici oppioidi

ATC: N01AH06

Remifentanil è un agonista selettivo μ -oppioide caratterizzato da una rapida insorgenza e da una durata d'azione molto breve. L'attività μ -oppioide di remifentanil è antagonizzata dagli antagonisti dei narcotici, come il naloxone. Determinazioni del livello di istamina in pazienti e volontari sani non hanno posto in evidenza elevazione dei livelli di istamina a seguito della somministrazione di remifentanil in dosi fino a 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ somministrate in bolo.

Neonati/bambini (al di sotto di 1 anno):

In uno studio in aperto, multicentrico randomizzato (proporzione 2:1 remifentanil:alotano), a gruppi paralleli, condotto su 60 infantie neonati di età inferiore o uguale alle 8 settimane (in media 5,5 settimane), con uno stato fisico ASA di I-II che eranosottoposti a piloromiotomia, l'efficacia e la sicurezza di remifentanil (sommministrato in infusione continua iniziale di 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ più dosi aggiuntive o con modifica della velocità di infusione a seconda delle

necessità) sono state confrontate con alotano (somministrato allo 0,4% con incrementi aggiuntivi a seconda delle necessità). Il mantenimento dell'anestesia è stato raggiunto con una somministrazione aggiuntiva di un 70% di protossido d'azoto (N₂O) più il 30% di ossigeno. I tempi di risveglio sono risultati superiori nel gruppo trattato con remifentanil rispetto al gruppo trattato con alotano (non significativo).

Utilizzo dell'anestesia endovenosa totale (TIVA) nei bambini dai 6 mesi ai 16 anni:

TIVA con remifentanil in chirurgia pediatrica è stata confrontata con l'anestesia per via inalatoria in tre studi clinici, in aperto, randomizzati. I risultati sono riassunti nella tabella seguente.

In	Operazione chirurgica	Età (a), (N)	Condizione dello studio (mantenimento)	Estubazione (min) (media (SD))
	Chirurgia del basso addome/urologica	0,5 - 16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125 - 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
			Anestesia inalatoria: sevoflurano (1,0 - 1,5 MAC) e remifentanil (0,125 - 1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
	Chirurgia ORL	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 di N ₂ O	9,4 (2,9) Non significativa
	Chirurgia generale o ORL	2 - 12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 - 0,5 µg/kg/min) + propofol (100 - 200 µg/kg/min)	Tempi di estubazione confrontabili (basati su dati limitati)
			Anestesia per inalazione: sevoflurano (1 - 1,5 MAC) + miscela di N ₂ O	

uno studio di chirurgia del basso addome/urologica confrontando remifentanil/propofol con remifentanil/sevoflurano, l'ipotensione si è manifestata significativamente più spesso con remifentanil/sevoflurano e la bradicardia si è manifestata significativamente più spesso con remifentanil/propofol. In uno studio di chirurgia ORL confrontando remifentanil/propofol con desflurano/protossido d'azoto, una tachicardia significativamente maggiore è stata osservata nei soggetti che avevano ricevuto desflurano/protossido d'azoto rispetto a quelli che avevano ricevuto remifentanil/propofol e rispetto ai valori basali,

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita efficace di remifentanil, a seguito della somministrazione di dosi raccomandate, varia da 3 a 10 minuti.

In giovani adulti sani 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 nel ritmo 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 ematiche non specifiche e tissutali.

Il metabolismo di remifentanil dà luogo alla formazione essenzialmente di un metabolita carbossilico acido inattivo (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. Circa il 95% di remifentanil come metabolita acido carbossilico viene ritrovato nelle urine dei pazienti con funzione renale normale.

Remifentanil non è un substrato delle colinesterasi plasmatiche.

Passaggio attraverso la placenta e nel latte

Nella sperimentazione clinica sull'uomo, la media delle concentrazioni di remifentanil nelle madri era circa il doppio di quelle viste nel feto. In alcuni casi, tuttavia, le concentrazioni del feto sono state simili a quelle della madre.

Il rapporto artero/venoso ombelicale delle concentrazioni di remifentanil era circa del 30%, suggerendo la presenza di metabolismo di remifentanil nel neonato. Remifentanil e il suo metabolita vengono ritrovati anche nel latte di ratti che allattano.

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

Il grado di funzionalità renale non influisce sulla ripresa rapida dalla sedazione e dalla analgesia dovute a remifentanil.

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 (steady-state). I dati clinici disponibili dimostrano che tale 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. Fino ad ora non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e 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 acido carbossilico viene estratto durante l'emodialisi da 25 - 35%. Nei pazienti con anuria l'emivita del metabolita carbossilico è aumentata a 30 ore.

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.

Pazienti pediatrici

La clearance media e lo stato stazionario del volume di distribuzione di remifentanil risultano aumentati nei bambini più piccoli e diminuiscono ai valori dei giovani adulti sani fino a 17 anni di età. L'emivita di eliminazione di remifentanil nei neonati non è significativamente diversa da quella riscontrata in giovani adulti sani. Le variazioni dell'effetto analgesico a seguito di variazioni del tasso di infusione di remifentanil devono essere rapide e simili a quelle riscontrate in giovani adulti sani. 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 (EC_{50}) 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 alcuni altri analoghi del fentanil, porta ad un aumento nella durata del potenziale d'azione (APD) nelle fibre di Purkinje isolate di cane. Non ci sono stati effetti a concentrazioni pari a 0,1 micromolare (38 ng/ml). Sono stati osservati effetti a una concentrazione pari a 1 micromolare (377 ng/ml), e sono stati statisticamente significativi a concentrazioni pari ai 10 micromolare (3770 ng/ml). Queste concentrazioni sono 12 volte e 119 volte, rispettivamente, le concentrazioni libere più elevate probabili (o 3 volte e 36 - volte rispettivamente, le più elevate concentrazioni probabili nel sangue intero) dopo somministrazione della massima dose terapeutica raccomandata.

Tossicità acuta

Sono stati osservati segni attesi di intossicazione da μ -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 dalla sospensione della somministrazione di remifentanil.

Tossicità cronica

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 dagli 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 Kabi, queste osservazioni sperimentali sono prive di rilevanza clinica per la somministrazione endovenosa di Remifentanil Kabi.

Studi sulla tossicità riproduttiva

Studi di trasferimento placentare eseguiti su ratti e conigli hanno dimostrato che i cuccioli sono esposti al remifentanil e/o ai suoi metaboliti durante la crescita e lo sviluppo. Remifentanil e i relativi metaboliti si ritrovano nel latte di ratti che allattano.

Remifentanil ha dimostrato di ridurre la fertilità in ratti maschi quando somministrato quotidianamente per mezzo di iniezione endovenosa per almeno 70 giorni alla dose di 0,5 mg/kg, o circa 250 volte la massima dose raccomandata umana in bolo di 2 microgrammi/kg. La fertilità di ratti di sesso femminile non è stata influenzata a dosi fino a 1 mg/kg quando somministrato per almeno 15 giorni prima dell'accoppiamento. Non sono stati osservati con remifentanil effetti teratogeni a dosi fino a 5 mg/kg nel ratto e 0,8 mg/kg nei conigli. La somministrazione di remifentanil a ratti durante la gestazione e l'allattamento avanzati a dosi fino a 5 mg/kg IV non ha avuto alcun effetto significativo sulla sopravvivenza, lo sviluppo, la funzione riproduttiva 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.

Cancerogenesi

Non sono stati condotti con remifentanil studi a lungo termine di cancerogenesi.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

Non deve essere miscelato con soluzione di Ringer lattato o Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile. Remifentanil Kabi non deve essere miscelato con propofol nella medesima soluzione endovenosa. Per la compatibilità, quando somministrato i.v. per mezzo di catetere, vedere la sezione 6.6.

La somministrazione di Remifentanil Kabi nella stessa linea di infusione endovenosa con sangue/siero/plasma non è raccomandata in quanto esterasi non specifiche presenti nel sangue possono portare a prodotti di idrolisi del remifentanil ovvero al suo metabolita inattivo.

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

6.3 Periodo di validità

Confezione per la vendita:

Remifentanil Kabi 1 mg: 2 anni

Remifentanil Kabi 2 mg: 2 anni

Remifentanil Kabi 5 mg: 2 anni

Dopo ricostituzione/diluzione:

La stabilità chimico-fisica in condizioni di utilizzo è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di stoccaggio e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non sono superiori a 24 ore con temperature comprese tra 2° e 8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Condizione per la conservazione del medicinale ricostituito/diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Remifentanil Kabi 1 mg: flaconcino da 4 ml di vetro incolore di tipo I con tappo di gomma bromobutilica e cappuccio

Remifentanil Kabi 2 mg: flaconcino da 6 ml di vetro incolore di tipo I con tappo di gomma bromobutilica e cappuccio

Remifentanil Kabi 5 mg: flaconcino da 10 ml di vetro incolore di tipo I con tappo di gomma bromobutilica e cappuccio

Confezioni: 1 o 5 flaconcini per confezione

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione:

Remifentanil Kabi deve essere preparato per uso endovenoso con l'aggiunta del volume adeguato (come indicato nella tabella qui di seguito) di una delle sotto elencate diluizioni per avere una soluzione ricostituita con una concentrazione di circa 1 mg/ml di remifentanil.

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

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

Ulteriori diluizioni:

Dopo la ricostituzione, Remifentanil Kabi 1 mg/2 mg/5 mg non deve essere somministrato senza ulteriore diluizione a concentrazioni da 20 a 250 µg/ml (50 µg/ml è la diluizione raccomandata per gli adulti e da 20 a 25 µg/ml per pazienti pediatrici di 1 anno e più) con uno dei seguenti liquidi endovenosi elencati qui di seguito.

Per target controlled infusion (TCI) la quantità raccomandata di diluizione di Remifentanil Kabi è da 20 a 50 µg/ml.

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

Uno dei liquidi infusionali di seguito elencati deve essere usato per la diluizione:

- Acqua per preparazioni iniettabili
- Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile
- Glucosio 50 mg/ml (5%) e Cloruro di Sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile
- Cloruro di Sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile

- Cloruro di Sodio 4,5 mg/ml (0,45%) soluzione iniettabile

I seguenti liquidi infusionali possono essere utilizzati anche quando somministrati in un catetere endovenoso in funzione:

- Ringer Lattato iniettabile
- Ringer Lattato e glucosio 50 mg/ml soluzione iniettabile.

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

Nessun altro diluente deve essere usato.

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

Idealmente, l'infusione endovenosa di remifentanil deve essere preparata al momento della somministrazione (vedere paragrafo 6.3).

Il contenuto del flaconcino è solo per uso singolo. Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41

37063 Isola della Scala Verona

8. Numero (i) dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

040988014 - 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in vetro da 4 ml

040988026 - 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini in vetro da 4 ml

040988038 - 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in vetro da 6 ml

040988040 - 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini in vetro da 6 ml

040988053 - 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in vetro da 10 ml

040988065 - 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini in vetro da 10 ml

9. Data della Prima Autorizzazione/Rinnovo dell'Autorizzazione

21 giugno 2011/30 Luglio 2014

10 Data di Revisione del Testo

Determinazione AIFA del...