

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

Remifentanil Pfizer 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Remifentanil Pfizer 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

1 flaconcino contiene 1 mg di remifentanil (come remifentanil cloridrato).

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

1 flaconcino contiene 2 mg di remifentanil (come remifentanil cloridrato).

Remifentanil Pfizer 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 di remifentanil (come cloridrato), se preparata come raccomandato (vedere paragrafo 6.6)

Eccipiente con effetto noto: sodio 1,15 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti consultare il paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

Pasta o massa di polvere liofilizzata da bianca a quasi gialla.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Remifentanil Pfizer è indicato per la produzione di analgesia in pazienti di età maggiore o uguale a 18 anni in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Remifentanil Pfizer deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per l'assistenza e il monitoraggio della funzionalità respiratoria e cardiovascolare con personale altamente qualificato nell'impiego di farmaci anestetici e nell'individuazione e nel trattamento degli eventi avversi attesi in seguito alla somministrazione di oppioidi potenti, inclusa la rianimazione respiratoria e cardiaca. Tale formazione deve includere la capacità 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 per IV a rapido deflusso o per mezzo di un set infusionale per IV dedicato. Tale set infusionale deve essere connesso, o posto vicino, ad una cannula venosa per ridurre il potenziale spazio morto (vedere paragrafo 6.6 per ulteriori informazioni, incluse le tabelle per la titolazione delle dosi infusionali per peso

corporeo per la titolazione di remifentanil secondo le necessità anestetiche del paziente). Si deve prestare attenzione al fine di evitare l'ostruzione o il distacco del set infusionale e di rimuovere in modo adeguato il residuo di remifentanil presente nel set infusionale dopo l'uso (vedere paragrafo 4.4). Le linee/sistema di infusione endovenosa devono essere staccati al termine dell'infusione per evitare la somministrazione accidentale del medicinale.

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

Bisogna evitare che il gocciolatore per infusione si intasi o venga strappato, e deve essere sciacquato sufficientemente per rimuovere ogni residuo di Remifentanil Pfizer al termine del trattamento (vedere anche paragrafo 4.4).

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

### Diluizione

Remifentanil deve essere somministrato senza ulteriore diluizione dopo ricostituzione della polvere liofilizzata. Vedere paragrafo 6.3 per le condizioni di conservazione e il paragrafo 6.6 per le raccomandazioni dei diluenti e istruzioni sulla ricostituzione/diluizione del prodotto prima della somministrazione.

Per infusioni a controllo manuale Remifentanil Pfizer 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 e oltre).

Per le infusioni TCI la diluizione raccomandata di Remifentanil Pfizer varia da 20 a 50 microgrammi /ml.

### Anestesia Generale

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

#### Adulti

#### Somministrazione tramite infusione a controllo manuale (MCI)

#### LINEE GUIDA DI DOSAGGIO PER GLI ADULTI

	REMIFENTANIL PFIZER INIEZIONE IN BOLO (microgrammi /kg)	REMIFENTANIL PFIZER INFUSIONE CONTINUA (microgrammi//kg/min)	
		Velocità iniziale	Intervallo
	1 (entro almeno 30 secondi)	0,5 a 1	–
	Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati		
• Ossido di azoto (66 %)	da 0,5 a 1	0,4	da 0,1 a 2
• Isoflurano (dose iniziale 0,5 MAC)	da 0,5 a 1	0,25	da 0,05 a 2
• Propofol (dose iniziale 100 microgrammi /kg/min)	da 0,5 a 1	0,25	da 0,05 a 2

Quando iniettato in bolo all'induzione Remifentanil Pfizer 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, isoflurano e propofol devono essere somministrati come sopra raccomandato al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil.

Non sono disponibili informazioni sulle raccomandazioni dei dosaggi per l'uso simultaneo con altri ipnotici di remifentanil a parte quelli elencati nella tabella.

### **Induzione dell'anestesia**

Per l'induzione dell'anestesia Remifentanil Pfizer deve essere somministrato con una dose standard di un agente ipnotico, quale propofol, tiopentale, o isoflurano. La somministrazione di Remifentanil Pfizer successivamente all'agente ipnotico riduce l'incidenza di rigidità muscolare. Remifentanil Pfizer può essere somministrato ad una velocità di infusione compresa tra 0,5 e 1 microgrammo /kg/min, con o senza l'iniezione di un bolo iniziale di 1 microgrammo /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 Pfizer deve essere diminuita, a seconda della tecnica anestetica impiegata, come indicato nella tabella in alto. A causa della rapida insorgenza e della breve durata dell'azione di remifentanil, la velocità di somministrazione durante l'anestesia può essere gradualmente aggiustata 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 della risposta al  $\mu$ -oppioide. A seguito di un'anestesia leggera possono essere somministrate iniezioni in bolo supplementari ogni 2-5 minuti.

### **Anestesia in pazienti con ventilazione spontanea**

E' probabile che durante l'anestesia in pazienti con ventilazione spontanea si possa verificare depressione respiratoria. E' necessario prestare particolare attenzione agli effetti respiratori eventualmente associati alla rigidità muscolare. È necessario prestare particolare attenzione nell'adattare la dose alle necessità del paziente e può essere richiesta la ventilazione assistita. Devono essere disponibili attrezzature adeguate per monitorare la quantità di remifentanil somministrata. E' essenziale che la struttura sia equipaggiata al massimo per gestire tutti i gradi di depressione respiratoria (deve essere disponibile l'apparecchiatura per l'intubazione) e/o la rigidità muscolare (per maggiori informazioni consultare il paragrafo 4.4).

La velocità di infusione iniziale raccomandata nell'analgesia supplementare in pazienti anestetizzati con ventilazione spontanea è di 0,04  $\mu$ g/kg/min con titolazione fino a raggiungimento dell'effetto. È stato studiato l'intervallo di dosi infusionali compreso tra 0,025 e 0,1  $\mu$ g/kg/min.

Non è raccomandata l'iniezione in bolo in pazienti anestetizzati con ventilazione spontanea.

Remifentanil non deve essere utilizzato come un analgesico nelle procedure in cui il paziente resta cosciente oppure non riceve alcun supporto alla ventilazione nel corso della procedura.

### **Medicazione concomitante**

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

Dosaggi dei seguenti agenti impiegati in anestesia: 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/proseguimento nell'immediato periodo post-operatorio**

Per la cessazione rapida dell'azione di remifentanil, non sarà più presente attività oppioide residua entro 5 - 10 minuti dall'interruzione della somministrazione. Per quei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo a dolore post-operatorio, è necessario somministrare degli analgesici prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Si deve lasciare 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 all'intervento chirurgico del paziente e al livello di assistenza post-operatoria.

Nel caso in cui l'analgésico a maggiore durata d'azione non abbia raggiunto l'effetto desiderato prima della fine dell'intervento chirurgico, la somministrazione di remifentanil può essere continuata per mantenere l'analgésia durante il periodo immediatamente post-operatorio, fino a che l'analgésico a più lunga durata d'azione non abbia raggiunto il suo massimo effetto.

Se la terapia con remifentanil viene continuata dopo il trattamento post-chirurgico, 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 appositamente qualificato nell'individuazione e nel trattamento degli effetti respiratori di oppioidi potenti.

Inoltre, si raccomanda che i pazienti siano attentamente monitorati nella fase post operatoria per il dolore, l'ipotensione e la bradicardia.

Informazioni aggiuntive sulla somministrazione nei pazienti in terapia intensiva con ventilazione meccanica sono riportate nel presente paragrafo.

Nei pazienti con ventilazione spontanea la velocità di infusione iniziale di remifentanil può essere ridotta a 0,1 microgrammi/kg/min e successivamente aumentata o diminuita ogni 5 minuti in quantità di 0,025 microgrammi/kg/min per bilanciare il grado di analgesia rispetto al grado di depressione respiratoria.

Nei pazienti con ventilazione spontanea non si raccomandano dosaggi in bolo per l'analgésia nel periodo post-operatorio.

### **Somministrazione per infusione tramite Target-Controlled Infusion (TCI)**

#### **Induzione e mantenimento dell'anestesia nei pazienti con ventilazione spontanea**

Remifentanil TCI deve essere usato in associazione a un agente ipnotico per via endovenosa o per via inalatoria durante l'induzione o il mantenimento dell'anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere la tabella in alto per l'infusione a controllo manuale). In associazione con questi agenti, si ottiene un'adeguata analgesia per l'induzione dell'anestesia e in generale la chirurgia è possibile con concentrazioni dei livelli ematici di remifentanil compresi tra 3 e 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 al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) del remifentanil (vedere la tabella in alto per l'infusione a controllo manuale).

La tabella che segue riporta la concentrazione ematica equivalente di remifentanil utilizzando una procedura TCI per le diverse velocità di infusione a controllo manuale allo stato stazionario (steady state):

Concentrazioni ematiche di Remifentanil (nanogrammi/ml) stimate con il modello di farmacocinetica di Minto (1997) in un paziente maschio di 70 kg, 170 cm, di 40 anni a diverse velocità di infusione a controllo manuale (microgrammi/kg/min) allo stato stazionario

<b>Velocità di infusione di Remifentanil (microgrammi /kg/min)</b>	<b>Concentrazioni ematiche di Remifentanil (nanogrammi/ml)</b>
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 disponendo di dati sufficienti, la somministrazione di remifentanil tramite TCI nell'anestesia con ventilazione spontanea non è raccomandata.

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

Al termine dell'intervento chirurgico quando l'infusione TCI viene interrotta oppure alla diminuzione della concentrazione target, la respirazione spontanea verosimilmente viene ripresa per concentrazioni di remifentanil comprese tra 1 e 2 nanogrammi/ml. Come per l'infusione con controllo manuale, deve essere ottenuta l'analgesia post-operatoria prima del termine della chirurgia tramite analgesici a lunga durata d'azione (vedere anche le linee guida per l'interruzione/continuazione nel periodo immediatamente dopo l'intervento chirurgico nella sezione precedente per il Controllo Manuale dell'Infusione).

Poiché i dati disponibili non sono sufficienti, non è raccomandata la somministrazione di Remifentanil Pfizer tramite TCI nella gestione dell'analgesia post-operatoria.

#### **Pazienti pediatrici (da 1 a 12 anni di età)**

La somministrazione contemporanea di remifentanil con un altro agente anestetico endovenoso per l'induzione dell'anestesia non è stata studiata in dettaglio e pertanto non è raccomandata.

Remifentanil in TCI non è stato studiato nella popolazione pediatrica pertanto non è raccomandato l'uso di remifentanil per l'induzione dell'anestesia tramite TCI in questi pazienti.

Quando iniettato in bolo, Remifentanil Pfizer deve essere somministrato durante un intervallo di 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 Pfizer, se non è stata somministrata contemporaneamente una dose in bolo.

Per la sola somministrazione di ossido di azoto (70%) con Remifentanil Pfizer la velocità di infusione per il mantenimento dell'anestesia deve essere compreso fra 0,4 e 3 microgrammi/kg/min. Sebbene non valutato

specificatamente, i dati nell'adulto suggeriscono che 0,4 microgrammi/kg/min siano un dosaggio iniziale appropriato.

I pazienti pediatrici devono essere monitorati e la dose deve essere gradualmente aggiustata fino alla profondità dell'analgesia appropriata per l'intervento chirurgico.

### **Mantenimento dell'anestesia**

Per il mantenimento dell'anestesia si raccomandano le seguenti dosi di remifentanil:

LINEE GUIDA PER IL DOSAGGIO DEI PAZIENTI PEDIATRICI (da 1 a 12 anni di età)

*AGENTE ANESTETICO CONCOMITANTE	INIEZIONE in BOLO di REMIFENTANIL PFIZER (microgrammi /kg)	INFUSIONE CONTINUA (microgrammi/kg/min)	
		Velocità di infusione iniziale	Intervallo
Alotano (dose iniziale 0,3 MAC)	1	0,25	da 0,05 a 1,3
Sevoflurano (dose iniziale 0,3 MAC)	1	0,25	da 0,05 a 0,9
Isoflurano (dose iniziale 0,5 MAC)	1	0,25	da 0,06 a 0,9

\*somministrato contemporaneamente a ossido di azoto/ossigeno in rapporto di 2:1

### **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 nella misura sopra raccomandata per evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) del remifentanil. Non sono disponibili dati sui dosaggi raccomandati per l'uso simultaneo di altri ipnotici con remifentanil (vedere paragrafo in alto: Somministrazione tramite infusione a controllo manuale (MCI), Medicazione concomitante).

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

*Individuazione di una analgesia alternativa da somministrare prima della interruzione di Remifentanil:*

A causa della rapida cessazione dell'azione di remifentanil, non sarà più presente alcuna attività residua entro 5-10 minuti dalla sua interruzione. 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'analgesico a più lunga durata d'azione possa raggiungere il suo effetto terapeutico. La scelta dell'analgesico(i), della dose e del momento della sua somministrazione deve essere programmata in anticipo ed essere individualmente appropriata al tipo di intervento chirurgico del paziente ed al livello di assistenza post-operatoria prevista (vedere 4-4).

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

C'è una limitata esperienza di studi clinici con remifentanil in neonati e bambini (età inferiore ad 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 in base delle differenze del 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 in Anestesia Totale Endovenosa (TIVA):**

C'è una limitata esperienza di studi clinici con remifentanil nel TIVA nei bambini di età inferiore a 1 anno (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, i dati clinici disponibili non sono sufficienti per formulare raccomandazioni posologiche.

## Speciali gruppi di pazienti

Per la raccomandazione del dosaggio in speciali gruppi di pazienti (anziani e obesi, pazienti con alterata funzionalità renale ed epatica, pazienti da sottoporre a neurochirurgia e pazienti ASA III/IV; vedere paragrafo in basso).

## Chirurgia Cardiaca

### Somministrazione tramite Infusione a Controllo Manuale

Per la raccomandazione sui dosaggi nei pazienti da sottoporre a chirurgia cardiaca vedere la tabella in basso.

#### LINEE GUIDA SUL DOSAGGIO NELL'ANESTESIA CARDIACA

INDICAZIONE	INIEZIONE IN BOLO di REMIFENTANIL PFIZER (microgrammi /kg)	INFUSIONE CONTINUA di REMIFENTANIL PFIZER (microgrammi /kg/min)	
		Velocità iniziale	Velocità di infusione standard
Intubazione	non raccomandata	1	–
Mantenimento dell'anestesia			
• Isoflurano (dosaggio iniziale 0,4 MAC)	da 0,5 a 1	1	da 0,003 a 4
• Propofol (dosaggio iniziale 50 microgrammi /kg/min)	da 0,5 a 1	1	da 0,01 a 4,3
Continuazione dell'anestesia post-operatoria, prima dell'estubazione	non raccomandato	1	da 0 a 1

### Induzione dell'anestesia

Dopo somministrazione dell'ipnotico per l'ottenimento della perdita della coscienza, Remifentanil Pfizer deve essere somministrato ad una velocità iniziale di infusione di 1 microgrammo /kg/min. Non è raccomandato l'impiego dell'iniezione in bolo di Remifentanil Pfizer nel corso dell'induzione nella chirurgia cardiaca. L'intubazione endotracheale non deve avvenire se non almeno 5 minuti dopo l'avvio dell'infusione.

### Periodo di mantenimento dell'anestesia

Successivamente all'intubazione endotracheale la velocità di infusione di Remifentanil Pfizer deve essere aggiustata in funzione dei fabbisogni del paziente. Se richiesti possono anche essere somministrati dosaggi aggiuntivi. I pazienti cardiaci ad alto rischio, come quelli che devono subire interventi chirurgici valvolari oppure con ridotta funzionalità ventricolare sinistra, devono essere trattati con una dose massima in bolo di 0,5 microgrammi/kg.

Queste raccomandazioni sul dosaggio sono valide anche nei bypass cardiopolmonari ipotermici (vedere paragrafo 5.2).

## **Medicamenti concomitanti**

Ai dosaggi sopra raccomandati, remifentanil riduce in maniera significativa la quantità di farmaco ipnotico necessaria per mantenere l'anestesia. Pertanto, l'isoflurano e il propofol devono essere somministrati come sopra raccomandato ciò al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) del remifentanil. Non sono disponibili dati sulla raccomandazione dei dosaggi per l'impiego concomitante degli altri ipnotici con il remifentanil (vedere paragrafo in alto: Somministrazione tramite infusione a controllo manuale, Medicamenti concomitanti).

### Linee guida nella fase postoperatoria del paziente

#### **Proseguimento post-operatorio di Remifentanil per fornire analgesia nel periodo precedente l'estubazione**

Si raccomanda di mantenere l'infusione di Remifentanil Pfizer a livello della dose finale intra-operatoria durante il trasferimento dei pazienti al reparto post-operatorio. Il livello di analgesia e di sedazione del paziente deve essere strettamente monitorato e la velocità di infusione di Remifentanil Pfizer deve essere adattato alle necessità individuali del paziente (vedere Terapia Intensiva in basso per ulteriori informazioni sul trattamento dei pazienti in terapia intensiva).

#### **Individuazione di una analgesia alternativa da somministrare prima della interruzione di Remifentanil Pfizer**

A causa della cessazione molto rapida dell'azione del remifentanil, non è più presente alcuna attività oppioide residua entro 5-10 minuti dall'interruzione della sua somministrazione. Prima di interrompere la somministrazione di Remifentanil Pfizer, 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 Pfizer**

A causa della rapida cessazione dell'azione di Remifentanil Pfizer, in pazienti cardiaci sono stati riportati ipertensione, brividi e dolore immediatamente dopo l'interruzione della somministrazione di Remifentanil (vedere il paragrafo 4-8). Per minimizzare il rischio di questa evenienza, deve essere stabilita una analgesia alternativa adeguata (come sopra riportato) prima che venga interrotta l'infusione di Remifentanil Pfizer. La velocità di infusione deve essere ridotta con decrementi del 25% ad intervalli di almeno 10 minuti fino alla interruzione dell'infusione.

Durante il distacco dal respiratore l'infusione di Remifentanil Pfizer non deve essere aumentata ed è possibile una titolazione solo in diminuzione, supportata da analgesici alternativi secondo necessità. Si raccomanda di trattare in maniera appropriata le variazioni emodinamiche quali ipertensione e tachicardia 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 questi agenti.**

#### **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 o inalatori durante l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere tabella sotto a *Chirurgia cardiaca/Somministrazione tramite infusione a controllo manuale /Linee guida sul dosaggio nell'anestesia cardiaca*). In associazione con questi agenti, si ottiene in genere una adeguata analgesia per gli interventi in

cardiochirurgia con concentrazioni ematiche target di remifentanil pari ai livelli superiori del range usato in chirurgia generale. A seguito dell'aggiustamento della dose 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 in maniera significativa la quantità di agente ipnotico richiesto per il mantenimento dell'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati come raccomandato sopra, al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) del remifentanil (vedere tabella sotto a *Chirurgia cardiaca/Somministrazione tramite infusione a controllo manuale*)/Linee guida sul dosaggio nell'anestesia cardiaca).

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 immediatamente post-operatorio**

Al termine 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 nanogrammi/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 d'azione (vedere sotto a *Chirurgia cardiaca/Somministrazione tramite controllo manuale dell'infusione /Linee guida per l'interruzione di Remifentanil Pfizer*).

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

### **Uso in terapia intensiva – Adulti**

Remifentanil Pfizer può essere usato per l'ottenimento dell'analgesia nei pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente. 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 i pazienti non sono stati studiati per oltre tre giorni, non vi è evidenza sulla sicurezza e sull'efficacia per periodi di tempo maggiori. Pertanto, deve essere evitato un trattamento della durata superiore a tre giorni.

Per la mancanza di dati, la somministrazione di remifentanil tramite TCI non è raccomandata nei pazienti in terapia intensiva.

Negli adulti, si raccomanda di somministrare Remifentanil Pfizer tramite l'infusione di una dose che va da 0,1 microgrammi/kg/min (6 microgrammi/kg/ora) a 0,15 microgrammi/kg/min (9 microgrammi/kg/ora). La dose da infondere deve essere aggiustata 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 gli aggiustamenti della dose. Il paziente deve essere regolarmente ricontrollato e la velocità di infusione di Remifentanil Pfizer va modificata di conseguenza. Se si raggiunge la velocità di infusione di 0,2 microgrammi/kg/min (12 microgrammi/kg/ora) e non si raggiunge il livello di sedazione richiesto, deve essere iniziata la somministrazione di un appropriato agente sedativo (vedi sotto).

La dose di sedativo deve essere aggiustata per ottenere il livello di sedazione desiderato. Se è richiesta una ulteriore analgesia, possono essere eseguiti ulteriori aumenti della velocità di infusione di Remifentanil Pfizer con incrementi di 0,025 microgrammi/kg/min (1,5 microgrammi/kg/ora).

La tabella seguente 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/ora)	
Velocità iniziale	Intervallo
Da 0,1 (6) a 0,15 (9)	Da 0,006 (0,36) a 0,74 (44,4)

In terapia intensiva devono essere evitate dosi in bolo di Remifentanil Pfizer.

L'uso di Remifentanil Pfizer 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:

Farmaci sedativi	Bolo (mg/kg)	Velocità di infusione (mg/kg/h)
Propofol	Fino a 0,5	0,5
Midazolam	Fino a 0,03	0,03

Per consentire l'aggiustamento posologico separato dei singoli agenti, gli agenti sedativi non devono essere somministrati in associazione.

#### **Analgesia aggiuntiva per pazienti ventilati sottoposti a procedure dolorose**

Può essere richiesto un aumento della velocità di infusione in corso di Remifentanil Pfizer per fornire una copertura analgesica aggiuntiva ai pazienti ventilati sottoposti a procedure di stimolazione e/o dolorose quali l'aspirazione endotracheale, la medicazione di ferite e la fisioterapia. Si raccomanda di mantenere una dose infusione di Remifentanil Pfizer di almeno 0,1 microgrammi/kg/min (6 microgrammi/kg/ora) per almeno 5 minuti prima dell'inizio della procedura di stimolazione. Possono essere apportate 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 anestesia durante procedure di stimolazione è stata infusa una dose media di 0,25 microgrammi/kg/min (15 microgrammi/kg/ora), con un massimo di 0,75 microgrammi/kg/min (44,4 microgrammi/kg/ora).

#### **Induzione di analgesia alternativa prima dell'interruzione di Remifentanil Pfizer**

A causa di una molto breve durata di 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 sufficientemente in anticipo per permettere l'instaurarsi degli effetti terapeutici per prevenire l'iperanalgesia e modifiche emodinamiche associate. Si raccomanda, pertanto, che la scelta degli/dell'agente/i, la dose e il tempo di somministrazione siano programmati prima di interrompere il remifentanil.

Le opzioni per l'analgesia da scegliere attentamente a seconda delle esigenze dei pazienti, includono analgesici ad azione prolungata o analgesici endovenosi o analgesici locali che possono essere controllati dai professionisti sanitari o dal paziente. Tali tecniche devono essere sempre titolate in base alle esigenze del singolo paziente.

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

#### **Linee guida per l'estubazione e l'interruzione di Remifentanil Pfizer**

Per assicurare una graduale uscita dal regime a base di remifentanil, è necessario che la dose da infondere di Remifentanil Pfizer sia aggiustata gradualmente a 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 un aggiustamento verso il basso, integrando con analgesici alternativi come richiesto.

Alla interruzione di Remifentanil Pfizer, 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.

Le tabelle 1-5 che seguono offrono delle linee guida sulla velocità di infusione di Remifentanil Pfizer nell'infusione a controllo manuale:

**Tabella 1: Velocità di infusione (ml/kg/h) di Remifentanil Pfizer**

Velocità di infusione del medicinale (microgrammi/kg/min)	Velocità di infusione (ml/kg/h) delle soluzioni con concentrazione			
	20 microgrammi/ml	25 microgrammi /ml	50 microgrammi /ml	250 microgrammi /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 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 2: Remifentanil Pfizer – Velocità di infusione (ml/h) di una soluzione da 20 microgrammi/ml**

Velocità di infusione (microgrammi/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 3: Remifentanil Pfizer – velocità di infusione (ml/h) di una soluzione da 25 microgrammi/ml**

Velocità di infusione (microgrammi/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 4: Remifentanil Pfizer – Velocità di infusione (ml/h) di una soluzione da 50 microgrammi/ml**

Velocità di infusione (microgrammi/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 5: Remifentanil Pfizer – Velocità di infusione (ml/h) di una soluzione da 250 microgrammi/ml**

Velocità di infusione (microgrammi/kg/min)	Patient weight (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 presenta l'equivalente concentrazione ematica di remifentanil impiegando la procedura TCI a diverse velocità di infusione con controllo manuale allo stato stazionario:

**Tabella 6: Concentrazioni ematiche di Remifentanil (nanogrammi/ml) stimate impiegando il modello farmacocinetico di Minto (1997) in un paziente maschio di 70 kg, 170 cm, 40 anni, a diverse velocità di infusione con controllo manuale (microgrammi /kg/min) allo Stato stazionario.**

Remifentanil Pfizer- Velocità di infusione (microgrammi /kg/min)	Remifentanil- concentrazione ematica (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

### **Terapia intensiva – Pazienti pediatrici**

La somministrazione di remifentanil in terapia intensiva in pediatria non può essere raccomandata non essendo disponibili dati in questa popolazione di pazienti.

### **Terapia intensiva - Paziente con danno renale**

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

### **Gruppi speciali di pazienti**

#### **Anziani (oltre i 65 anni di età)**

#### **Anestesia generale**

E' necessario prestare attenzione quando si somministra remifentanil in questa popolazione.

La dose iniziale di Remifentanil Pfizer, somministrata a pazienti di età superiore a 65 anni, deve essere la metà della dose raccomandata nell'adulto e dovrà essere in seguito aggiustata 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 al 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 del singolo paziente.

#### *Anestesia cardiaca*

Non è richiesta riduzione della dose iniziale.

#### *Terapia intensiva*

Non è richiesta riduzione della dose iniziale.

### **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, in quanto in tali 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 nanogrammi/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.

#### **Pazienti obesi**

Per l'infusione a controllo manuale si raccomanda che nei pazienti obesi il dosaggio di Remifentanil Pfizer 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>. Remifentanil somministrato tramite TCI deve essere titolato attentamente alle risposte individuali in questi pazienti per evitare sottodosaggio.

#### **Danno 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 in questi pazienti la clearance del metabolita acido carbossilico è ridotta.

#### **Pazienti con compromissione epatica**

Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale, rispetto a quella impiegata negli adulti sani, essendo il profilo farmacocinetico di remifentanil immutato in questa popolazione di pazienti. Tuttavia, pazienti con

grave compromissione 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 aggiustata secondo le necessità individuali del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Remifentanil Pfizer è controindicato in pazienti con ipersensibilità accertata verso remifentanil ed altri analoghi del fentanil o agli altri componenti della preparazione (vedere paragrafo 6.1).

Remifentanil Pfizer 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 oppioidi potenti, inclusa la rianimazione respiratoria e cardiaca. Tale qualifica deve comprendere il ripristino e il mantenimento della pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita.

I pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica non sono stati studiati oltre i tre giorni e non si dispone di dati certi sulla sicurezza ed efficacia per trattamenti di durata maggiore. Pertanto, non si raccomanda un trattamento di durata maggiore nei pazienti in terapia intensiva.

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

A causa della breve durata d'azione del remifentanil, i pazienti possono riprendersi rapidamente dall'anestesia e non è più presente alcuna attività oppioide residua entro 5-10 minuti dall'interruzione della somministrazione di remifentanil. Durante il trattamento con remifentanil, un agonista  $\mu$ -oppioide, deve essere prestata attenzione allo sviluppo di tolleranza e iperalgesia. Pertanto, prima di interrompere il remifentanil, i pazienti devono essere sottoposti a trattamento analgesico alternativo e ad agenti sedativi sufficientemente in anticipo al fine di permettere l'instaurarsi degli effetti terapeutici di questi farmaci e quindi di prevenire l'iperalgia e le concomitanti modifiche emodinamiche.

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 considerare il tempo necessario affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione possa dare il suo effetto terapeutico. La scelta dell'analgesico deve essere adattata al tipo di intervento 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.

#### **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 lavati con soluzioni infusionali o altri farmaci. Tale eventualità può essere evitata somministrando Remifentanil Pfizer in un set infusionale a rapido deflusso o per mezzo di un set infusionale dedicato che venga rimosso quando la somministrazione di Remifentanil Pfizer sia interrotta.

#### **Interruzione del trattamento**

I sintomi secondari all'interruzione del remifentanil inclusi tachicardia, l'ipertensione e l'agitazione, sono stati segnalati non frequentemente dopo interruzione brusca, in particolare dopo somministrazione prolungata maggiore di 3 giorni. Laddove segnalato, il ripristino e la graduale diminuzione dell'infusione sono risultati

benefici. L'impiego di Remifentanil Pfizer nei pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica non è raccomandato per periodi di tempo superiori ai 3 giorni.

### **Rigidità muscolare - prevenzione e trattamento**

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

Il trattamento della rigidità muscolare indotta da remifentanil deve avvenire con appropriate misure di supporto che comprendono il supporto della ventilazione, tenendo conto delle condizioni cliniche del paziente. 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 oppure attenuarlo.

### **Depressione respiratoria – misure preventive e trattamento**

Come per tutti i farmaci oppioidi ad elevata potenza, l'analgnesia 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 e con grave compromissione epatica devono essere seguiti con particolare cura. Questi pazienti possono essere più sensibili agli effetti depressivi sulla respirazione del remifentanil. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose del remifentanil titolata a seconda delle necessità 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 fentanil analoghi, remifentanil non ha mostrato di causare depressione respiratoria ricorrente anche dopo somministrazione prolungata. Tuttavia, in presenza di fattori forvianti (ad es. somministrazione accidentale di dosi in bolo (vedere il paragrafo in basso) e la somministrazione concomitante di oppioidi con durata d'azione maggiore), è stata segnalata una depressione respiratoria fino a 50 minuti dopo l'interruzione dell'infusione. 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**

L'ipotensione e la bradicardia possono essere causa di asistolia/arresto cardiaco (vedere paragrafi 4.5 e 4.8) e possono essere gestiti 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, ipotesici ed anziani, possono essere più sensibili agli effetti cardiovascolari del remifentanil.

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

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

### **Abuso di farmaco**

Come per altri oppioidi, remifentanil può produrre dipendenza.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ml.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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.

Relativamente all'anestesia, informazioni sulle interazioni con altri oppioidi 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 bloccanti i canali del calcio (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza. Remifentanil Pfizer può essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Non è noto se remifentanil sia escreto nel latte umano. Tuttavia, poichè 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 cesareo

I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare remifentanil durante il travaglio e il parto cesareo. È noto che remifentanil attraversa la barriera placentare e che gli analoghi del fentanil possono causare depressione respiratorio nel bambino.

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

Remifentanil Pfizer influenza in maniera significativa la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

Nel caso in cui si prevede una dimissione precoce dopo trattamento con remifentanil a seguito di procedure che utilizzano agenti anestetici, i pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli né di utilizzare macchinari. E' consigliabile che il paziente sia accompagnato al momento del ritorno a casa e che siano evitate bevande alcoliche. Il medico deve decidere quando queste attività possono essere riprese.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente associati con l'impiego di remifentanil costituiscono un'estensione diretta dell'attività agonista del  $\mu$ -oppioide. Per la classificazione della manifestazione degli effetti indesiderati è stata utilizzata la seguente terminologia:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

In basso si riporta l'incidenza entro ciascun sistema corporeo:

Disturbi del Sistema immunitario	Raro	reazioni di ipersensibilità inclusa l'anafilassi sono state segnalate in pazienti trattati con
----------------------------------	------	--

		remifentanil in concomitanza con uno o più agenti anestetici
Disturbi psichiatrici	Non noto	dipendenza
Patologie del Sistema nervoso	Molto comune	rigidità muscolare scheletrica
	Raro	sedazione (in fase di risveglio dopo anestesia generale)
	Non noto	convulsioni
Patologie cardiache	Comune	bradicardia
	Raro	asistolia/arresto cardiaco con precedente bradicardia in pazienti trattati con remifentanil in associazione con altri anestetici
	Non noto	blocco atrioventricolare
Patologie vascolari	Molto comune	ipotensione
	Comune	ipertensione che si manifesta nella fase 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 nella fase post operatoria
	Non comune	dolore post-operatorio
	Non noto	tolleranza al medicinale

#### 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 l'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 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 dieci minuti.

In caso di sovradosaggio o di sospetto sovradosaggio, adottare i seguenti provvedimenti: interrompere la somministrazione di Remifentanil Pfizer, mantenere la pervietà delle vie aeree, iniziare la ventilazione assistita o controllata con ossigeno e mantenere un'adeguata funzione cardiovascolare. Se alla depressione respiratoria si associa rigidità muscolare, 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 in aggiunta al supporto di respirazione assistita per trattare la depressione respiratoria grave. E' improbabile che la depressione respiratoria conseguente al sovradosaggio di Remifentanil Pfizer superi la durata di azione dell'oppioide-antagonista.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici oppioidi

Codice ATC: N01AH06

Remifentanil è un agonista  $\mu$ -oppiode selettivo caratterizzato da una rapida insorgenza e breve durata d'azione. L'attività  $\mu$ -oppiode del Remifentanil è antagonizzata dagli antagonisti 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 bolo in dosi fino a 30 microgrammi/Kg somministrate in bolo.

#### Neonati/bambini (età inferiore ad 1 anno):

In uno studio multicentrico randomizzato (rapporto di 2:1, remifentanil:alotano), in aperto, a gruppi paralleli, condotto su 60 bambini con età inferiore a 1 anno e neonati di età  $\leq 8$  settimane (in media 5,5 settimane), con uno stato fisico secondo la classificazione dell'ASA (*American Society of Anesthesiologists*) pari a I-II e che erano sottoposti a piloromiectomia, l'efficacia e la sicurezza di remifentanil (inizialmente somministrato come 0,4 microgrammi/kg/min in infusione continua più dosi supplementari o modifiche della velocità di infusione se necessario) sono state confrontate con alotano (somministrato allo 0,4% con dosi incrementali supplementari se necessario). Il mantenimento dell'anestesia è stato raggiunto con la somministrazione aggiuntiva di un 70% di protossido di azoto ( $N_2O$ ) più il 30% di ossigeno. I tempi del risveglio erano maggiori nel gruppo trattato con remifentanil rispetto al gruppo trattato con alotano (non significativo).

#### Uso in Anestesia Totale Endovenosa (TIVA) - bambini di età compresa tra 6 mesi e 16 anni.

Il TIVA con remifentanil in chirurgia pediatrica è stato confrontato con l'anestesia per inalazione in tre studi clinici randomizzati in aperto. I risultati sono riassunti nella tabella seguente.

Intervento chirurgico	Età (anni), (N)	Condizioni in studio (mantenimento)	Estubazione (min) (media (SD))
Chirurgia addominale inferiore/urologica	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125- 1,0 microgrammi/kg/min)	11,8 (4,2)
		Anestesia per inalazione: sevoflurano (1,0 – 1,5 MAC) e remifentanil (0,125 – 1,0 microgrammi/kg/min)	15,0 (5,6) (p < 0,05)
Chirurgia ORL	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 microgrammi/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 ORL	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 – 0,5 microgrammi/kg/min) + propofol (100 - 200 microgrammi/kg/min)	Tempi di estubazione confrontabili (basati su dati limitati)
		Anestesia per inalazione: sevoflurano (1 – 1,5 MAC) + miscela di N <sub>2</sub> O	

In uno studio di confronto fra remifentanil/propofol e remifentanil/sevoflurano nella chirurgia urologica/del basso addome, casi di ipotensione si sono verificati significativamente più spesso con remifentanil/sevoflurano, mentre la bradicardia si è verificata con frequenza significativamente maggiore con remifentanil/propofol. In uno studio di confronto fra remifentanil/propofol e desflurano/protossido d'azoto in chirurgia ORL, una frequenza cardiaca significativamente maggiore è stata osservata nei soggetti che avevano ricevuto desflurano/protossido d'azoto rispetto a remifentanil/propofol e rispetto ai valori basali.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita biologica efficace, a seguito della somministrazione di dosi raccomandate di remifentanil, 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 della velocità di infusione di 0,1 microgrammi/Kg/min, determina un innalzamento della concentrazione di remifentanil di 2,5 nanogrammi/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 di un metabolita carbossilico acido essenzialmente inattivo (1/4600th tanto potente quanto il remifentanil).

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. Il 95% circa di remifentanil come metabolita acido carbossilico si trova nelle urine di pazienti con funzione renale normale.

Remifentanil non è un substrato delle colinesterasi plasmatiche.

### Passaggio attraverso la placenta e nel latte materno

In uno studio clinico condotto nell'uomo, la concentrazione media di remifentanil nel sangue materno era il doppio circa di quello fetale. Tuttavia, in alcuni casi, le concentrazioni fetali erano simili a quelle materne. Il rapporto artero/venoso ombelicale delle concentrazioni di remifentanil era circa del 30%, suggerendo la presenza di metabolismo di remifentanil nel neonato. Materiale correlato al remifentanil viene trasferito al latte di ratti in allattamento.

### **Anestesia in cardiocirurgia**

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

### **Danno 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 danno renale anche dopo somministrazione fino a 3 giorni in terapia intensiva.

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

La clearance del metabolita carbossilico acido è ridotta in pazienti con danno renale. Nei pazienti in terapia intensiva con danno renale moderato/grave ci si può aspettare che la concentrazione del metabolita acido carbossilico raggiunga approssimativamente 100 volte il livello di remifentanil allo stato stazionario (steady-state). I dati clinici dimostrano che l'accumulo del metabolita non dà luogo a effetti  $\mu$ -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 profilo farmacocinetico dei metaboliti a seguito dell'infusione di remifentanil per una durata maggiore di tre giorni. Il metabolita carbossilico acido è estratto durante l'emodialisi per almeno il 25-35%. Nei pazienti anurici l'emivita del metabolita carbossilico aumenta a 30 ore.

### **Compromissione epatica**

Il profilo farmacocinetico di remifentanil non è modificato in pazienti con compromissione epatica grave, in attesa di trapianto o durante la fase anepatica di un intervento di trapianto di fegato.

I pazienti con compromissione 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 aggiustata in base 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 della velocità di infusione di remifentanil dovrebbero 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 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 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 paziente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità acuta

Sono stati osservati segni attesi di intossicazione  $\mu$ -oppioidi in topi, ratti e in 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 emorragie cerebrali indotte dall'ipossia, osservate nei cani, erano reversibili entro 14 giorni dall'interruzione del dosaggio di remifentanil.

#### 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 emorragie 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 Pfizer, queste osservazioni sperimentali sono prive di rilevanza clinica per la somministrazione endovenosa di Remifentanil Pfizer.

#### Studi sulla tossicità riproduttiva

Studi sul passaggio placentare condotti su ratti e conigli hanno evidenziato che i nuovi nati sono esposti al remifentanil e/o ai suoi metaboliti nella fase della crescita e sviluppo. Materiale correlato al Remifentanil viene trasferito nel latte di ratti in allattamento.

È stato dimostrato che remifentanil riduce la fertilità in ratti maschi in seguito ad iniezione giornaliera per almeno 70 giorni alla dose di 0,5 mg/kg, 250 volte circa la dose massima raccomandata nell'uomo in bolo di 2 microgrammi/kg. La fertilità nelle femmine di ratto non è stata compromessa per dosi fino a 1 mg/kg quando somministrata per almeno 15 giorni prima dell'accoppiamento. Non sono stati osservati effetti teratogeni secondari al remifentanil a dosi fino a 5mg/kg in ratti e 0,8mg/kg in conigli. La somministrazione di remifentanil a ratti durante la fase terminale della gestazione e l'allattamento per dosi fino a 5 mg/kg e.v. non ha interferito in modo significativo sulla sopravvivenza, lo sviluppo o le capacità riproduttive della generazione F1.

#### Tossicità genetica

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 studi a lungo termine di cancerogenesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicina

Acido cloridrico (per correggere il pH)

Page | 22

Sodio idrossido (per correggere il pH)

## 6.2 Incompatibilità

Remifentanil Pfizer non deve essere miscelato insieme ad altri medicinali fatta eccezione di quelli elencati nel paragrafo 6.6.

Non deve essere somministrato con soluzione iniettabile di Ringer Lattato o di Ringer Lattato e Glucosio 50 mg/ml (5%). Remifentanil Pfizer non deve essere mescolato con propofol nella medesima soluzione endovenosa. Per la compatibilità quando somministrato in un catetere e.v. continuo consultare il paragrafo 6.6.

La somministrazione di Remifentanil Pfizer nella stessa linea endovenosa insieme al sangue/siero/plasma non è raccomandata in quanto le esterasi non specifiche presenti negli emoderivati possono dar luogo, per mezzo di idrolisi del remifentanil, al suo metabolita inattivo.

Remifentanil Pfizer non deve essere mescolato ad altri agenti terapeutici prima della sua somministrazione.

## 6.3 Periodo di validità

24 mesi

Dopo ricostituzione:

Dopo ricostituzione, la stabilità chimico e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che la modalità di ricostituzione preclude il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso come le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Dopo diluizione:

Il medicinale diluito deve essere usato immediatamente.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Medicinale nella sua confezione originale integra

1 mg: Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

2 mg: Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

5 mg: Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Non conservare in frigorifero, non congelare.

1 mg: Conservare il flaconcino nel suo confezionamento originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Medicinale dopo ricostituzione/diluizione

Per le modalità di conservazione del medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 mg: flaconcino di vetro (tipo I) incolore da 3,5 ml con chiusura in gomma bromobutilica e cappuccio bianco.

2 mg: flaconcino di vetro (tipo I) incolore da 3,5 ml con chiusura in gomma bromobutilica e cappuccio celeste.

5 mg: flaconcino di vetro (tipo I) incolore da 8 ml con chiusura in gomma bromobutilica e cappuccio blue.

Confezionamento: 5 flaconcini per cartone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Remifentanil Pfizer deve essere approntato per l'impiego endovenoso aggiungendo il volume necessario (come indicato nella tabella di seguito) di un solvente tra quelli elencati per ottenere una soluzione ricostituita con una concentrazione di circa 1mg/ml.

Presentazione	Volume del solvente da aggiungere	Concentrazione della soluzione ricostituita
Remifentanil Pfizer 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil Pfizer 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil Pfizer 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Dopo ricostituzione, il medicinale deve essere ispezionato visivamente (dove il contenitore lo permetta) per la presenza di particelle, cambiamento del colore o danno al flacone stesso. Nel caso in cui tali modifiche siano identificabili, la soluzione deve essere scartata. La soluzione finale è intesa per l'impiego monouso. Soluzioni residue devono essere scartate.

Nelle infusioni a controllo manuale Remifentanil Pfizer deve essere somministrato dopo ulteriore diluizione a una concentrazione compresa tra 20 e 250 microgrammi/ml (50 microgrammi /ml è la diluizione raccomandata negli adulti mentre nei pazienti pediatrici di un anno e oltre di età è compresa tra 20 e 25 microgrammi/ml).

Nell'infusione con controllo target (TCI), Remifentanil Pfizer deve essere somministrato dopo ulteriore diluizione a una concentrazione compresa tra 20 e 50 microgrammi /ml.

La diluizione va regolata all'apparecchiatura tecnica del set infusionale e alle attese necessità del paziente.

La soluzione diluita è solo per l'impiego monouso.

Per la diluizione deve essere impiegato uno dei seguenti liquidi e.v.:

Acqua per preparazioni iniettabili

Soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%)

Soluzioni iniettabili di glucosio 50 mg/ml (5%) e sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %)

Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %)

Soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45 %)

Dopo diluizione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per accertarsi che sia trasparente, incolore e virtualmente senza solidi visibili e non sia presente alcun danno ai flaconcini. Nel caso in cui queste modifiche vengano identificate, la soluzione deve essere eliminata.

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

Soluzione iniettabile di Ringer Lattato

Soluzioni iniettabile di Ringer Lattato e di Glucosio 50 mg/ml (5%)

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

Eventuale prodotto residuo o materiale di scarto deve essere eliminato secondo le disposizioni locali.

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

Pfizer Italia S.r.l. – Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 040169017 "1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro

A.I.C. n. 040169029 "2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro

A.I.C. n. 040169031 "5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro

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

07.07.2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**