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

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 Pfizer 1 mg/2 mg/5 mg, polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione contiene 1 mg di remifentanil quando ricostituto secondo le istruzioni.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Remifentanil è indicato come agente analgesico per l'uso durante l'induzione e/o il mantenimento dell'anestesia generale.
Remifentanil è indicato per indurre analgesia in pazienti di età pari o superiore a 18 anni, in terapia intensiva, sottoposti a ventilazione meccanica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Le infusioni continue di remifentanil devono essere somministrate mediante un dispositivo di infusione calibrato in una linea endovenosa a deflusso rapido o attraverso una linea endovenosa dedicata. Questa linea di infusione deve essere connessa o posta vicino ad una cannula venosa, per ridurre al minimo lo spazio morto potenziale (vedere paragrafo 6.6 per ulteriori informazioni, incluso le tabelle con esempi di velocità di infusione per peso corporeo per aiutare nella titolazione di remifentanil secondo le necessità anestetiche del paziente).
Si deve prestare attenzione per evitare l'ostruzione o il distacco delle linee di infusione e per pulire le linee in modo adeguato, per rimuovere i residui di remifentanil dopo l'uso (vedere paragrafo 4.4). Il sistema di linee endovenose/per infusione deve essere rimosso una volta terminato il suo utilizzo, per evitare una somministrazione involontaria.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Il remifentanil è solo per uso endovenoso e non deve essere somministrato mediante iniezione epidurale o intratecale (vedere paragrafo 4.3).

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

4.2.1 Anestesia generale

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

4.2.1.1 Adulti

Somministrazione tramite Infusione a Controllo Manuale (ICM)

Tabella 1: Linea guida per il dosaggio negli adulti

	INIEZIONE IN BOLO DI REMIFENTANIL (µg/kg)	**INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL (µg/kg/min)**	
		Velocità iniziale	**Intervallo**
	Induzione dell'anestesia		
	1 (da somministrare in un tempo non inferiore a 30 s)	0,5 - 1	_
Agente anestetico concomitante	**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 deve essere somministrato per non meno di 30 secondi se l'induzione avviene tramite iniezione in bolo.
Il remifentanil, impiegato alle dosi sopra raccomandate, riduce significativamente la quantità di agente ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, l'isoflurano e il propofol devono essere somministrati alle dosi sopra raccomandate, al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil.
Non sono disponibili dati relativi al dosaggio raccomandato nell'uso concomitante di remifentanil con altri ipnotici diversi da quelli elencati nella tabella.

Induzione dell'anestesia
Per l'induzione dell'anestesia, il remifentanil deve essere somministrato con un agente ipnotico, come propofol, tiopentale o isoflurano. La somministrazione di remifentanil dopo un agente ipnotico riduce

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

l'incidenza di rigidità muscolare. Il remifentanil può essere somministrato con una velocità di infusione compresa tra 0,5 e 1 µg/kg/min, con o senza iniezione in bolo iniziale di 1 µg/kg somministrata per non meno di 30 secondi. Non è necessaria l'iniezione di un bolo qualora si debba praticare l'intubazione endotracheale dopo 8-10 minuti dall'inizio dell'infusione di remifentanil.

Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati
Dopo l'intubazione endotracheale, la velocità di infusione di remifentanil deve essere ridotta, secondo la tecnica anestetica impiegata, come indicato nella tabella precedente. A causa del rapido esordio e della breve durata di azione di remifentanil, la velocità di somministrazione durante l'anestesia può essere titolata in aumento con incrementi dal 25% al 100% o in diminuzione con decrementi dal 25% al 50%, ogni 2-5 minuti al fine di ottenere il livello desiderato di risposta dei µ-oppioidi. A seguito di un'anestesia leggera possono essere somministrate iniezioni in bolo supplementari ogni 2-5 minuti.

Anestesia in pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente, con una via aerea garantita (e.s., anestesia con maschera laringea)
Nei pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente, con una via aerea garantita, è probabile che si verifichi una depressione respiratoria. Occorre pertanto prestare attenzione agli effetti respiratori eventualmente associati a rigidità muscolare. È necessario prestare particolare attenzione nell'adattare la dose in base alle necessità del paziente e può essere richiesta una ventilazione assistita. Per monitorare i pazienti cui è stato somministrato remifentanil, devono essere disponibili attrezzature adeguate. È fondamentale che queste attrezzature siano completamente equipaggiate per gestire tutti i gradi di depressione respiratoria (deve essere disponibile l'attrezzatura per l'intubazione) e/o la rigidità muscolare (per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 4.4).
La velocità di infusione iniziale raccomandata per l'analgesia supplementare in pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente è di 0,04 µg/kg/min, con titolazione fino al raggiungimento dell'effetto. È stato studiato un intervallo di velocità di infusione compreso tra 0,025 e 0,1 µg/kg/min.
Le iniezioni in bolo non sono raccomandate nei pazienti anestetizzati che respirano spontaneamente.
Il remifentanil non deve essere usato come analgesico in procedure nelle quali i pazienti restano coscienti o non ricevono alcun supporto ventilatorio durante la procedura.

Medicazione concomitante
Il remifentanil diminuisce le quantità o le dosi di anestetici somministrati per inalazione, ipnotici e benzodiazepine, richiesti per l'anestesia (vedere paragrafo 4.5).
L'uso concomitante di remifentanil ha consentito la riduzione fino al 75% delle dosi dei seguenti agenti usati in anestesia: isoflurano, tiopentale, propofol e temazepam.

Linea guida per l'interruzione nell'immediato periodo post-operatorio
A causa della cessazione molto rapida dell'azione di remifentanil, non è più presente attività oppioide residua dopo 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 analgesici prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Occorre attendere un tempo sufficiente affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione raggiunga il massimo effetto. La scelta dell'analgesico deve essere appropriata per l'intervento chirurgico cui sarà sottoposto il paziente e per il livello di assistenza postoperatoria.
Nel caso in cui l'analgesico a più lunga durata d'azione non abbia raggiunto l'effetto opportuno prima della fine dell'intervento chirurgico, la somministrazione di remifentanil può essere continuata per mantenere l'analgesia durante l'immediato periodo postoperatorio, fino al raggiungimento del massimo effetto dell'analgesico a più lunga durata d'azione.

Se remifentanil continua ad essere somministrato dopo l'intervento, ciò deve essere effettuato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per il monitoraggio e il supporto della funzionalità respiratoria e cardiovascolare, sotto l'attenta supervisione di personale specificamente addestrato per il riconoscimento e la gestione degli effetti respiratori degli oppioidi potenti.
Inoltre, è raccomandato che il paziente sia sottoposto ad un attento monitoraggio post-operatorio per il dolore, l'ipotensione e la bradicardia.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

Nei pazienti che respirano spontaneamente, non sono raccomandate dosi in bolo per l'analgesia durante il periodo post-operatorio.

Somministrazione tramite Infusione Target-Controlled (TCI)

Induzione e mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati
Il remifentanil in TCI deve essere usato in associazione a un agente ipnotico per via endovenosa o per via inalatoria durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere la precedente tabella 1 per l'infusione a controllo manuale). In associazione con questi agenti, 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.
Il remifentanil deve essere titolato in base alla risposta individuale del paziente. Per interventi chirurgici particolarmente stimolanti possono essere richieste 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 (ipotensione e bradicardia) di remifentanil (vedere la precedente tabella 1 per l'infusione a controllo manuale).

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

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

azione (vedere anche *Linee guida per l'interruzione nell'immediato periodo post-operatorio* nel precedente paragrafo relativo all'*Infusione a Controllo Manuale*).

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

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

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

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

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

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

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

Remifentanil, quando iniettato in bolo, deve essere somministrato per non meno di 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 contemporaneamente una dose in bolo. Per la sola somministrazione di ossido di azoto (70%) e di remifentanil le velocità di infusione per il mantenimento dell'anestesia devono essere comprese tra 0,4 e 3 µg/kg/min. I dati ottenuti dai pazienti adulti suggeriscono che 0,4 µg/kg/min possono rappresentare una dose iniziale appropriata, benché manchino studi specifici.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.2.1.3 Neonati e infanti (età inferiore a 1 anno)

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

4.2.1.4 Gruppi particolari di pazienti

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

4.2.2 Cardiochirurgia

Somministrazione tramite Infusione a Controllo Manuale
Per le raccomandazioni posologiche in pazienti sottoposti a interventi di cardiochirurgia vedere la seguente tabella 4:

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

INDICAZIONE	INIEZIONE IN BOLO DI REMIFENTANIL (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA DI REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Velocità iniziale	Velocità di infusione standard
Induzione dell'anestesia	Non raccomandata	1	-
Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati:			
• Isoflurano (dose iniziale 0,4 MAC)	0,5 - 1	1	0,003 - 4
• Propofol (dose iniziale 50 µg/kg/min)	0,5 - 1	1	0,01 - 4,3
Continuazione dell'analgesia postoperatoria, prima dell'estubazione	Non raccomandata	1	0 - 1

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

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

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

Medicazione concomitante

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Istituzione di un'analgesia alternativa prima dell'interruzione di remifentanil
A causa della cessazione molto rapida dell'effetto di remifentanil, non è più presente attività oppioide residua dopo 5-10 minuti dall'interruzione della somministrazione. Prima di interrompere la somministrazione di remifentanil, ai pazienti devono essere somministrati agenti analgesici e sedativi alternativi sufficientemente in anticipo per permettere che si instauri l'effetto di queste sostanze. Si raccomanda pertanto che la scelta del(i) farmaco(i), della dose e del tempo della somministrazione sia programmata prima che il paziente venga staccato dalla ventilazione assistita.

Linee guida per l'interruzione della somministrazione di remifentanil
A causa della rapida cessazione dell'effetto di remifentanil, sono stati riportati ipertensione, brividi e dolore nei pazienti cardiopatici, subito dopo l'interruzione di remifentanil (vedere paragrafo 4.8). Per minimizzare il rischio di queste evenienze, deve essere stabilita un'analgesia alternativa adeguata (come descritto in precedenza), prima che venga interrotta l'infusione di remifentanil. La velocità di infusione deve essere ridotta con decrementi del 25% a intervalli di almeno 10 minuti, fino all'interruzione dell'infusione. Durante il distacco dal respiratore, l'infusione di remifentanil non deve essere aumentata e deve avvenire solo una titolazione in diminuzione, supportata da analgesici alternativi secondo necessità. Le variazioni emodinamiche, quali ipertensione e tachicardia, devono essere opportunamente trattate con agenti alternativi.

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

Somministrazione tramite Infusione Target-Controlled

Induzione e mantenimento dell'anestesia
Remifentanil con modalità TCI deve essere usato in associazione a un agente ipnotico somministrato per via endovenosa o inalatoria, durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere tabella 4, *Linee guida per il dosaggio per l'anestesia in cardiochirurgia*, nel paragrafo 4.2.2). In associazione a questi farmaci, si ottiene generalmente un'adeguata analgesia per gli interventi di cardiochirurgia al limite superiore dell'intervallo delle concentrazioni ematiche target di remifentanil usate per le procedure chirurgiche generali. Dopo la titolazione di remifentanil in base alla risposta individuale del paziente, negli studi clinici sono state impiegate concentrazioni ematiche fino a 20 ng/ml. Remifentanil, impiegato alle dosi raccomandate in precedenza, riduce significativamente la quantità di agente ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati alle dosi raccomandate sopra, al fine di evitare un aumento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil (vedere tabella 4, *Linee guida per il dosaggio per l'anestesia in cardiochirurgia*). Per informazioni sulle concentrazioni ematiche di remifentanil ottenute mediante l'infusione con controllo manuale, vedere tabella 2,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Concentrazioni ematiche di remifentanil (ng/ml) stimate utilizzando il modello di Minto (1997) nel paragrafo 4.2.1.1.

Linee guida per l'interruzione/continuazione della somministrazione durante l'immediato periodo post-operatorio

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

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

4.2.3 Terapia Intensiva

4.2.3.1 Adulti

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

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

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

Negli adulti, si raccomanda di somministrare remifentanil con una velocità di infusione iniziale compresa tra 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) e 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). La velocità di infusione deve essere titolata con incrementi di 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h), per ottenere il livello desiderato di sedazione e analgesia. Deve passare un periodo di almeno 5 minuti tra un aggiustamento della dose e il successivo. Il livello di sedazione e analgesia deve essere attentamente monitorato e regolarmente rivalutato e la velocità di infusione di remifentanil deve essere adeguata di conseguenza. Se viene raggiunta una velocità di infusione di 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) e non è stato raggiunto il livello di sedazione desiderato, si raccomanda di iniziare la somministrazione di una dose di sedativo appropriato (vedere di seguito). La dose di sedativo deve essere titolata per ottenere il livello di sedazione desiderato. Se è richiesta un'ulteriore analgesia, è possibile aumentare ulteriormente la velocità di infusione di remifentanil con incrementi di 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h).
La tabella che segue riassume le velocità di infusione iniziali e l'intervallo della dose tipica per ottenere l'analgesia e la sedazione nei singoli pazienti:

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

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

Le dosi in bolo di remifentanil non sono raccomandate in terapia intensiva.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

Per consentire la titolazione distinta dei singoli agenti, i sedativi non devono essere somministrati come miscela.

Analgesia aggiuntiva per pazienti ventilati sottoposti a procedure dolorose
Può essere richiesto un aumento della velocità di infusione di remifentanil in corso per fornire una copertura analgesica aggiuntiva ai pazienti ventilati sottoposti a procedure di stimolazione e/o dolorose quali l'aspirazione endotracheale, la medicazione di ferite e la fisioterapia. Si raccomanda di mantenere per almeno 5 minuti una velocità di infusione di remifentanil di almeno 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h), prima di iniziare la procedura di stimolazione. Possono essere fatte ulteriori modifiche della dose ogni 2-5 minuti con incrementi del 25%-50% prima di, o in risposta a, ulteriori richieste di analgesia. E' stata applicata una velocità media di infusione di 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h), massimo 0,74 µg/kg/min (44,4 µg/kg/h), per fornire un'analgesia supplementare durante le procedure di stimolazione dolorose.

Istituzione di un'analgesia alternativa prima dell'interruzione di remifentanil
A causa della cessazione molto rapida dell'azione di remifentanil, non è più presente attività oppioide residua dopo 5-10 minuti dall'interruzione della somministrazione, a prescindere dalla durata dell'infusione. Dopo la somministrazione di remifentanil, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sviluppi tolleranza e iperalgesia. Pertanto, prima dell'interruzione della somministrazione di remifentanil, i pazienti devono essere trattati con analgesici e sedativi alternativi sufficientemente in anticipo da consentire agli effetti terapeutici di questi farmaci di stabilizzarsi, e da impedire l'iperalgesia e le concomitanti variazioni emodinamiche. Si raccomanda pertanto che la scelta del(i) farmaco(i), dose e tempo della somministrazione siano programmati prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Gli analgesici ad azione prolungata o gli analgesici locali o endovenosi, che possono essere controllati dal personale sanitario o dal paziente rappresentano un'alternativa per l'analgesia e devono essere scelti con attenzione in base alle esigenze del paziente.
La somministrazione prolungata di agonisti µ-oppioidi può indurre lo sviluppo di tolleranza.

Linee guida per l'estubazione e l'interruzione di remifentanil
Per assicurare un recupero regolare dal regime a base di remifentanil, si raccomanda di titolare la velocità di infusione di remifentanil in fasi da 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h), in un periodo fino a 1 ora prima dell'estubazione.
Dopo l'estubazione, la velocità di infusione deve essere ridotta con decrementi del 25% a intervalli di almeno 10 minuti fino a che non viene interrotta l'infusione. Durante il distacco dal respiratore l'infusione di remifentanil non deve essere aumentata e deve avvenire solo una titolazione verso il basso, supportata, se richiesto, da analgesici alternativi.
All'interruzione di remifentanil, la cannula EV deve essere eliminata o rimossa, per evitare somministrazioni successive involontarie.

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

4.2.3.2 Pazienti pediatrici in terapia intensiva

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.2.3.3 Pazienti con compromissione renale in terapia intensiva

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

4.2.4 Gruppi particolari di pazienti

4.2.4.1 Anziani (oltre i 65 anni di età)

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

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

Anestesia durante interventi di cardiochirurgia
Non è richiesta alcuna riduzione della dose iniziale (vedere paragrafo 4.2.2).

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

4.2.4.2 Pazienti obesi

Per l'infusione a controllo manuale si raccomanda che, nei pazienti obesi, il dosaggio di remifentanil sia ridotto e calcolato sulla base del peso corporeo ideale, poiché la clearance e il volume di distribuzione di remifentanil sono correlati meglio al peso corporeo ideale, piuttosto che a quello reale. Con il calcolo della massa corporea magra (LBM), usato nel modello di Minto, è probabile che la LBM sia sottostimata in pazienti di sesso femminile, con un indice di massa corporea (IMC) superiore a 35 kg/m² e in pazienti di sesso maschile con indice di massa corporea (IMC) superiore a 40 kg/m². Per evitare un sottodosaggio in questi pazienti, remifentanil in TCI deve essere titolato attentamente in base alla risposta individuale.

4.2.4.3 Pazienti con compromissione renale

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

4.2.4.4 Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale, rispetto a quella utilizzata negli adulti sani, poiché il profilo farmacocinetico di remifentanil è invariato in questa popolazione di pazienti. Tuttavia, i pazienti con grave compromissione epatica, possono essere lievemente più sensibili agli effetti della depressione respiratoria causata da remifentanil (vedere paragrafo 4.4). Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose di remifentanil deve essere titolata secondo le necessità individuali del paziente.

4.2.4.5 Pazienti sottoposti a interventi di neurochirurgia

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

4.2.4.6 Pazienti ASA III/IV

Anestesia generale
Poiché gli effetti emodinamici di potenti oppioidi possono essere più pronunciati in pazienti ASA III/IV, occorre cautela nella somministrazione di remifentanil in questa popolazione. Pertanto si raccomanda un'iniziale riduzione della dose e una successiva titolazione fino al raggiungimento dell'effetto.
Non essendoci dati sufficienti, non è possibile fornire raccomandazioni posologiche per i bambini. Per la TCI, deve essere usato un target iniziale più basso di 1,5-4 ng/ml in pazienti ASA III o IV e successivamente titolato in base alla risposta.

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

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

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

Velocità di rilascio del farmaco	**Velocità di rilascio dell'infusione (ml/kg/h) per soluzioni di concentrazione di**			
(µg/kg/min)	**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) per una soluzione di 20 µg/ml

Velocità di infusione	**Peso del paziente (kg)**						
(µg/kg/min)	**5**	**10**	**20**	**30**	**40**	**50**	**60**
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

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

Velocità di infusione	**Peso del paziente (kg)**									
(µg/kg/min)	**10**	**20**	**30**	**40**	**50**	**60**	**70**	**80**	**90**	**100**
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

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

Velocità di infusione	**Peso del paziente (kg)**							
(µg/kg/min)	**30**	**40**	**50**	**60**	**70**	**80**	**90**	**100**
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Remifentanil Pfizer è controindicato per l'impiego epidurale e intratecale, a causa della presenza di glicina nella formulazione (vedere paragrafo 5.3).
Remifentanil Pfizer è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata al remifentanil e ad altri analoghi del fentanil o ad uno qualsiasi degli altri componenti della preparazione.
Il remifentanil è controindicato per l'impiego come unico agente per l'induzione dell'anestesia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Rapida scomparsa dell'effetto
A causa della scomparsa molto rapida dell'effetto di remifentanil, i pazienti possono riprendersi velocemente dall'anestesia e non c'è alcuna attività oppioide residua dopo 5-10 minuti dall'interruzione della somministrazione di remifentanil. Durante la somministrazione di remifentanil come agonista μ-oppioide, occorre prestare attenzione al potenziale sviluppo di tolleranza e iperalgesia. Pertanto, prima di interrompere il remifentanil, i pazienti devono essere trattati con analgesici e sedativi alternativi, per un tempo sufficiente a consentire agli effetti terapeutici di questi farmaci di stabilizzarsi e di prevenire l'iperalgesia e le variazioni emodinamiche concomitanti. Nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche per le quali si prevede dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici prima di interrompere il remifentanil. Occorre attendere un tempo sufficiente affinché si raggiunga il massimo effetto dell'analgesico a più lunga durata d'azione. La scelta dell'analgesico deve essere appropriata per la procedura chirurgica del paziente e per il livello di assistenza post-operatoria. Quando vengono somministrati altri oppioidi come parte del regime terapeutico di passaggio a un'analgesia alternativa, il beneficio di fornire un'idonea analgesia post-operatoria deve essere sempre ponderato rispetto al rischio potenziale di depressione respiratoria con questi agenti.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Rigidità muscolare – prevenzione e gestione
Alle dosi raccomandate, si può sviluppare rigidità muscolare. Come con altri oppioidi, l'incidenza di rigidità muscolare è correlata alla dose e alla velocità di somministrazione. Pertanto, le iniezioni in bolo devono essere somministrate in un tempo non inferiore a 30 secondi.
La rigidità muscolare indotta da remifentanil deve essere trattata nel contesto delle condizioni cliniche del paziente, con misure di supporto appropriate, incluso il supporto ventilatorio. L'eccessiva rigidità muscolare che si verifica durante l'induzione dell'anestesia deve essere trattata mediante la somministrazione di un bloccante neuromuscolare e/o di ulteriori agenti ipnotici. La rigidità muscolare osservata durante l'impiego di remifentanil come analgesico, può essere trattata interrompendo o riducendo la velocità di somministrazione di remifentanil. La risoluzione della rigidità muscolare dopo l'interruzione dell'infusione di remifentanil si verifica entro qualche minuto. In alternativa, può essere somministrato un'antagonista μ-oppioide; tuttavia questo può annullare o attenuare l'effetto analgesico di remifentanil.

Depressione respiratoria – misure preventive e trattamento
Come con tutti gli oppioidi potenti, l'analgesia profonda è accompagnata da una forte depressione respiratoria. Pertanto il remifentanil deve essere impiegato esclusivamente in aree dove sono disponibili attrezzature per monitorare e trattare la depressione respiratoria. Occorre particolare attenzione nei pazienti con compromissione della funzionalità polmonare e grave compromissione epatica. Questi pazienti possono essere lievemente più sensibili agli effetti di depressione respiratoria di remifentanil. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose di remifentanil deve essere titolata secondo le necessità individuali del paziente.

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

Effetti cardiovascolari
Ipotensione e bradicardia possono causare asistolia e arresto cardiaco (vedere paragrafi 4.5 e 4.8), che possono essere gestite riducendo la velocità di infusione di remifentanil o la dose degli anestetici concomitanti o somministrando, se necessario, soluzioni EV, vasopressori o anticolinergici.
I pazienti debilitati, ipovolemici e anziani possono essere più sensibili agli effetti cardiovascolari di remifentanil.

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

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

Abuso farmacologico
Come con altri oppioidi, il remifentanil può causare dipendenza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il remifentanil non viene metabolizzato dalla plasmacolinesterasi e pertanto non si prevedono interazioni con farmaci metabolizzati da questo enzima.
Come con altri oppioidi, il remifentanil, sia somministrato per infusione con controllo manuale sia tramite TCI, diminuisce le quantità o le dosi di anestetici somministrati per via inalatoria e endovenosa e di benzodiazepine richieste per l'anestesia (vedere paragrafo 4.2). Se non vengono ridotte le dosi di farmaci co-somministrati che deprimono il SNC, i pazienti possono andare incontro ad un aumento dell'incidenza di effetti avversi associati a tali agenti. Le informazioni sulle interazioni farmacologiche con altri oppioidi in relazione all'anestesia sono molto limitate.
Gli effetti cardiovascolari di remifentanil (ipotensione e bradicardia), possono essere esacerbati in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci cardiodepressivi, come beta-bloccanti e agenti che bloccano il canale del calcio (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

L'incidenza è di seguito elencata per ciascun sistema del corpo:

Disturbi del sistema immunitario

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Disturbi psichiatrici
Non noti: dipendenza

Patologie del sistema nervoso
Molto comuni: rigidità muscolo-scheletrica
Rare: sedazione (durante il risveglio dopo anestesia generale)

Patologie cardiache
Comuni: bradicardia
Rare: asistolia/arresto cardiaco preceduti da bradicardia in pazienti trattati con remifentanil in associazione ad altri anestetici

Patologie vascolari
Molto comuni: ipotensione
Comuni: ipertensione post-operatoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comuni: depressione respiratoria acuta, apnea
Non comuni: ipossia

Patologie gastrointestinali
Molto comuni: nausea, vomito
Non comuni: stipsi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comuni: prurito

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comuni: brividi post-operatori
Non comuni: dolore post-operatorio

4.9 Sovradosaggio

Come in tutti gli analgesici oppioidi potenti, il sovradosaggio tende a manifestarsi come un ampliamento dell'azione farmacologica prevedibile del remifentanil. A causa della durata d'azione particolarmente breve di remifentanil, il potenziale degli effetti dannosi conseguenti al sovradosaggio è limitato al periodo di tempo immediatamente successivo alla somministrazione del farmaco. La risposta all'interruzione della somministrazione del farmaco è rapida, con il ritorno al valore basale entro dieci minuti.
In caso di sovradosaggio o di sospetto sovradosaggio, adottare le seguenti misure: interrompere la somministrazione di remifentanil, mantenere la pervietà delle vie aeree, iniziare la ventilazione assistita o controllata con ossigeno e mantenere un'adeguata funzione cardiovascolare. Se la depressione respiratoria è associata alla rigidità muscolare, può essere richiesto un bloccante neuromuscolare per facilitare la respirazione controllata o assistita. Possono essere impiegate soluzioni endovenose e agenti vasopressori per il trattamento dell'ipotensione e altre terapie di supporto.
La somministrazione per via endovenosa di un oppioide antagonista come naloxone può essere impiegata come antidoto specifico, oltre al supporto ventilatorio, per gestire la depressione respiratoria grave. È improbabile che la durata della depressione respiratoria dopo il sovradosaggio di remifentanil superi la durata di azione dell'oppioide antagonista.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestestici oppioidi
Codice ATC: N01A H06

Il remifentanil è un'agonista selettivo dei recettori μ per gli oppioidi con un rapido inizio e una durata di azione molto breve. L'attività μ-oppioide di remifentanil è antagonizzata dagli antagonisti narcotici, come il naloxone.
Analisi dell'istamina in pazienti e volontari sani non hanno evidenziato alcun aumento dei livelli di istamina dopo la somministrazione di remifentanil a dosi in bolo fino a 30 μg/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Passaggio attraverso la placenta e il latte
In uno studio clinico condotto nell'uomo, le concentrazioni medie di remifentanil nella madre sono state circa il doppio di quelle osservate nel feto. In alcuni casi, tuttavia, le concentrazioni fetali erano simili a quelle della madre. Il rapporto artero-venoso ombelicale della concentrazione di remifentanil era di circa il 30%, suggerendo un metabolismo di remifentanil nel neonato. Sostanze correlate al remifentanil sono escrete nel latte di ratti in allattamento.

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

Compromissione renale
La rapida ripresa dalla sedazione e dall'analgesia con remifentanil non è influenzata dalla funzionalità renale.
La farmacocinetica di remifentanil non è significativamente modificata in pazienti con diversi gradi di compromissione renale, anche dopo somministrazione fino a 3 giorni in terapia intensiva.
Nei pazienti con compromissione renale, la clearance del metabolita carbossilico acido è ridotta. Nei pazienti in terapia intensiva con compromissione renale moderata/grave, si prevede che la concentrazione del metabolita carbossilico acido raggiunga circa 100 volte il livello di remifentanil allo stato stazionario. I dati clinici dimostrano che l'accumulo del metabolita non dà luogo a effetti μ-oppioidi clinicamente rilevanti, anche dopo la somministrazione di remifentanil per infusione in questi pazienti fino a 3 giorni. Finora, non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e sull'azione farmacocinetica dei metaboliti a seguito dell'infusione di remifentanil per più di 3 giorni.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non vi è evidenza che remifentanil sia estratto durante la terapia di sostituzione renale.
Il metabolita carbossilico acido è estratto durante l'emodialisi per il 25-35%. Nei pazienti con anuria, l'emivita del metabolita carbossilico acido è aumentata a 30 ore.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta
Sono stati osservati segni attesi di intossicazione da μ-oppioidi in topi, ratti e cani non ventilati dopo la somministrazione di dosi elevate di remifentanil in bolo singolo per via endovenosa. In questi studi, la specie più sensibile, il ratto maschio, è sopravvissuta dopo la somministrazione di 5 mg/kg di farmaco. Le emorragie intracraniche nei cani, causate dall'ipossia, si sono ridotte entro 14 giorni dall'interruzione della somministrazione di remifentanil.

Tossicità cronica
Dosi in bolo di remifentanil, somministrate a ratti e cani non ventilati, hanno generato una depressione respiratoria in tutti i gruppi di dosaggio e, nei cani, emorragie intracraniche reversibili. Studi successivi hanno dimostrato che le microemorragie erano causate dall'ipossia e non erano specifiche per remifentanil. Negli studi con somministrazione per infusione non sono state osservate microemorragie cerebrali in ratti e cani non ventilati poiché tali studi sono stati condotti con dosi che non hanno provocato depressione respiratoria grave. Ciò che emerge da studi preclinici è che la depressione respiratoria e i postumi associati sono la causa più probabile di eventi avversi potenzialmente gravi nell'uomo.
La somministrazione intratecale della formulazione contenente solo glicina (cioè, senza remifentanil) nei cani ha provocato agitazione, dolore e disfunzione degli arti posteriori e mancanza di coordinazione. Si ritiene che questi effetti siano secondari all'eccipiente glicina. A causa delle migliori proprietà ematiche tamponanti, della più rapida diluizione e della bassa concentrazione di glicina nella formulazione di Remifentanil Pfizer, queste osservazioni non hanno alcuna rilevanza clinica per la somministrazione endovenosa di Remifentanil Pfizer.

Studi sulla tossicità riproduttiva

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Il remifentanil riduce la fertilità nei ratti maschi se somministrato giornalmente con iniezione endovenosa per almeno 70 giorni a una dose di 0,5 mg/kg, o circa 250 volte la dose in bolo massima di 2 microgrammi/kg raccomandata nell'uomo. La fertilità dei ratti femmine non è stata influenzata a dosi fino a 1 mg/kg, somministrando il farmaco per almeno 15 giorni prima dell'accoppiamento. Non sono stati osservati effetti teratogeni con remifentanil a dosi fino a 5 mg/kg nei ratti e fino a 0,8 mg/kg nei conigli. La somministrazione EV di remifentanil nei ratti nel periodo finale della gestazione e durante l'allattamento a dosi fino a 5 mg/kg non ha provocato alcun effetto significativo sulla sopravvivenza, sullo sviluppo o sulla capacità riproduttiva della generazione F1.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

Remifentanil Pfizer non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.
Non deve essere miscelato con Ringer lattato soluzione iniettabile o con Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile. Remifentanil Pfizer non deve essere miscelato con propofol nella medesima soluzione miscelata endovenosa. Per la compatibilità, se somministrato in un catetere ev in funzione, vedere paragrafo 6.6.

La somministrazione di Remifentanil Pfizer nella stessa linea endovenosa con sangue/siero/plasma non è raccomandata poiché l'esterasi non specifica nei prodotti ematici può comportare l'idrolisi di remifentanil nel suo metabolita inattivo.
Remifentanil Pfizer non deve essere miscelato con altri agenti terapeutici prima della somministrazione.

6.3 Periodo di validità

Come confezionato per la vendita:
Remifentanil Pfizer 1 mg: 2 anni
Remifentanil Pfizer 2 mg: 2 anni
Remifentanil Pfizer 5 mg: 2 anni

Dopo ricostituzione/diluzione:
La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la soluzione non venga ricostituita in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Non refrigerare o congelare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Remifentanil Pfizer 1 mg: flaconcino da 4 ml di vetro non colorato di tipo I con tappo in gomma bromobutilica e capsula di chiusura.
Remifentanil Pfizer 2 mg: flaconcino da 6 ml di vetro non colorato di tipo I con tappo in gomma bromobutilica e capsula di chiusura.
Remifentanil Pfizer 5 mg: flaconcino da 10 ml di vetro non colorato di tipo I con tappo in gomma bromobutilica e capsula di chiusura.

Confezioni: 5 flaconcini per confezione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Presentazione	Volume di diluente da aggiungere	Concentrazione della soluzione ricostituita
Remifentanil 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

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

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

Per l'infusione target-controlled (TCI), la diluizione raccomandata di Remifentanil Pfizer è 20-50 µg/ml.

La diluizione dipende dalla capacità tecnica del dispositivo di infusione e dai requisiti previsti del paziente.
Per la diluizione deve essere utilizzata una delle seguenti soluzioni:
Acqua per preparazioni iniettabili
Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile
Glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile e sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile
Sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45%) soluzione iniettabile.

Se somministrati in catetere EV in funzione, possono essere utilizzati anche i seguenti liquidi endovenosi:
Ringer lattato soluzione iniettabile
Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile

Remifentanil Pfizer è compatibile con propofol, se somministrato in un catetere EV in funzione.

Non devono essere usati altri diluenti.
La soluzione deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato prima della somministrazione. La soluzione deve essere utilizzata solo se è chiara e priva di particelle.

Le infusioni endovenose di remifentanil devono essere preparate preferibilmente al momento della somministrazione (vedere paragrafo 6.3).
Il contenuto del flaconcino è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

AIC n. 042034013/M - "1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro
AIC n. 042034025/M - "2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro
AIC n. 042034037/M - "5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03/04/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).