RIASSUNTO DELLA CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REMIFENTANIL AUROBINDO 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

REMIFENTANIL AUROBINDO 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

REMIFENTANIL AUROBINDO 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

REMIFENTANIL AUROBINDO 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

un flaconcino contiene 1 mg di remifentanil (in forma di remifentanil cloridrato).

REMIFENTANIL AUROBINDO 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

un flaconcino contiene 2 mg di remifentanil (in forma di remifentanil cloridrato).

REMIFENTANIL AUROBINDO 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

un flaconcino contiene 5 mg di remifentanil (in forma di remifentanil cloridrato).

La soluzione debitamente ricostituita (vedere paragrafo 6.6) contiene 1 mg/ml di remifentanil (in forma di cloridrato).

Eccipiente con effetti noti: sodio 1,15 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere o sostanza liofilizzata di colore da bianco a giallino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

REMIFENTANIL AUROBINDO è indicato come agente analgesico da utilizzare durante l'induzione e/o il mantenimento dell'anestesia generale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021

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

REMIFENTANIL AUROBINDO è indicato per la produzione di analgesia in pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica a partire dai 18 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Anestesia generale

La somministrazione di REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere adattata in base alla risposta individuale del paziente.

Adulti
Somministrazione mediante infusione a controllo manuale (MCI)

Linee guida di dosaggio per gli adulti

	REMIFENTANIL AUROBINDO INIEZIONE IN BOLO (microgrammi/kg)	**REMIFENTANIL AUROBINDO INFUSIONE CONTINUA (microgrammi/kg/min)**	
		Velocità iniziale	**Range**
	1 (nell'arco di almeno 30 secondi)	da 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 AUROBINDO deve essere somministrato in un arco di tempo non inferiore a 30 secondi.

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

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

Induzione dell'anestesia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Per l'induzione dell'anestesia, REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere somministrato con una dose standard di un agente ipnotico, quale propofol, tiopentale o isoflurano. La somministrazione di REMIFENTANIL AUROBINDO dopo un agente ipnotico riduce l'incidenza di rigidità muscolare. REMIFENTANIL AUROBINDO può essere somministrato a una velocità di infusione compresa tra 0,5 e 1 microgrammi/kg/min, con o senza l'iniezione di un bolo iniziale di 1 microgrammo/kg in un arco di tempo non inferiore ai 30 secondi. Non è necessaria l'iniezione di un bolo qualora si debba praticare l'intubazione endotracheale dopo più di 8-10 minuti dall'inizio dell'infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO.

Mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati

Dopo l'intubazione endotracheale, la velocità di infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere diminuita, secondo la tecnica anestetica impiegata, come indicato nella tabella precedente. A causa della rapida insorgenza e della breve durata dell'azione del remifentanil, la velocità di somministrazione durante l'anestesia può essere titolata verso l'alto con incrementi dal 25 al 100% o verso il basso con decrementi dal 25 al 50%, ogni 2-5 minuti, al fine di ottenere il livello desiderato di risposta μ-oppioide. A seguito di un'anestesia leggera possono essere somministrate iniezioni in bolo supplementari ogni 2-5 minuti.

Anestesia in pazienti con ventilazione spontanea

È probabile che in pazienti con ventilazione spontanea si possa verificare depressione respiratoria durante l´anestesia. Occorre pertanto prestare attenzione agli effetti respiratori eventualmente associati a rigidità muscolare. È necessario prestare particolare attenzione nell´adattare la dose alle necessità del paziente e può essere richiesta la ventilazione assistita. È necessario disporre di strutture adeguate per il monitoraggio dei pazienti trattati con remifentanil ed è essenziale che tali strutture siano pienamente equipaggiate per gestire tutti i gradi di depressione respiratoria (si deve disporre dell'attrezzatura per l'intubazione) e/o di rigidità muscolare (per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.4).

La velocità di infusione iniziale raccomandata per un'analgesia supplementare in pazienti anestetizzati con ventilazione spontanea è di 0,04 μg/kg/min, con successiva titolazione fino al raggiungimento dell´effetto. È stato studiato l´intervallo di tassi di infusione compreso tra 0,025 e 0,1 microgrammi/kg/minuto.

Nei pazienti anestetizzati con ventilazione spontanea non sono raccomandate iniezioni in bolo.

Remifentanil non deve essere utilizzato come analgesico in procedure in cui i pazienti debbano rimanere coscienti o non ricevere alcun supporto ventilatorio durante la procedura.

Farmaci concomitanti

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Linee guida per l'interruzione della somministrazione nell'immediato periodo postoperatorio

Dopo l´interruzione della somministrazione, a causa della rapidissima cessazione dell'azione del remifentanil, entro 5-10 minuti non sarà più presente attività oppioide residua. Pertanto, per quei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo generalmente a dolore postoperatorio, è necessario somministrare analgesici alternativi prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Si deve tenere presente il tempo necessario affinché l´analgesico a più lunga durata d´azione possa raggiungere il suo massimo effetto. La scelta dell'analgesico deve essere appropriata al tipo di intervento cui è stato sottoposto il paziente e al livello di assistenza post-operatoria.

Qualora l´analgesico a più lunga durata d´azione non avesse raggiunto il suo massimo effetto prima della fine dell´intervento chirurgico, può essere necessario continuare la somministrazione di remifentanil per mantenere l´analgesia durante l'immediato periodo postoperatorio, fino a che l´analgesia a più lunga durata d´azione abbia raggiunto il suo massimo effetto.

Qualora la somministrazione di remifentanil proseguisse dopo la procedura, si dovrà disporre di una struttura pienamente equipaggiata per il monitoraggio e il supporto della respirazione e della funzione cardiovascolare, sotto stretta supervisione di personale specificamente preparato nell'individuazione e nella gestione degli effetti respiratori di potenti oppioidi.

Si raccomanda inoltre di monitorare attentamente i pazienti in sede postoperatoria per rilevare dolore, ipotensione e bradicardia.

Ulteriori informazioni sulla somministrazione in pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente sono fornite nel paragrafo 4.2.

Nei pazienti con respirazione spontanea, la velocità iniziale di infusione del remifentanil può essere ridotta a 0,1 µg/kg/min e successivamente aumentato o ridotto ogni 5 min in frazioni da 0,025 µg/kg per mantenere equilibrato il rapporto tra l'entità dell'analgesia e il grado di depressione respiratoria.

In pazienti con respirazione spontanea non sono raccomandate dosi in bolo di analgesia durante il periodo postoperatorio.

Somministrazione mediante Target-Controlled Infusion (TCI)

Induzione e mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati

Remifentanil TCI deve essere usato in associazione ad agenti ipnotici endovenosi o inalatori durante l´induzione e il mantenimento dell´anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere tabella 1 riportata in precedenza per l'infusione a controllo manuale). In associazione a questi agenti, è generalmente possibile ottenere un'adeguata analgesia per l´induzione dell´anestesia e per l´intervento chirurgico con concentrazioni ematiche bersaglio di remifentanil comprese tra 3 e 8 ng/ml. Remifentanil deve essere titolato in base alla risposta individuale del paziente. Per interventi chirurgici particolarmente dolorosi possono essere necessarie concentrazioni ematiche bersaglio fino a 15 ng/ml.

Remifentanil, impiegato alle dosi sopra raccomandate, riduce significativamente la quantità di farmaco ipnotico richiesta per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati come raccomandato sopra al fine di evitare un incremento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil (vedere tabella 1 riportata in precedenza per l'infusione a controllo manuale).

4

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Nella tabella che segue sono riportate le concentrazioni ematiche equivalente di remifentanil ottenute impiegando un approccio TCI e diverse velocità di infusione a controllo manuale allo stato stazionario:

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

La velocità di infusione di remifentanil **(microgrammi/kg/min)**	**Concentrazioni ematiche di remifentanil** **(nanogrammi/ml)**
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

Non esistono dati sufficienti per raccomandare la somministrazione di remifentanil mediante TCI per l'anestesia in pazienti con ventilazione spontanea.

Linee guida per l'interruzione/il proseguimento della somministrazione nell'immediato periodo postoperatorio

Al termine della procedura chirurgica, una volta interrotta l'infusione TCI o ridotta la concentrazione bersaglio, è verosimile che la respirazione spontanea si ripristini a concentrazioni calcolate di remifentanil comprese tra 1 e 2 ng/ml. Come per le infusioni a controllo manuale, è necessario stabilire un'analgesia postoperatoria con analgesici ad azione più prolungata prima del termine della procedura chirurgica (vedere anche le Linee guida per l'interruzione/il proseguimento della somministrazione nell'immediato periodo postoperatorio riportate in precedenza per l'infusione a controllo manuale).

Non esistono dati sufficienti per raccomandare la somministrazione di REMIFENTANIL ACTAVIS mediante TCI per l'analgesia postoperatoria.

Popolazione pediatrica

Di età compresa tra 1 e 12 anni

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021

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

Mantenimento dell'anestesia

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

Linee guida di dosaggio per pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 e 12 anni)

*** anestetico concomitante**	**REMIFENTANIL AUROBINDO iniezione in bolo (microgrammi/kg)**	**REMIFENTANIL AUROBINDO infusione continua**	
		Velocità iniziale (microgrammi/kg/min)	**Range per il mantenimento dell'anestesia (microgrammi/kg/min)**
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 in concomitanza con ossido di azoto/ossigeno in un rapporto di 2:1*

Quando iniettato in bolo, REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere somministrato in un arco 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 AUROBINDO, se non è stata somministrata contemporaneamente una dose in bolo.

Per la sola somministrazione di ossido di azoto (70%) con REMIFENTANIL AUROBINDO, la velocità di infusione per il mantenimento dell'anestesia deve essere compresa fra 0,4 e 3 microgrammi/kg/min. Sebbene non siano stati condotti studi specifici, i dati rilevati nell'adulto indicano che 0,4 microgrammi/kg/min può rappresentare un'idonea dose iniziale.

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

Farmaci concomitanti

Remifentanil, impiegato alle dosi sopra raccomandate, riduce significativamente la quantità di farmaco ipnotico richiesta per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano, alotano e sevoflurano devono essere somministrati alle dosi sopra raccomandate al fine di evitare un incremento degli effetti emodinamici del remifentanil (ipotensione e bradicardia). Non sono disponibili dati relativi al dosaggio raccomandato in caso di uso concomitante di remifentanil con ipnotici diversi da quelli elencati (vedere paragrafo precedente: Somministrazione mediante infusione a controllo manuale, Farmaci concomitanti).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Linee guida per la gestione dei pazienti nell'immediato periodo postoperatorio

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

Dopo l´interruzione della somministrazione, a causa della rapidissima cessazione dell'azione del remifentanil, entro 5-10 minuti non sarà più presente attività residua. Pertanto, per i pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo generalmente a dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici alternativi prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Si deve tenere presente il tempo necessario affinché l´analgesico a più lunga durata d´azione possa raggiungere il suo effetto terapeutico. La scelta dell'analgesico, della dose e del momento della sua somministrazione deve essere programmata in anticipo ed essere individualmente adeguata al tipo di procedura chirurgica e al livello di assistenza postoperatoria previsti (vedere paragrafo 4.4).

Neonati/lattanti (di età inferiore a 1 anno)

C'è limitata esperienza negli studi clinici con remifentanil nei neonati e lattanti (di età inferiore a 1 anno; vedere paragrafo 5.1) Il profilo farmacocinetico di remifentanil nei neonati e nei lattanti (di età inferiore a 1 anno) è paragonabile a quello osservato negli adulti dopo la correzione delle differenze relative al peso corporeo (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, poiché non vi sono dati clinici sufficienti, la somministrazione di remifentanil non è raccomandata in questo gruppo di età.

L'uso per l'anestesia totale intravenosa (TIVA): c'è limitata esperienza negli studi clinici di remifentanil per il TIVA nei lattanti (vedere paragrafo 5.1) Tuttavia ci sono dati clinici insufficienti per dare raccomandazioni sul dosaggio.

Popolazioni speciali di pazienti

Per le raccomandazioni di dosaggio relative a popolazioni di pazienti speciali (pazienti anziani, obesi, con insufficienza renale ed epatica, pazienti sottoposti a neurochirurgia e pazienti ASA III/IV) vedere paragrafo 4.2.

Chirurgia cardiaca

Somministrazione mediante infusione a controllo manuale

Per le raccomandazioni di dosaggio in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, vedere la tabella che segue:

Linee guida di dosaggio per l'anestesia cardiaca

Indicazione	**REMIFENTANIL AUROBINDO iniezione in bolo (microgrammi/kg)**	**REMIFENTANIL AUROBINDO infusione continua (microgrammi/kg/min)**	
		Velocità iniziale	**Tassi di infusione tipici**

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

Intubazione	Non raccomandato	1	_
Mantenimento dell'anestesia			
• Isoflurano (dose iniziale 0,4 MAC)	da 0,5 a 1	1	da 0,003 a 4
• Propofol (dose iniziale 50 microgrammi/kg/min)	da 0,5 a 1	1	da 0,01 a 4,3
Prosecuzione dell'analgesia postoperatoria, prima dell'estubazione	Non raccomandato	1	da 0 a 1

Induzione dell'anestesia

Dopo la somministrazione di un ipnotico per conseguire la perdita di coscienza, REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere somministrato a una velocità di infusione iniziale di 1 microgrammo/kg/min. L'uso di iniezioni in bolo di REMIFENTANIL AUROBINDO durante l'induzione dell'anestesia in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca non è raccomandato. L'intubazione endotracheale non deve essere attuata fino ad almeno 5 minuti dopo l'avvio dell'infusione.

Periodo di mantenimento dell'anestesia

Successivamente all'intubazione endotracheale, la velocità di infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere titolata in funzione delle necessità del paziente. All'occorrenza possono essere somministrati anche boli supplementari. I pazienti cardiaci ad alto rischio, ad esempio i soggetti sottoposti a chirurgia valvolare o con una scarsa funzione ventricolare sinistra, devono ricevere un bolo massimo di 0,5 microgrammi/kg.

Tali raccomandazioni di dosaggio trovano applicazione anche durante la procedura di bypass cardiopolmonare ipotermico (vedere paragrafo 5.2).

Farmaci concomitanti

Remifentanil, impiegato alle dosi sopra raccomandate, riduce significativamente la quantità di farmaco ipnotico richiesta per mantenere l'anestesia. Pertanto, l'isoflurano e il propofol devono essere somministrati alle dosi sopra raccomandate al fine di evitare un incremento degli effetti emodinamici del remifentanil (ipotensione e bradicardia). Non sono disponibili dati relativi al dosaggio raccomandato in caso di uso concomitante di remifentanil con ipnotici diversi da quelli elencati (vedere paragrafo precedente: Somministrazione mediante infusione a controllo manuale (MCI), Farmaci concomitanti).

Linee guida per il trattamento postoperatorio del paziente

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Prosecuzione postoperatoria di remifentanil per fornire un'analgesia prima dell'estubazione: durante il trasferimento dei pazienti nel reparto postoperatorio si raccomanda di mantenere l'infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO alla velocità intraoperatoria finale. Il livello di analgesia e sedazione del paziente deve essere strettamente monitorato e la velocità di infusione di REMIFENTANIL ACTAVIS deve essere adattata alle necessità individuali del paziente (vedere di seguito "Terapia intensiva" per maggiori informazioni sulla gestione dei pazienti in terapia intensiva).

Individuazione di un'analgesia alternativa prima dell'interruzione di REMIFENTANIL AUROBINDO

Dopo l´interruzione della somministrazione, a causa della rapidissima cessazione dell'azione del remifentanil, entro 5-10 minuti non sarà più presente attività oppioide residua. Prima dell'interruzione di REMIFENTANIL AUROBINDO, si devono somministrare ai pazienti analgesici e sedativi alternativi con un anticipo sufficiente a consentire la stabilizzazione degli effetti terapeutici di questi agenti. Si raccomanda pertanto di pianificare la scelta dell'agente analgesico, la dose e il momento di somministrazione prima di staccare il paziente dalla ventilazione assistita.

Linee guida per l'interruzione di REMIFENTANIL AUROBINDO

A causa della rapidissima cessazione dell'azione di REMIFENTANIL AUROBINDO, in pazienti cardiaci sono stati riferiti ipertensione, brividi e dolore immediatamente dopo l'interruzione della somministrazione di REMIFENTANIL AUROBINDO (vedere paragrafo 4.8 *Effetti indesiderati*). Per minimizzare il rischio di tali evenienze si deve istituire un'analgesia alternativa adeguata (secondo la procedura già descritta in precedenza) prima di interrompere l'infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO 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 AUROBINDO non deve essere aumentata ed è possibile una titolazione solo verso il basso, supportata da analgesici alternativi secondo necessità. Si raccomanda di trattare adeguatamente con agenti alternativi variazioni emodinamiche, quali ipertensione e tachicardia.

Quando vengono somministrati altri agenti oppioidi nell'ambito dello schema terapeutico adottato per il passaggio all'analgesia alternativa, il paziente deve essere attentamente monitorato. Si deve sempre valutare il beneficio di fornire adeguata analgesia postoperatoria rispetto al potenziale rischio di depressione respiratoria correlato a questi agenti.

Somministrazione mediante Target-Controlled Infusion

Induzione e mantenimento dell'anestesia in pazienti ventilati

Remifentanil in TCI deve essere usato in associazione ad agenti ipnotici endovenosi o inalatori durante l´induzione e il mantenimento dell´anestesia in pazienti adulti ventilati (vedere la tabella 4.2 riportata nel paragrafo *Chirurgia cardiaca/Somministrazione mediante infusione a controllo manuale/Linee guida di dosaggio per l'anestesia cardiaca*). In associazione a questi agenti, un'adeguata analgesia per la chirurgia cardiaca si può in genere ottenere con le più alte concentrazioni ematiche bersaglio di remifentanil utilizzate per le procedure chirurgiche generali. Dopo titolazione di remifentanil in base alla

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

risposta individuale del paziente, negli studi clinici sono state usate concentrazioni ematiche fino a 20 nanogrammi/ml.
Remifentanil, impiegato alle dosi sopra raccomandate, riduce significativamente la quantità di farmaco ipnotico richiesta per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati come raccomandato sopra al fine di evitare un incremento degli effetti emodinamici (ipotensione e bradicardia) di remifentanil (vedere tabella 4.2 riportata nel paragrafo *Chirurgia cardiaca/Somministrazione mediante infusione a controllo manuale/Linee guida di dosaggio per l'anestesia cardiaca*).

Per informazioni sulle concentrazioni ematiche di remifentanil conseguite con l'infusione a controllo manuale, vedere tabella 6.

Linee guida per l'interruzione/il proseguimento della somministrazione nell'immediato periodo postoperatorio

Al termine della procedura chirurgica, una volta interrotta l'infusione TCI o raggiunta la concentrazione bersaglio, è verosimile che la respirazione spontanea si ripristini a concentrazioni calcolate di remifentanil comprese tra 1 e 2 ng/ml. Come per l'infusione a controllo manuale, prima del termine della procedura chirurgica si deve istituire un'analgesia postoperatoria con analgesici a durata d'azione più prolungata (vedere paragrafo 4.2 *Chirurgia cardiaca/Somministrazione mediante infusione a controllo manuale/Linee guida per l'interruzione di REMIFENTANIL* AUROBINDO).

Non esistono dati sufficienti per raccomandare la somministrazione di REMIFENTANIL AUROBINDO mediante TCI per l'analgesia postoperatoria.

Terapia intensiva
Adulti
REMIFENTANIL AUROBINDO può essere utilizzato in pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente. Se necessario è possibile somministrare farmaci sedativi supplementari.

Remifentanil è stato studiato in pazienti in terapia intensiva nell'ambito di studi clinici ben controllati per un periodo fino a tre giorni. Poiché i pazienti non sono stati seguiti per più di tre giorni, non sono state stabilite evidenze sulla sicurezza e l'efficacia in un intervallo più prolungato. L'utilizzo per un periodo superiore ai tre giorni non è pertanto raccomandato.

In considerazione della mancanza di dati, la somministrazione di remifentanil mediante TCI non è raccomandata nei pazienti in terapia intensiva.

Negli adulti si raccomanda di avviare la somministrazione di REMIFENTANIL AUROBINDO a una velocità di infusione compresa tra 0,1 microgrammi/kg/min (6 microgrammi/kg/ora) e 0,15 microgrammi/kg/min (9 microgrammi/kg/ora). La velocità di infusione deve essere titolata con incrementi da 0,025 microgrammi/kg/min (1,5 microgrammi/kg/ora) per conseguire il livello di analgesia desiderato. Tra i due aggiustamenti posologici deve intercorrere un intervallo di almeno 5 minuti. Il paziente deve essere attentamente monitorato e regolarmente rivalutato e la velocità di infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere modificata di conseguenza. Se si raggiunge la velocità di infusione di 0,2 microgrammi/kg/min (12 microgrammi/kg/ora) senza conseguire il livello di sedazione desiderato, si raccomanda di avviare la somministrazione di un sedativo idoneo (vedere sotto). La dose del sedativo deve essere titolata per conseguire il livello di sedazione desiderato. Se è necessaria un'analgesia supplementare è possibile attuare ulteriori incrementi da 0,025

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

microgrammi/kg/min (1,5 microgrammi/kg/ora) della velocità di infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO.

Nella tabella che segue sono riepilogati i tassi di infusione iniziali e gli intervalli di dose tipici per l'istituzione di un'analgesia in singoli pazienti:

Linee guida di dosaggio per l'uso di remifentanil nel contesto di terapia intensiva

Infusione continua microgrammi/kg/min (microgrammi/kg/ora)	
Velocità iniziale	**Range**
da 0,1 (6) a 0,15 (9)	da 0,006 (0,36) a 0,74 (44,4)

Nei pazienti in terapia intensiva non è raccomandata la somministrazione di boli di REMIFENTANIL AUROBINDO

L'uso di REMIFENTANIL AUROBINDO riduce il fabbisogno posologico di eventuali sedativi somministrati in concomitanza. Di seguito sono riportate le dosi iniziali tipiche degli agenti sedativi eventualmente richiesti.

Dose iniziale raccomandata degli agenti sedativi eventualmente richiesti

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

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

Analgesia supplementare per pazienti ventilati sottoposti a procedure dolorose

Può essere richiesto un aumento dell’attuale velocità di infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO per fornire una copertura analgesica aggiuntiva ai pazienti ventilati sottoposti a procedure di stimolazione e/o dolorose quali l´aspirazione endotracheale, la medicazione di ferite e la fisioterapia. È necessario mantenere una velocità di infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO di almeno 0,1 microgrammi/kg/min (6 microgrammi/kg/ora) per almeno 5 minuti prima dell´inizio della procedura di stimolazione. Possono essere attuate ulteriori modifiche della dose ogni 2-5 minuti con incrementi del 25-50% prima di, o in risposta a, ulteriori necessità di analgesia. Per fornire ulteriore anestesia durante procedure di stimolazione è stata somministrata una dose media di 0,25 microgrammi/kg/min (15 microgrammi/kg/ora), con un massimo di 0,74 microgrammi/kg/min (44,4 microgrammi/kg/ora).

Istituzione di un'analgesia alternativa prima dell'interruzione di REMIFENTANIL AUROBINDO

Dopo l´interruzione della somministrazione, a causa della rapidissima cessazione dell'azione del remifentanil, entro 5-10 minuti non sarà più presente attività

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

oppioide residua, a prescindere dalla durata dell'infusione. Dopo la somministrazione di remifentanil deve essere presa in considerazione la possibilità che si sviluppino assuefazione e iperalgesia. Prima dell'interruzione di remifentanil si devono somministrare ai pazienti analgesici e sedativi alternativi con un anticipo sufficiente a consentire la stabilizzazione degli effetti terapeutici di questi agenti e per evitare iperalgesia e alterazioni emodinamiche concomitanti. Si raccomanda pertanto di pianificare la scelta dell'agente analgesico, la dose e il momento di somministrazione prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Agenti analgesici a lunga durata d'azione o analgesici endovenosi o locali, che possono essere controllati dal personale sanitario o dal paziente stesso, rappresentano opzioni alternative di analgesia e devono essere scelti attentamente in funzione delle necessità del paziente.

La somministrazione prolungata di agonisti µ-oppioidi può indurre lo sviluppo di assuefazione.

Linee guida per l'estubazione e l'interruzione di REMIFENTANIL AUROBINDO

Per garantire un recupero senza problemi dal regime a base di remifentanil si raccomanda di titolare gradualmente la velocità di infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO fino a 0,1 microgrammi/kg/min (6 microgrammi/kg/ora) nell'arco di 1 ora al massimo prima dell'estubazione.

Dopo l'estubazione 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 ed è possibile una titolazione solo verso il basso, supportata da analgesici alternativi secondo necessità.

All'interruzione di REMIFENTANIL AUROBINDO la cannula EV deve essere pulita o rimossa al fine di evitare successive somministrazioni involontarie.

Quando vengono somministrati altri agenti oppioidi nell'ambito dello schema terapeutico adottato per il passaggio all'analgesia alternativa, il paziente deve essere attentamente monitorato. Il beneficio di fornire un’adeguata analgesia deve essere sempre rapportato al potenziale rischio di depressione respiratoria.

Nelle tabelle 1-5 seguenti sono riportate le linee guida relative alle velocità di infusione di REMIFENTANIL AUROBINDO in caso di infusione a controllo manuale.

Tabella 1: REMIFENTANIL AUROBINDO - Velocità infusionali (mg/kg/ora)

Velocità di erogazione del medicinale (µg/kg/min)	**Velocità di infusione (ml/kg/ora) per concentrati in soluzione di**			
	20 microgrammi/ml **1 mg/50 ml**	**25 microgrammi/ml** **1 mg/40 ml**	**50 microgrammi/ml** **1 mg/20 ml**	**250 microgrammi/ml** **10 mg/40 ml**
0,0125	0,038	0,03	0,015	Non raccomandato

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

0,025	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 AUROBINDO - Velocità di infusione (ml/ora) per 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 AUROBINDO - Velocità di infusione (ml/ora) per 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

13

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

	82,43,64,8									

Tabella 4: REMIFENTANIL AUROBINDO - Velocità di infusione (ml/ora) per 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 AUROBINDO - Velocità di infusione (ml/ora) per una soluzione da 250 microgrammi/ml

Velocità di infusione (microgrammi/kg/min)	**Peso del paziente (kg)**							
	30	**40**	**50**	**60**	**70**	**80**	**90**	**100**
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00

14

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

0,5 0,75 1,0 1,25 1,5 1,75 2,0	3,60 5,40 7,20 9,00 10,80 12,60 14,40	4,80 7,20 9,60 12,00 14,40 16,80 19,20	6,00 9,00 12,00 15,00 18,00 21,00 24,00	7,20 10,80 14,40 18,00 21,60 25,20 28,80	8,40 12,60 16,80 21,00 25,20 29,40 33,60	9,60 14,40 19,20 24,00 28,80 33,60 38,40	10,80 16,20 21,60 27,00 32,40 37,80 43,20	12,00 18,00 24,00 30,00 36,00 42,00 48,00

Nella tabella che segue sono riportate le concentrazioni ematiche equivalenti di remifentanil ottenute impiegando un approccio TCI e diverse velocità di infusione a controllo manuale allo stato stazionario:

Tabella 6: Concentrazioni ematiche di remifentanil (ng/ml) valutate usando il modello farmacocinetico di Minto (1997) in un paziente di sesso maschile, di 40 anni di età, 70 kg di peso, 170 cm di altezza, per diverse velocità di infusione a controllo manuale (microgrammi/kg/min) allo stato stazionario.

REMIFENTANIL AUROBINDO **Velocità di infusione (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

Popolazione pediatrica

L'uso di remifentanil in pazienti pediatrici in terapia intensiva non è raccomandato poiché non vi sono dati disponibili in questa popolazione di pazienti.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale in terapia intensiva non sono necessari aggiustamenti alle dosi raccomandate di cui sopra, nemmeno nei pazienti in terapia renale sostitutiva. Occorre comunque considerare che nei pazienti con insufficienza renale la clearance del metabolita acido carbossilico risulta ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Popolazioni speciali di pazienti
Anziani (sopra i 65 anni di età)

Anestesia generale

In questa popolazione è necessaria cautela nel somministrare remifentanil.
La dose iniziale di REMIFENTANIL AUROBINDO somministrato a pazienti sopra i 65 anni deve essere la metà della dose raccomandata per gli adulti e va successivamente titolata secondo le necessità individuali del paziente, poiché in questa popolazione di pazienti è stata osservata una maggiore sensibilità agli effetti farmacodinamici del remifentanil.

Tale correzione posologica deve essere attuata in tutte le fasi dell'anestesia, inclusi l'avvio dell'analgesia, il suo mantenimento e l'immediata fase postoperatoria.

In considerazione della maggiore sensibilità dei pazienti anziani al remifentanil, quando si somministra remifentanil mediante TCI in questa popolazione la concentrazione bersaglio iniziale deve essere compresa tra 1,5 e 4 ng/ml, con successive titolazioni in funzione della risposta individuale del paziente.

Anestesia nella chirurgia cardiaca

Non è richiesta una riduzione della dose iniziale (vedere paragrafo 4.2).

Terapia intensiva

Non è richiesta una riduzione della dose iniziale (vedere paragrafo 4.2).
Neurochirurgia

La limitata esperienza clinica acquisita in pazienti sottoposti a neurochirurgia ha dimostrato che non sono richieste particolari raccomandazioni di dosaggio.

Pazienti ASA III/IV

Anestesia generale

Poiché è lecito attendersi effetti emodinamici più pronunciati degli oppioidi potenti nei pazienti ASA III/IV, occorre esercitare la debita cautela nel somministrare remifentanil in questa popolazione. È pertanto raccomandata una riduzione iniziale della dose e una successiva titolazione.

In considerazione della mancanza di dati, non possono essere emanate raccomandazioni di dosaggio per i bambini.

Per la TCI nei pazienti ASA III o IV si deve adottare un bersaglio iniziale inferiore, compreso tra 1,5 e 4 ng/ml, e titolare successivamente la dose fino al conseguimento di una risposta.

Anestesia cardiaca

Non è necessaria alcuna correzione del dosaggio iniziale.
Obesità

Per l´infusione a controllo manuale si raccomanda che nei pazienti obesi il dosaggio di REMIFENTANIL AUROBINDO venga ridotto e sia calcolato sulla base

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

del peso corporeo ideale, poiché la clearance e il volume di distribuzione del remifentanil si correlano in modo migliore al peso corporeo ideale piuttosto che a quello reale.

Con il calcolo della massa corporea magra (*Lean Body Mass – LBM*) usato nel modello di Minto, la LBM probabilmente viene sottostimata in pazienti di sesso femminile con un indice di massa corporea (*Body Mass Index - BMI*) superiore a 35 kg/m^2 e in pazienti di sesso maschile con indice di massa corporea (BMI) superiore a 40 kg/m^2. In questi pazienti, onde evitare il sovradosaggio, remifentanil somministrato mediante TCI deve essere titolato attentamente in funzione della risposta individuale.

Insufficienza renale

Sulla base degli studi finora condotti non è necessaria una modifica della posologia nei pazienti con insufficienza renale, compresi i pazienti in terapia intensiva; tali pazienti mostrano però una ridotta clearance del metabolita acido carbossilico.

Insufficienza epatica

Poiché in questa popolazione di pazienti il profilo farmacocinetico del remifentanil è inalterato, non è necessaria alcuna modifica della dose iniziale rispetto alla dose utilizzata nei pazienti adulti sani. Tuttavia i pazienti con grave insufficienza epatica possono risultare lievemente più sensibili agli effetti di depressione respiratoria del remifentanil (vedere paragrafo 4.4). Tali pazienti devono essere monitorati attentamente e la dose del remifentanil titolata in funzione delle necessità individuali del paziente.

Metodo di somministrazione

REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per l'assistenza e il monitoraggio della funzionalità respiratoria e cardiovascolare, da 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. Il personale qualificato deve anche essere in grado di ristabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita.

Il remifentanil in infusione continua deve essere somministrato per mezzo di un dispositivo di infusione calibrato in una linea infusionale a rapido deflusso o per mezzo di una linea infusionale dedicata. La linea infusionale deve essere connessa, o posta vicina, alla cannula venosa per ridurre al minimo lo spazio morto potenziale (vedere paragrafo 6.6 per ulteriori informazioni, incluse le tabelle per la titolazione del la velocità di infusione del remifentanil per peso corporeo, secondo le necessità anestetiche dei pazienti). Si deve prestare attenzione al fine di evitare l´ostruzione o il distacco della linea infusionale e di rimuovere in modo adeguato il residuo di remifentanil presente nella linea infusionale dopo l´uso (vedere paragrafo 4.4). Le linee infusionali/il sistema di infusione devono essere rimossi una volta terminato l'uso, per evitare una somministrazione accidentale.

Remifentanil può essere somministrato mediante infusione controllata a obiettivo (*Target Controlled Infusion*, 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)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Si deve prestare attenzione al fine di evitare l´ostruzione o il distacco del set infusionale e sciacquare il set infusionale accuratamente per rimuovere in modo adeguato il residuo di REMIFENTANIL AUROBINDO presente nel set infusionale dopo l'interruzione della somministrazione (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

Dopo ricostituzione della polvere liofilizzata, remifentanil non deve essere somministrato senza un'ulteriore diluizione. Per le istruzioni sulla ricostituzione/diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Per le condizioni di conservazione vedere paragrafo 6.3

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

Per infusioni TCI la diluizione raccomandata di REMIFENTANIL AUROBINDO varia da 20 a 50 microgrammi/ml.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Ipersensibilità altri analoghi del fentanil.

REMIFENTANIL AUROBINDO è controindicato per l'impiego epidurale e intratecale in quanto nella formulazione è presente glicina (vedere paragrafo 5.3).

REMIFENTANIL AUROBINDO è controindicato 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, da 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. Il personale qualificato deve anche essere in grado di ristabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita.

Poiché i pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica non sono stati seguiti per più di tre giorni, non sono state stabilite evidenze sulla sicurezza e l'efficacia in un intervallo più prolungato. Nei pazienti in terapia intensiva non è pertanto raccomandato un utilizzo più prolungato.

Cessazione rapida dell'azione/Passaggio ad analgesia alternativa

A causa della rapidissima cessazione dell'azione del remifentanil, i pazienti possono riprendersi rapidamente dall'anestesia ed entro 5-10 minuti dall'interruzione della somministrazione non sarà più presente attività oppioide residua. Durante la somministrazione di remifentanil, che è un agonista dei μ-oppioidi, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sviluppino assuefazione e iperalgesia. Prima dell'interruzione di remifentanil si devono

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

somministrare ai pazienti analgesici e sedativi alternativi con un anticipo sufficiente a consentire la stabilizzazione degli effetti terapeutici di questi agenti e per evitare iperalgesia e alterazioni emodinamiche concomitanti.

Pertanto, per i pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo generalmente a dolore post-operatorio, è necessario somministrare analgesici alternativi prima di interrompere la somministrazione di remifentanil. Si deve tenere presente il tempo necessario affinché l´analgesico a più lunga durata d´azione possa raggiungere il suo massimo effetto. La scelta dell'analgesico deve essere appropriata al tipo di intervento cui è stato sottoposto il paziente e al livello di assistenza postoperatoria. Quando si somministrano altri agenti oppioidi nell'ambito del regime di transizione a un'analgesia alternativa si deve sempre valutare il beneficio di fornire adeguata analgesia postoperatoria rispetto al potenziale rischio di depressione respiratoria correlato a questi agenti.

Somministrazione accidentale

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

Interruzione del trattamento

In seguito alla brusca interruzione del trattamento con remifentanil sono stati riferiti sintomi, quali tachicardia, ipertensione e agitazione, in particolare dopo una somministrazione prolungata di durata superiore ai 3 giorni. Nei casi riferiti sono stati di aiuto il ripristino della terapia e la riduzione graduale del dosaggio. L'impiego di REMIFENTANIL AUROBINDO in pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica non è raccomandato per una durata del trattamento superiore ai 3 giorni.

Rigidità muscolare: prevenzione e gestione

Alle dosi raccomandate può verificarsi rigidità muscolare. Come con altri oppioidi l'incidenza di rigidità muscolare è correlata al dosaggio e alla velocità di somministrazione. Pertanto, le iniezioni in bolo devono essere somministrate in un arco di tempo non inferiore a 30 secondi.

La rigidità muscolare indotta dal remifentanil deve essere trattata con misure di supporto idonee, nel contesto della condizione clinica del paziente. Un'eccessiva rigidità muscolare che si verifichi durante l'induzione dell'anestesia deve essere trattata mediante somministrazione di un miorilassante e/o di agenti ipnotici supplementari. La rigidità muscolare osservata durante l'impiego di remifentanil come agente analgesico può essere trattata interrompendo o riducendo la velocità di somministrazione del remifentanil. Dopo l'interruzione dell'infusione di remifentanil la rigidità muscolare si risolve nell'arco di pochi minuti. In alternativa si può somministrare un antagonista oppioide, che può però vanificare o attenuare l'effetto analgesico del remifentanil.

Depressione respiratoria: misure preventive e trattamento

Come con altri oppioidi potenti, l'analgesia profonda si accompagna a una marcata depressione respiratoria. Remifentanil deve pertanto essere utilizzato esclusivamente in strutture dotate di apparecchiature per il monitoraggio e la gestione della depressione respiratoria. Occorre esercitare la debita cautela in

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

pazienti con insufficienza polmonare e con grave insufficienza epatica. Tali pazienti possono risultare leggermente più sensibili agli effetti di depressione respiratoria del remifentanil. Tali pazienti devono essere monitorati attentamente e la dose del remifentanil titolata in funzione delle necessità individuali del paziente.

La comparsa di depressione respiratoria deve essere gestita in modo appropriato, ad esempio riducendo la velocità di infusione del 50% o interrompendo provvisoriamente l'infusione. Diversamente da altri analoghi del fentanil, remifentanil non ha dimostrato di causare depressione respiratoria ricorrente, nemmeno dopo somministrazione prolungata. Tuttavia, in presenza di fattori confondenti (p.es. somministrazione accidentale di dosi in bolo (vedere paragrafo seguente) e somministrazione concomitante di oppioidi a più lunga durata d'azione) è stata riferita l'insorgenza di depressione respiratoria fino a 50 minuti dopo l'interruzione dell'infusione. Poiché vi sono numerosi fattori che possono influenzare il recupero postoperatorio, è importante assicurarsi che il paziente sia pienamente cosciente e abbia raggiunto un'adeguata ventilazione spontanea prima di lasciare l'area operatoria.

Effetti cardiovascolari

Ipotensione e bradicardia, che possono essere la causa di arresto asistolico e arresto cardiaco (vedere paragrafi 4.5 e 4.8), possono essere gestite riducendo la velocità di infusione del remifentanil o la dose di anestetici concomitanti, oppure usando, secondo il caso, soluzioni per somministrazione endovenosa, agenti vasopressori, o agenti anticolinergici.

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

Abuso di farmaci

Come altri oppioidi, remifentanil può causare dipendenza.

Eccipienti

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

Popolazione pediatrica
Neonati e lattanti

Sono disponibili dati limitati sull’uso nei neonati/lattanti di età inferiore ad 1 anno (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Remifentanil non è metabolizzato dalla plasma-colinesterasi e pertanto non si prevedono interazioni con i farmaci metabolizzati da detto enzima.

Come altri oppioidi, remifentanil, sia somministrato per infusione a controllo manuale sia tramite TCI, riduce la quantità o le dosi di anestetici somministrati per via endovenosa o 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 a un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati associati a tali farmaci.

Esistono dati molto limitati sulle interazioni farmacologiche con altri oppioidi relativamente all'anestesia.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Gli effetti cardiovascolari di remifentanil (ipotensione e bradicardia) possono essere esacerbati nei pazienti che assumono contemporaneamente farmaci cardiodepressivi, quali beta-bloccanti e bloccanti dei canali del calcio (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nelle donne in gravidanza non sono stati finora effettuati studi appropriati e adeguatamente controllati REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere usato in gravidanza solamente se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Travaglio e parto

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di 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 respiratoria nel bambino.

Allattamento

Non è noto se il remifentanil sia escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché gli analoghi del fentanil sono escreti nel latte materno e composti correlati al remifentanil sono stati rilevati nel latte di ratti trattati con remifentanil, occorre avvisare le madri che allattano di interrompere l'allattamento al seno per 24 ore dopo la somministrazione del remifentanil.

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

REMIFENTANIL AUROBINDO compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Se si prevede di dimettere rapidamente il paziente dopo la somministrazione del remifentanil e di agenti anestetici il paziente deve essere avvisato di non guidare, né utilizzare macchinari. È consigliabile che il paziente sia accompagnato durante il viaggio di ritorno a casa e che eviti l'assunzione di alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati associati al remifentanil sono dirette conseguenze dell'azione dell'agonista μ-oppioide.

La seguente terminologia è stata utilizzata nella classificazione della frequenza degli effetti indesiderati:

Molto comune: ≥1/10

Comune: ≥1/100, <1/10

Non comune: ≥1/1000, <1/100

Raro: ≥1/10000, <1/1000

Molto raro: <1/10000

Non nota: (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

L'incidenza è elencata sotto ciascuna classe di organi:

21

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Patologie del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi, sono state riferite in pazienti trattati con remifentanil in associazione a uno o più agenti anestetici.

Patologie psichiatriche

Non nota: dipendenza.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: rigidità muscolo-scheletrica.

Raro: sedazione (durante il risveglio dall'anestesia generale).

Patologie cardiache

Comune: bradicardia.

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

Patologie vascolari

Molto comune: ipotensione.

Comune: ipertensione in sede postoperatoria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: depressione respiratoria acuta, apnea.

Non comune: ipossia.

Non nota: tosse.

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: 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 in sede postoperatoria.

Non comune: dolore postoperatorio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

22

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021

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

4.9 Sovradosaggio

Come per tutti gli analgesici oppioidi il sovradosaggio si manifesta generalmente come un ampliamento dell'azione farmacologia prevedibile del remifentanil. In considerazione della brevissima durata d'azione del remifentanil, il potenziale di effetti nocivi dovuti a sovradosaggio è limitato al periodo temporale immediatamente successivo alla somministrazione del medicinale. La risposta all'interruzione del medicinale è rapida, con il ripristino della situazione basale nell'arco di dieci minuti.

In caso di sovradosaggio o di sospetto sovradosaggio, adottare i seguenti provvedimenti: interrompere la somministrazione di REMIFENTANIL AUROBINDO, mantenere la pervietà delle vie aeree, iniziare la ventilazione assistita o controllata con ossigeno e mantenere un'adeguata funzione cardiovascolare. Se alla rigidità muscolare si associa depressione respiratoria, può essere richiesta la somministrazione di un miorilassante per facilitare la respirazione controllata o assistita. Possono essere impiegate soluzioni per via endovenosa e agenti vasopressori per il trattamento dell'ipotensione e altre misure di supporto.

La somministrazione per via endovenosa di un antagonista oppioide come il naloxone può essere impiegata come antidoto specifico per trattare la depressione respiratoria grave in aggiunta al supporto respiratorio. La durata della depressione respiratoria successiva al sovradosaggio con REMIFENTANIL AUROBINDO difficilmente supererà la durata d'azione dell'antagonista oppioide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici oppioidi, codice ATC: N01AH06

Il remifentanil è un agonista μ-oppioide selettivo caratterizzato da una rapida manifestazione e da una durata d'azione molto breve. L'attività μ-oppioide di remifentanil è contrastata dagli antagonisti dei narcotici, come il naloxone.

Determinazioni del livello di istamina in pazienti e in volontari sani non hanno evidenziato un rialzo dei livelli di istamina a seguito della somministrazione di remifentanil in dosi fino a 30 microgrammi/kg somministrate in bolo.

Popolazione pediatrica

Neonati/lattanti (di età inferiore a 1 anno)

In uno studio multicentrico, randomizzato (rapporto di 2:1 remifentanil:alotano), in aperto, in gruppi paralleli, di 60 neonati e lattanti al di sotto delle otto settimane di vita (media 5.5 settimane) con uno stato fisico ASA di I-II che erano sottoposti a piloromiotomia, la sicurezza e l'efficacia del remifentanil (somministrato a 0,4 microgrammi/kg/min come infusione iniziale continua più aggiunte supplementari o cambi della velocità di infusione a seconda delle necessità) è stata comparata ad alotano (somministrato allo 0.4 % con incrementi supplementari a seconda delle necessità). Il mantenimento dell'anestesia è stato raggiunto da una somministrazione aggiuntiva del 70% di ossido nitroso (N2O) più il 30 % di ossigeno. I tempi di recupero furono superiori nel gruppo di remifentanil rispetto a quello dell'alotano (non significativo). L'utilizzo per l'anestesia totale intravenosa (TIVA) – Bambini di età compresa tra 6 mesi e 16 anni per il TIVA con remifentanil nella chirurgia pediatrica fu comparato

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

all'anestesia da inalazione in tre studi randomizzati open-label. I risultati sono riassunti nella tabella in basso:

Intervento chirurgico	**Età (anni) (N)**	**Condizioni dello studio (mantenimento)**	**Estubazione (min) (media (DS))**
Chirurgia addominale inferiore/urologica	0.5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0.125-10 µg/kg/min)	11.8 (4.2)
		Anestesia da inalazione: Sevoflurano (1.0-1.5 MAC) e remifentanil (0.125-1.0 µg/kg/min)	15.0 (5.6) ($p<0.05$)
Chirurgia otorinolaringoiatrica	4-11 (50)	TIVA : propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0.5 µg/kg/min)	11 (3.7)
		Anestesia da inalazione: Desflurano (1.3 MAC) e miscela di N2O	9.4 (2.9) Non significativa
Chirurgia otorinolaringoiatrica	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0.2 -0.5 mg/kg/h) + propofol (100-200 mg/kg/h)	Tempi di estubazione comparabili (sulla base di dati limitati)
		Anestesia da inalazione: Sevoflurano (1 - 1.5 MAC) e miscela di N2O)	

Nello studio in chirurgia addominale/urologica, comparando remifentanil/propofol con remifentanil/sevoflurano, si è manifestata significativamente più spesso ipotensione nel gruppo remifentanil/sevoflurano, e bradicardia più spesso nel gruppo remifentanil propofol.

24

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Nello studio in chirurgia otorinolaringoiatrica, comparando remifentanil/propofol con desflurano/ossido nitroso, una più significativa frequenza cardiaca è stata notata nei pazienti che ricevevano desflurano/ossido nitroso rispetto a remifentanil/propofol e valori di linea di base.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione di remifentanil alle dosi raccomandate l'emivita biologica effettiva varia da 3 a 10 minuti

Distribuzione

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 raccomandato. Ogni aumento di 0,1 µg/kg/min nella velocità di infusione determina un innalzamento della concentrazione ematica di remifentanil di 2,5 ng/ml.

Remifentanil è legato per circa il 70% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Remifentanil è un oppioide soggetto a metabolizzazione esterasica che è suscettibile di metabolizzazione da parte delle esterasi ematiche non specifiche e tissutali. Il metabolismo di remifentanil dà luogo alla formazione di un metabolita acido carbossilico essenzialmente inattivo (in un rapporto di potenza rispetto a remifentanil di 1:4600).

Gli studi condotti nell'uomo indicano che l'attività farmacologica si associa al composto originario. Pertanto l'attività di questo metabolita è priva di qualsiasi significato clinico.

L'emivita del metabolita nell'adulto sano è di 2 ore. In pazienti con funzione renale nella norma il 95% circa del remifentanil viene rinvenuto nelle urine in forma di metabolita acido carbossilico.

Remifentanil non è un substrato delle colinesterasi plasmatiche.

Passaggio attraverso la placenta e nel latte materno

In uno studio clinico condotto sull'uomo le concentrazioni medie di remifentanil nella madre sono risultate all'incirca doppie rispetto a quelle rilevate nel feto. In alcuni casi, tuttavia, le concentrazioni fetali sono state analoghe a quelle materne. Il rapporto artero-venoso ombelicale delle concentrazioni di remifentanil è risultato pari a circa il 30%, a indicare la presenza di un metabolismo del remifentanil nel neonato. Sostanze correlate al remifentanil sono state trasferito al latte di ratti in allattamento.

Anestesia cardiaca

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

Insufficienza renale

La funzione renale non influisce sul rapido recupero dalla sedazione e dall'analgesia a base di remifentanil.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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 farmacocinetica del remifentanil non risulta significativamente alterata nei pazienti che presentano vari gradi di insufficienza renale, nemmeno dopo somministrazione fino a 3 giorni in un contesto di terapia intensiva.

Non vi sono evidenze che il remifentanil sia estratto in corso di terapia renale sostitutiva.

La clearance del metabolita acido carbossilico è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti in terapia intensiva con insufficienza renale moderata/grave la concentrazione del metabolita acido carbossilico dovrebbe raggiungere le 100 volte circa il livello del remifentanil allo stato stazionario. I dati clinici dimostrano che l'accumulo del metabolita non determina effetti μ-oppioidi clinicamente rilevanti, nemmeno dopo la somministrazione di infusioni di remifentanil fino a 3 giorni in questi pazienti.

Ad oggi non si dispone di dati sulla sicurezza e l'attività farmacocinetica dei metaboliti successivamente all'infusione di remifentanil per più di 3 giorni.

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

Insufficienza epatica

Il profilo farmacocinetico del remifentanil non risulta alterato in pazienti con grave insufficienza epatica in attesa di trapianto di fegato, né durante la fase anepatica dell'intervento di trapianto del fegato. I pazienti con grave insufficienza epatica potrebbero risultare lievemente più sensibili agli effetti di depressione respiratoria del remifentanil. Tali pazienti devono essere monitorati attentamente e la dose del remifentanil titolata in funzione delle necessità individuali del paziente.

Popolazione pediatrica

I valori medi della clearance e del volume di distribuzione allo stato stazionario del remifentanil risultano aumentati nei bambini più piccoli e si riducono ai valori dei giovani adulti sani entro i 17 anni di età. L'emivita di eliminazione del remifentanil nei neonati non differisce significativamente da quella di giovani adulti sani. Le variazioni dell'effetto analgesico in seguito a modifiche della velocità di infusione del remifentanil devono essere rapide e analoghe a quelle osservate in giovani adulti sani. La farmacocinetica del metabolita acido carbossilico in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 17 anni è simile a quella osservata nell'adulto, dopo adeguata correzione in funzione delle differenze di peso corporeo.

Anziani

La clearance del remifentanil risulta lievemente ridotta (del 25% circa) nei pazienti anziani (sopra i 65 anni di età) rispetto ai pazienti giovani. L'attività farmacodinamica del remifentanil aumenta con l'aumentare dell'età. I pazienti anziani presentano una EC_{50} del remifentanil per la formazione delle onde delta sull'elettroencefalogramma inferiore del 50% rispetto ai pazienti giovani; nei pazienti anziani la dose iniziale di remifentanil deve pertanto essere ridotta del 50% e successivamente titolata per soddisfare le necessità individuali del paziente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

26

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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).

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

Tossicità acuta

Segni attesi di intossicazione da μ-oppioidi sono stati osservati in topi, ratti e cani non ventilati in seguito alla somministrazione di remifentanil in singolo grosso bolo endovenoso. In questi studi la specie più sensibile, il ratto di sesso maschile, è sopravvissuta dopo somministrazione di 5 mg/kg.

Le emorragie intracraniche nei cani causate da ipossia si sono ridotte entro 14 giorni dopo l'interruzione della somministrazione di remifentanil.

Tossicità cronica

Dosi in bolo di remifentanil somministrate a ratti e cani non ventilati hanno determinato depressione respiratoria in tutti i gruppi posologici ed emorragie intracraniche reversibili nei cani. Successive indagini hanno dimostrato che le microemorragie erano dovute a ipossia e non erano specificamente correlate al remifentanil. Le microemorragie intracraniche non sono state osservate negli studi di infusione condotti in ratti e cani non ventilati poiché tali studi sono stati condotti a dosi che non hanno causato una grave depressione respiratoria. Dagli studi preclinici si evince che la depressione respiratoria e le sequele associate rappresentano la causa più probabile di eventi avversi potenzialmente gravi nell'uomo.

La somministrazione intratecale ai cani della sola formulazione di glicina (senza cioè il reminfentanil) ha causato agitazione, dolore, disfunzione e mancanza di coordinazione degli arti posteriori. Si ritiene che tali effetti siano conseguenti all'eccipiente glicina. Grazie alle migliori proprietà tamponanti del sangue, alla più rapida diluizione e alla bassa concentrazione della glicina nella formulazione di REMIFENTANIL AUROBINDO, queste osservazioni sperimentali sono prive di rilevanza clinica per la somministrazione endovenosa di REMIFENTANIL AUROBINDO.

Studi di tossicità riproduttiva

Gli studi sul trasferimento placentale in ratti e conigli hanno dimostrato che i cuccioli sono esposti al remifentanil e/o al suo metabolita durante la crescita e lo sviluppo. Sostanze correlate al remifentanil sono state trasferite al latte di ratti in allattamento.

Remifentanil ha dimostrato di ridurre la fertilità in ratti di sesso maschile trattati giornalmente con un'iniezione endovenosa per almeno 70 giorni a una dose di 0,5 mg/kg, o approssimativamente 250 volte la massima dose raccomandata per l'uomo in bolo di 2 microgrammi/kg. La fertilità dei ratti femmina non è risultata compromessa a dosi fino a 1 mg/kg somministrate per almeno 15 giorni prima dell'accoppiamento. Non sono stati osservati effetti teratogeni del remifentanil a dosi fino a 5 mg/kg nel ratto e 0,8 mg/kg nel coniglio. La somministrazione del remifentanil al ratto in epoca gestazionale avanzata e durante l'allattamento a dosi fino a 5 mg/kg per via endovenosa non ha avuto effetti significativi sulla sopravvivenza, lo sviluppo o le capacità riproduttive della generazione F1.

27

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Genotossicità

Remifentanil non ha dato luogo a risultati positivi in una serie di test di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, tranne nel test tk *in vitro* sul linfoma murino, che ha dato un risultato positivo con attivazione metabolica. Poiché i risultati sul linfoma murino non sono stati confermati in ulteriori test *in vitro* e *in vivo*, non si ritiene che il trattamento con remifentanil rappresenti un pericolo genotossico per i pazienti.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina
Acido idrocloridrico al 37% (per la correzione del pH)
Soluzione di idrossido di sodio al 17% (per la correzione del pH)

6.2 Incompatibilità

REMIFENTANIL AUROBINDO non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.
Non deve essere miscelato con iniezione di Ringer lattato, né con soluzione iniettabile di Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%). REMIFENTANIL AUROBINDO non deve essere mescolato con propofol nella stessa soluzione endovenosa. Per la compatibilità in caso di somministrazione mediante catetere endovenoso, vedere paragrafo 6.6

La somministrazione di REMIFENTANIL AUROBINDO in un'unica linea di infusione con sangue/siero/plasma non è raccomandata poiché le esterasi non specifiche presenti negli emoderivati potrebbero causare l'idrolisi del remifentanil nel suo metabolita inattivo.
REMIFENTANIL AUROBINDO non deve essere mescolato con altri agenti terapeutici prima della somministrazione.

6.3 Periodo di validità

2 anni

In seguito a ricostituzione e diluizione 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.

Nel caso in cui l'utilizzo non fosse immediato, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione: generalmente non più di 24 ore a una temperatura da 2 a 8°C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

REMIFENTANIL AUROBINDO 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

Non conservare a una temperatura superiore ai 25°C.

28

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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 conservare in frigorifero né congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

REMIFENTANIL AUROBINDO 2 mg / 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

Non conservare a una temperatura superiore ai 30°C.

Non conservare in frigorifero né congelare.

Per le indicazioni sulla conservazione del medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

REMIFENTANIL AUROBINDO 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

flaconcino da 3,5 ml in vetro trasparente (di tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e cappuccio bianco.

Contenuto: 5 flaconcini per confezione.

REMIFENTANIL AUROBINDO 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

flaconcino da 3,5 ml in vetro trasparente (di tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e cappuccio azzurro.

Contenuto: 5 flaconcini per confezione.

REMIFENTANIL AUROBINDO 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

flaconcino da 8 ml in vetro trasparente (di tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e cappuccio blu.

Contenuto: 5 flaconcini per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere preparato per l'uso endovenoso aggiungendo il volume appropriato (secondo quanto riportato nella tabella seguente) di uno dei diluenti sotto elencati per somministrare una soluzione ricostituita con una concentrazione di circa 1 mg/ml.

Presentazione	**Volume di diluente da aggiungere**	**Concentrazione della soluzione ricostituita**
REMIFENTANIL AUROBINDO 1 mg	1 ml	1 mg/ml

29

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

REMIFENTANIL AUROBINDO 2 mg	2 ml	1 mg/ml
REMIFENTANIL AUROBINDO 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Il prodotto ricostituito deve essere ispezionato visivamente (per quanto consentito dal flaconcino) per rilevare particelle solide, variazione del colore o danno del flaconcino. Qualora si rilevasse qualche problema, la soluzione dovrà essere scartata. La soluzione pronta è esclusivamente monouso. Eventuale soluzione non utilizzata deve essere gettata.

Nel caso di infusione a controllo manuale REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere somministrato dopo un'ulteriore diluizione fino a una concentrazione compresa tra 20 e 250 microgrammi/ml (50 microgrammi/ml è la diluizione raccomandata per gli adulti e 20-25 µg/ml per pazienti pediatrici a partire da 1 anno di età).

Nel caso di infusione controllata a obiettivo (TCI), REMIFENTANIL AUROBINDO deve essere somministrato dopo un'ulteriore diluizione fino a una concentrazione compresa tra 20 e 50 microgrammi/ml.

La diluizione deve essere de adattata all'apparecchiatura tecnica del sistema di infusione e alle necessità previste del paziente.

La soluzione diluita è esclusivamente monouso.

Per la diluizione si deve utilizzare uno dei seguenti liquidi infusionali:

Acqua per preparazioni iniettabili
Glucosio, 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile
Glucosio, 50 mg/ml (5%) e cloruro di sodio 9 mg/ml (9%) soluzione iniettabile
Cloruro di sodio, 9 mg/ml (9%) soluzione iniettabile
Cloruro di sodio, 4,5 mg/ml (0,45 %) soluzione iniettabile

La soluzione diluita deve essere ispezionata visivamente per verificare che sia limpida, trasparente e priva di particelle solide e che i flaconcini non siano danneggiati. Qualora si rilevasse qualche problema, la soluzione dovrà essere scartata.

REMIFENTANIL AUROBINDO ha dimostrato di essere compatibile con i seguenti liquidi infusionali somministrati mediante catetere endovenoso:

Soluzione iniettabile di Ringer lattato;
Soluzione iniettabile di Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%).

REMIFENTANIL AUROBINDO ha dimostrato di essere compatibile con il propofol somministrato mediante catetere endovenoso.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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

Aurobindo Pharma Italia S.r.l , via San Giuseppe 102 - 21047 - Saronno (VA)

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

REMIFENTANIL AUROBINDO 1 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

A.I.C. 040168015

REMIFENTANIL AUROBINDO 2 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

A.I.C. 040168027

REMIFENTANIL AUROBINDO 5 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione:

A.I.C. 040168039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

31

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
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