

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remifentanil Mylan Generics 1 mg [2 mg] [5 mg], polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene 1 mg [2 mg] [5 mg] di remifentanil (come cloridrato).

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

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere da bianca a biancastra.

pH della soluzione ricostituita: da 2,5 a 3,5.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Remifentanil Mylan Generics è indicato per l'induzione dell'analgesia nella terapia intensiva con ventilazione meccanica in pazienti di età uguale e superiore ai 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Remifentanil Mylan Generics deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per l'assistenza e il monitoraggio della funzionalità respiratoria e cardiovascolare, e da personale specificatamente qualificato nell'uso di farmaci anestetici e nell'individuazione e trattamento degli eventi avversi attesi da oppioidi potenti, inclusa la rianimazione respiratoria e cardiaca. Il personale qualificato deve inoltre essere in grado di ristabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita.

Remifentanil Mylan Generics in infusione continua deve essere somministrato per mezzo di un dispositivo di infusione calibrato in un set infusionale a deflusso rapido o per mezzo di un set infusionale dedicato.

Tale set infusionale deve essere connesso, o posto vicino, all'ago cannula e saturato in modo da ridurre il potenziale spazio morto (vedere paragrafo 6.6).

Remifentanil Mylan Generics può anche essere somministrato tramite infusione controllata mirata (TCI) con un dispositivo di infusione approvato che incorpora il

modello farmacocinetico di Minto con covariate per età e massa corporea magra (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Si deve prestare attenzione al fine di evitare l'ostruzione o il distacco del set infusionale e di rimuovere in modo adeguato i residui di Remifentanil Mylan Generics presenti nel set infusionale dopo l'uso (vedere paragrafo 4.4).

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

Diluizione

Remifentanil Mylan Generics può essere ulteriormente diluito dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.3 e 6.6).

Per l'infusione a controllo manuale Remifentanil Mylan Generics può essere diluito a concentrazioni comprese tra 20 e 250 µg/ml (la diluizione raccomandata per l'adulto è di 50 µg/ml e la diluizione raccomandata per il paziente pediatrico di età uguale o superiore a 1 anno varia da 20 a 25 µg/ml).

Per l'infusione controllata mirata (TCI) la diluizione raccomandata di Remifentanil Mylan Generics varia da 20 a 50 µg/ml.

Anestesia generale

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

Adulti

Somministrazione per infusione a controllo manuale

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

Linee guida di dosaggio per gli adulti

INDICAZIONE	INIEZIONE IN BOLO (µg/kg)	INFUSIONE CONTINUA (µ/kg/min)	
		Dose iniziale	Intervallo
Induzione dell'anestesia	1 (da somministrare in non meno di 30 secondi)	da 0,5 a 1	–
Mantenimento dell'anestesia nei pazienti ventilati			
• Ossido di azoto (66%)	da 0,5 a 1	0,4	da 0,1 a 2
• Isoflurano	da 0,5 a 1	0,25	da 0,05 a 2
(dose iniziale: 0,5 MAC)			
• Propofol	da 0,5 a 1	0,25	da 0,05 a 2
(dose iniziale: 100 µg/kg/min)			

Quando iniettato in bolo lento, Remifentanil Mylan Generics deve essere somministrato durante un tempo non inferiore a 30 secondi.

Alle dosi raccomandate sopra, remifentanil riduce in modo significativo la quantità di farmaco ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati alle dosi raccomandate più sopra al fine di evitare un innalzamento degli effetti emodinamici, come ipotensione e bradicardia (vedere Somministrazione concomitante).

Non sono disponibili dati relativi al dosaggio raccomandato nell'uso concomitante di remifentanil con farmaci ipnotici differenti da quelli elencati nella tabella.

Induzione dell'anestesia:

Per l'induzione dell'anestesia, Remifentanil Mylan Generics deve essere somministrato con una dose standard di un farmaco ipnotico, come propofol, tiopentale o isoflurano. La somministrazione di remifentanil dopo un farmaco ipnotico ridurrà l'incidenza di rigidità muscolare.

Remifentanil Mylan Generics può essere somministrato a una velocità di infusione da 0,5 a 1 µg/kg/min, con o senza l'iniezione in bolo iniziale lento da 1 µg/kg somministrato in un tempo non inferiore a 30 secondi. Qualora si debba praticare l'intubazione endotracheale dopo più di 8 - 10 minuti dall'inizio dell'infusione di Remifentanil Mylan Generics, non è necessaria l'iniezione in bolo.

Mantenimento dell'anestesia nei pazienti ventilati

Dopo l'intubazione endotracheale, la velocità di infusione di Remifentanil Mylan Generics deve essere ridotta, secondo la tecnica anestetica impiegata, come indicato nella tabella precedente.

A causa della rapida insorgenza e della breve durata d'azione di Remifentanil Mylan Generics, la velocità di somministrazione durante l'anestesia può essere titolata in aumento in incrementi dal 25 al 100% o in diminuzione in decrementi dal 25 al 50%, ogni 2 - 5 minuti fino a ottenere il livello desiderato di risposta µ-oppioidi.

A seguito di un'anestesia leggera, è possibile somministrare lentamente iniezioni supplementari in bolo ogni 2 - 5 minuti.

Anestesia in pazienti anestetizzati con ventilazione spontanea e vie aeree protette (per es. anestesia con maschera laringea):

Durante l'anestesia con pazienti anestetizzati con ventilazione spontanea e vie aeree protette è probabile che si possa verificare una depressione respiratoria. Esiste inoltre un rischio di presentazione di rigidità muscolare. Pertanto, è necessario prestare attenzione agli effetti respiratori eventualmente associati a rigidità muscolare. È necessario prestare particolare attenzione ad adattare la dose alla necessità del paziente e può essere richiesta la ventilazione assistita e/o l'intubazione in emergenza. Devono essere disponibili le strutture adatte al monitoraggio dei pazienti cui viene somministrato remifentanil. È essenziale che tali strutture siano totalmente attrezzate per gestire tutti i gradi di depressione respiratoria, comprese intubazione e/o rigidità muscolare (vedere paragrafo 4.4).

La velocità iniziale di infusione raccomandata per l'analgesia supplementare nei pazienti anestetizzati con respirazione spontanea è di 0,04 µg/kg/min con titolazione fino al raggiungimento dell'effetto.

È stato studiato un intervallo di dosi infusionali compreso tra 0,025 a 0,1 µg/kg/min.

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

Remifentanil non deve essere utilizzato come analgesico nelle procedure in cui i pazienti restano coscienti o non ricevono alcun intervento di supporto per le vie aeree durante la procedura.

Medicazione concomitante:

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

L'uso concomitante di remifentanyl ha consentito la riduzione delle dosi fino al 75 % dei seguenti farmaci utilizzati in anestesia: isoflurano, tiopentone, propofol e temazepam.

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

A causa della cessazione rapida dell'azione di Remifentanil Mylan Generics entro 5 - 10 minuti dalla sospensione non sarà più presente alcuna attività oppioide residua.

Nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo a dolore post-operatorio, è pertanto necessario somministrare analgesici prima di interrompere la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics.

Si deve tener presente il tempo necessario affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione possa raggiungere il suo massimo effetto.

La scelta dell'analgesico deve essere appropriata al tipo di intervento chirurgico cui è stato sottoposto il paziente e al livello di assistenza post-operatoria.

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

Le linee guida per l'uso nei pazienti in terapia intensiva ventilati meccanicamente vengono fornite nel paragrafo Utilizzo in terapia intensiva.

Nei pazienti con respirazione spontanea, la velocità di infusione di Remifentanil Mylan Generics deve essere inizialmente ridotta a 0,1 µg/kg/min. La velocità di infusione potrà quindi essere aumentata o ridotta entro un massimo di 0,025 µg/kg/min ogni cinque minuti, per mantenere in equilibrio il livello di analgesia e la frequenza respiratoria del paziente.

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

L'utilizzo di iniezioni in bolo di Remifentanil Mylan Generics nel trattamento del dolore durante il periodo post-operatorio non è raccomandato nei pazienti con respirazione spontanea.

Somministrazione per infusione controllata mirata (TCI)

Induzione e mantenimento dell'anestesia nei pazienti ventilati:

Remifentanil Mylan Generics in TCI deve essere usato in associazione ad un farmaco ipnotico per via endovenosa o per inalazione durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia nei pazienti adulti ventilati (vedere Tabella nel paragrafo Adulti).

In associazione a tali farmaci, è in genere possibile ottenere un'adeguata analgesia per l'induzione dell'anestesia e per l'intervento chirurgico con concentrazioni ematiche target di remifentanil variabili da 3 a 8 ng/ml.

Remifentanil Mylan Generics deve essere titolato in base alla risposta individuale del paziente.

Per interventi chirurgici particolarmente dolorosi possono essere necessarie concentrazioni ematiche target fino a 15 ng/ml.

Alle dosi raccomandate sopra, remifentanil riduce in modo significativo la quantità di farmaco ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati alle dosi raccomandate più sopra al fine di evitare un innalzamento degli effetti emodinamici come ipotensione e bradicardia (vedere Tabella e sottosezione Medicazione concomitante nel paragrafo Adulti).

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

Dal momento che non esistono dati sufficienti, la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics per TCI per l'anestesia con ventilazione spontanea non è raccomandata.

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

Alla fine dell'intervento, quando l'infusione TCI viene interrotta o la concentrazione target è ridotta, è probabile che la respirazione spontanea si ripristini a concentrazioni calcolate di remifentanil variabili da 1 a 2 ng/ml.

Come nell'infusione a controllo manuale, l'analgesia post-operatoria deve essere stabilita, prima della fine dell'intervento, con analgesici a maggior durata d'azione (vedere Linee guida per l'interruzione sotto Somministrazione tramite infusione a controllo manuale, nella sezione Adulti.).

Dal momento che non esistono dati sufficienti, la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics tramite TCI per la gestione dell'anestesia post-operatoria non è raccomandata.

Pazienti pediatrici (da 1 a 12 anni di età)

La somministrazione associata di Remifentanil Mylan Generics e un agente anestetico per via endovenosa per l'induzione dell'anestesia non è stata studiata nei dettagli e non è pertanto raccomandata.

Remifentanil Mylan Generics in TCI non è stato studiato nei pazienti pediatrici e pertanto la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics per TCI non è raccomandata in questi pazienti.

Per il mantenimento dell'anestesia si raccomandano le dosi che seguono di Remifentanil Mylan Generics:

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

*FARMACO ANESTETICO CONCOMITANTE	INIEZIONE IN BOLO (μ/kg)	INFUSIONE CONTINUA (μ/kg)	
		Dose iniziale	Intervallo standard di mantenimento
Alotano (dose iniziale: 0,3 MAC)	1	0,25	da 0,05 a 1,3
Sevoflurano (dose iniziale: 0,3 MAC)	1	0,25	da 0,05 a 0,9
Isoflurano (dose iniziale: 0,5 MAC)	1	0,25	da 0,06 a 0,9

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

Quando iniettato in bolo, Remifentanil Mylan Generics deve essere somministrato **durante un tempo non inferiore a 30 secondi.**

L'intervento chirurgico deve iniziare non prima che siano trascorsi almeno 5 minuti dall'inizio dell'infusione di Remifentanil Mylan Generics, se non è stata somministrata una dose in bolo contemporaneamente.

Per la sola somministrazione di ossido di azoto (70%) con Remifentanil Mylan Generics, il rapporto tipico di infusione per il mantenimento deve essere compreso tra 0,4 e 3 µg/kg/min, e sebbene non sia stato specificatamente studiato, i dati nell'adulto suggeriscono che 0,4 µg/kg/min siano un dosaggio iniziale appropriato.

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

Medicazione concomitante:

Alle dosi raccomandate sopra, remifentanil riduce in modo significativo la quantità di farmaco ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto isoflurano, alotano e sevoflurano devono essere somministrati alle dosi raccomandate più sopra al fine di evitare un innalzamento degli effetti emodinamici come ipotensione e bradicardia. Non sono disponibili dati relativi al dosaggio raccomandato nell'uso concomitante di remifentanil con farmaci ipnotici differenti da quelli elencati nella tabella (vedere paragrafo Adulti - Medicazione concomitante).

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

Individuazione di un'analgia alternativa da somministrare prima di interrompere la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics:

A causa della cessazione rapida dell'azione di Remifentanil Mylan Generics entro 5 - 10 minuti dalla sospensione non sarà più presente alcuna attività residua. Nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo a dolore post-operatorio, è pertanto necessario somministrare analgesici prima di interrompere la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics. Si deve tener presente il tempo necessario affinché l'analgico a più lunga durata d'azione possa raggiungere il suo effetto terapeutico. La scelta dell'analgico/i, della dose e del tempo di somministrazione deve essere programmata in anticipo e deve essere adattata individualmente in modo da essere appropriata al tipo di intervento chirurgico cui è stato sottoposto il paziente e al livello di cure post-operatorie previste (vedere paragrafo 4.4.).

Neonati/bambini (di età inferiore a 1 anno)

Vi è una limitata esperienza in studi clinici di remifentanil nei neonati e nei bambini (di età inferiore a 1 anno; vedere paragrafo 5.1). Il profilo farmacocinetico di remifentanil nei neonati/bambini (di età inferiore a 1 anno) è paragonabile a quello rilevato negli adulti dopo la correzione delle differenze in base al peso corporeo (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, a causa dell'insufficienza di dati clinici, la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics non è raccomandata nei pazienti appartenenti a questo gruppo di età.

Uso per anestesia totalmente endovenosa (TIVA): Esiste una limitata esperienza di studi clinici per l'uso di remifentanil in TIVA nei neonati (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, non vi sono sufficienti dati clinici per fornire raccomandazioni posologiche

Anestesia in cardiocirurgia

Somministrazione per infusione a controllo manuale

Linee guida di dosaggio per l'anestesia in cardiocirurgia

INDICAZIONE	INIEZIONE IN BOLO (μ /kg)	INFUSIONE CONTINUA (μ /kg/min)	
		Dose iniziale	Intervallo standard dosi di infusione
Induzione	Non raccomandato	1	–
Mantenimento dell'anestesia	da 0,5 a 1	1	da 0,003 a 4
• Isoflurano (dose iniziale: 0,4 MAC)	da 0,5 a 1	1	da 0,01 a 4,3
• Propofol (dose iniziale: 50 μ g/kg/min)			
Continuazione dell'anestesia post-operatoria, prima dell'estubazione	Non raccomandato	1	da 0 a 1

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso nei pazienti di età inferiore a 18 anni sottoposti a intervento di cardiocirurgia per stabilire raccomandazioni relative al dosaggio in questa popolazione.

Remifentanil Mylan Generics non è raccomandato per l'uso nei pazienti con cattiva funzionalità ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore a 0,35), dato che la sicurezza d'impiego del prodotto in questo gruppo di pazienti non è stata dimostrata.

Periodo di induzione dell'anestesia:

Dopo la somministrazione di un ipnotico per raggiungere la perdita di coscienza, Remifentanil Mylan Generics deve essere somministrato a una velocità iniziale di infusione di 1 μ g/kg/min. Durante l'induzione nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia non si raccomanda l'iniezione in bolo di Remifentanil Mylan Generics. L'intubazione endotracheale non deve essere effettuata fino ad almeno 5 minuti dall'inizio dell'infusione.

Periodo di mantenimento dell'anestesia:

Dopo l'intubazione endotracheale la velocità di infusione di Remifentanil Mylan Generics deve essere titolata in base alle necessità del paziente. Se necessario, è possibile somministrare lentamente dosi supplementari in bolo. Ai pazienti ad alto rischio cardiaco, quali quelli con funzionalità ventricolare ridotta o sottoposti a chirurgia valvolare, deve essere somministrata una dose massima in bolo di 0,5 μ g/kg. Tali raccomandazioni di dosaggio si applicano anche nel corso di bypass cardiopolmonare in ipotermia (vedere paragrafo 5.2).

Medicazione concomitante:

Alle dosi raccomandate sopra, remifentanil riduce in modo significativo la quantità di farmaco ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati alle dosi raccomandate più sopra al fine di evitare un innalzamento degli effetti emodinamici come ipotensione e bradicardia.

Non sono disponibili dati relativi al dosaggio raccomandato nell'uso concomitante di remifentanil con farmaci ipnotici differenti da quelli elencati nella tabella (vedere paragrafo Adulti - Medicazione concomitante).

Linee guida per il trattamento post-operatorio del paziente

Proseguimento post-operatorio di Remifentanil Mylan Generics per fornire analgesia nel periodo precedente l'estubazione:

Durante il trasferimento dei pazienti al reparto post-operatorio si raccomanda di mantenere l'infusione di Remifentanil Mylan Generics a livello della dose finale intra-operatoria. All'arrivo in questo reparto, il livello di analgesia e sedazione del paziente deve essere mantenuto sotto stretto controllo medico e la velocità di infusione di Remifentanil Mylan Generics deve essere adattata alle necessità individuali del paziente (per ulteriori informazioni sul trattamento dei pazienti in terapia intensiva vedere paragrafo Utilizzo in terapia intensiva).

Individuazione di un'analgesia alternativa da somministrare prima di interrompere la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics:

A causa della cessazione rapida dell'azione di Remifentanil Mylan Generics, entro 5 - 10 minuti dalla sospensione non sarà più presente alcuna attività oppioide residua. Prima di interrompere la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics, ai pazienti devono essere somministrati analgesici alternativi e farmaci sedativi in un momento sufficientemente precoce da permettere che l'effetto terapeutico di queste sostanze possa stabilizzarsi. Si raccomanda pertanto che la scelta dell'analgesico/i, la dose e il momento della sua somministrazione siano programmati in anticipo, prima che il paziente venga staccato dalla ventilazione assistita.

Linee guida per l'interruzione della somministrazione di Remifentanil Mylan Generics:

A causa della rapida cessazione dell'azione di Remifentanil Mylan Generics, in pazienti cardiaci sono stati riferiti ipertensione, brividi e dolore immediatamente dopo l'interruzione della somministrazione di Remifentanil Mylan Generics (vedere paragrafo 4.8). Per minimizzare il rischio di tali evenienze, deve essere stabilita un'adeguata analgesia alternativa (come descritto più sopra), prima che venga interrotta l'infusione di Remifentanil Mylan Generics.

La velocità di infusione deve essere ridotta in decrementi del 25% a intervalli di almeno 10 minuti fino all'interruzione dell'infusione.

Durante il distacco dalla ventilazione assistita l'infusione di Remifentanil Mylan Generics non deve essere aumentata ed è possibile una titolazione solo in diminuzione, integrata da analgesici alternativi secondo necessità.

Le variazioni emodinamiche, come ipertensione e tachicardia, devono essere trattate con farmaci alternativi come necessario.

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

Somministrazione per infusione controllata mirata (TCI)

Induzione e mantenimento dell'anestesia:

Remifentanil Mylan Generics in TCI deve essere usato in associazione ad un farmaco ipnotico per via endovenosa o per inalazione durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia nei pazienti adulti ventilati (vedere Tabella nel paragrafo Anestesia in cardiocirurgia).

In associazione con tali farmaci, si ottiene in genere un'adeguata analgesia per gli interventi in cardiocirurgia con concentrazioni ematiche target di remifentanil pari ai livelli superiori dell'intervallo usato in chirurgia generale. A seguito della titolazione di remifentanil in base alla risposta individuale del paziente, negli studi clinici sono state utilizzate concentrazioni ematiche fino a 20 ng/ml.

Alle dosi raccomandate sopra, remifentanil riduce in modo significativo la quantità di farmaco ipnotico richiesto per mantenere l'anestesia. Pertanto, isoflurano e propofol devono essere somministrati alle dosi raccomandate più sopra al fine di evitare un innalzamento degli effetti emodinamici come ipotensione e bradicardia (vedere Tabella e sottosezione Medicazione concomitante nel paragrafo Anestesia in cardiocirurgia).

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

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

Alla fine dell'intervento, quando l'infusione TCI viene interrotta o la concentrazione target è ridotta, è probabile che la respirazione spontanea si ripristini a concentrazioni calcolate di remifentanil variabili da 1 a 2 ng/ml.

Come nell'infusione a controllo manuale, l'analgesia post-operatoria deve essere stabilita, prima della fine dell'intervento, con analgesici a maggior durata d'azione (vedere Linee guida per l'interruzione sotto Somministrazione tramite infusione a controllo manuale, nella sezione Anestesia in cardiocirurgia.).

Dal momento che non esistono dati sufficienti, non si raccomanda la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics per TCI per la gestione dell'analgesia post-operatoria.

Pazienti pediatrici (da 1 a 12 anni di età)

I dati sono insufficienti per fare raccomandazioni relative al dosaggio per l'uso nella chirurgia cardiaca.

Uso in terapia intensiva

Remifentanil Mylan Generics può essere usato per l'ottenimento dell'analgesia nei pazienti in terapia intensiva meccanicamente ventilati di età uguale o superiore a 18 anni. Se necessario, devono essere somministrati anche farmaci sedativi.

La sicurezza e l'efficacia di Remifentanil Mylan Generics nei pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica sono state stabilite in sperimentazioni cliniche ben controllate di durata fino a 3 giorni (vedere paragrafo Pazienti in terapia intensiva con compromissione della funzionalità renale e paragrafo 5.2). Pertanto, l'uso di Remifentanil Mylan Generics non è raccomandato per un trattamento avente una durata superiore a 3 giorni.

Remifentanil Mylan Generics in TCI non è stato studiato nei pazienti in terapia intensiva e pertanto la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics per TCI non è raccomandata in questi pazienti.

Nell'adulto, si raccomanda di avviare la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics a una velocità di infusione che va da 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/ora) a 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/ora). La dose da infondere deve essere titolata in incrementi da 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/ora) fino a ottenere il livello desiderato di analgesia. Tra un incremento di dose e il successivo deve passare almeno un intervallo di 5 minuti. Il

paziente deve essere regolarmente controllato e la velocità di infusione di Remifentanil Mylan Generics modificata di conseguenza.

Se la dose da infondere raggiunge i 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/ora) ed è richiesta sedazione, si raccomanda di avviare la somministrazione di un farmaco sedativo appropriato (vedere più sotto). La dose di sedativo deve essere titolata per ottenere il livello di sedazione desiderato. Se è richiesta un'ulteriore analgesia, è possibile effettuare ulteriori aumenti delle dosi infusionali di Remifentanil Mylan Generics in incrementi di 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/ora).

La tabella che segue riassume le dosi iniziali da infondere e l'intervallo di dosaggio tipico per ottenere l'analgesia nei singoli pazienti:

Linee guida di dosaggio per l'uso di Remifentanil Mylan Generics in terapia intensiva

INFUSIONE CONTINUA µg/kg/min (µg/kg/ora)	
Dose iniziale	Intervallo
da 0,1 (6) a 0,15 (9)	da 0,006 (0,36) a 0,74 (44,4)

Le dosi in bolo di Remifentanil Mylan Generics non sono raccomandate in terapia intensiva.

L'uso di Remifentanil Mylan Generics riduce il dosaggio necessario di qualsiasi farmaco sedativo concomitante. Le dosi iniziali tipiche per i farmaci sedativi, se richiesti, sono riportate di seguito.

Dose iniziale raccomandata dei farmaci sedativi, se necessari:

Sedativo	Bolo (mg/kg)	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 farmaci, i sedativi non devono essere somministrati in miscelazione.

Analgesia aggiuntiva per pazienti ventilati sottoposti a procedure di stimolazione:

Può essere richiesto un aumento della dose corrente da infondere di Remifentanil Mylan Generics per fornire una copertura analgesica aggiuntiva ai pazienti ventilati sottoposti a procedure di stimolazione e/o dolorose come aspirazione endotracheale, medicazione di ferite e fisioterapia.

Si raccomanda di mantenere una velocità di infusione di Remifentanil Mylan Generics di almeno 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/ora) per almeno 5 minuti prima di avviare la procedura di stimolazione.

È possibile effettuare ulteriori regolazioni della dose ogni 2 - 5 minuti in incrementi dal 25 al 50% prima di, o in risposta a, ulteriori richieste di analgesia.

Per fornire ulteriore anestesia durante le procedure di stimolazione è stata infusa una dose media di 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/ora), con un massimo di 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/ora).

Individuazione di un'analgesia alternativa da somministrare prima di interrompere la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics:

A causa della cessazione rapida dell'azione di Remifentanil Mylan Generics, entro 5 - 10 minuti dalla sospensione non sarà più presente alcuna attività oppioide residua, indipendentemente dalla durata dell'infusione.

A seguito della somministrazione di Remifentanil Mylan Generics, deve essere presa in considerazione la possibilità che si verifichi tolleranza e iperalgesia. Pertanto, prima dell'interruzione di Remifentanil Mylan Generics, si devono somministrare ai pazienti farmaci analgesici e sedativi alternativi per prevenire l'iperlgesia e le modifiche emodinamiche associate.

Tali farmaci devono essere somministrati con anticipo sufficiente da permettere l'instaurazione dei loro effetti terapeutici. Le opzioni per l'analgesia comprendono trattamenti analgesici ad azione prolungata per via orale, endovenosa o regionale controllati da un infermiere o dal paziente stesso. Tali tecniche devono sempre essere titolate in base alle necessità del singolo paziente, perché l'infusione di Remifentanil Mylan Generics viene ridotta. Si raccomanda che la scelta dell'analgésico/i, la dose e il momento della sua somministrazione siano programmati in anticipo, prima della sospensione di Remifentanil Mylan Generics.

Durante una somministrazione prolungata di oppioidi μ -agonisti esiste la possibilità che si sviluppi una tolleranza.

Linee guida per l'estubazione e l'interruzione della somministrazione di Remifentanil Mylan Generics:

Al fine di assicurare un'uscita graduale dal regime a base di Remifentanil Mylan Generics, si raccomanda che la dose da infondere di Remifentanil Mylan Generics sia titolata in parti di 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ora}$) lungo un periodo di tempo fino a 1 ora prima dell'estubazione.

A seguito dell'estubazione, la velocità di infusione deve essere ridotta in decrementi del 25% a intervalli di almeno 10 minuti fino all'interruzione dell'infusione. Durante il distacco dalla ventilazione assistita l'infusione di Remifentanil Mylan Generics non deve essere aumentata ed è possibile una titolazione solo in diminuzione, integrata da analgesici alternativi secondo necessità.

All'interruzione di Remifentanil Mylan Generics, la cannula per via endovenosa deve essere pulita o rimossa per prevenire involontarie somministrazioni successive.

Quando come parte dello schema terapeutico adottato per la transizione all'analgésia alternativa vengono somministrati altri oppioidi, il paziente deve essere attentamente monitorato. Il beneficio di fornire un'adeguata analgesia deve essere sempre valutato rispetto al potenziale rischio di depressione respiratoria causata da tali farmaci.

Pazienti pediatrici in terapia intensiva

L'uso di remifentanil nei pazienti in terapia intensiva di età inferiore a 18 anni non è raccomandato, perché non esistono dati in questa popolazione di pazienti.

Pazienti in terapia intensiva con compromissione della funzionalità renale

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

Popolazioni speciali

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Anestesia generale:

La dose iniziale di avvio di remifentanil somministrata a pazienti di età superiore a 65 anni deve essere la metà della dose raccomandata nell'adulto e dovrà essere quindi titolata sulla base delle necessità individuali del paziente, perché in questi pazienti è stato osservato un aumento della sensibilità agli effetti farmacologici di remifentanil. Tale modifica posologica si applica all'uso in tutte le fasi dell'anestesia comprese induzione, mantenimento e analgesia post-operatoria immediata.

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

Anestesia in cardiocirurgia:

Non è richiesta alcuna riduzione della dose iniziale (vedere paragrafo Anestesia in cardiocirurgia.).

Terapia intensiva:

Non è richiesta alcuna riduzione della dose iniziale (vedere paragrafo Uso in terapia intensiva.)

Pazienti obesi

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

Con il calcolo della massa corporea magra (lean body mass - LBM) usato nel modello di Minto, la LBM viene probabilmente sottostimata nei pazienti di sesso femminile con un indice di massa corporea (body mass index - BMI) superiore a 35 kg/m² e nei pazienti di sesso maschile con una BMI superiore a 40 kg/m². In questi pazienti, remifentanil somministrato tramite TCI deve essere titolato con cautela a seconda della risposta individuale per evitare il sottodosaggio.

Compromissione della funzionalità renale

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

Compromissione della funzionalità epatica

Studi condotti in un numero limitato di pazienti con compromissione della funzionalità epatica non rendono necessaria alcuna particolare raccomandazione posologica. Tuttavia, i pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica possono essere leggermente più sensibili agli effetti di depressione respiratoria di remifentanil (vedere paragrafo 4.4).

Tali pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose di remifentanil deve essere titolata secondo le necessità individuali del paziente.

Neurochirurgia

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

Pazienti ASA III/IV

Anestesia generale:

Dato che ci si attende che gli effetti emodinamici di oppioidi potenti possano essere più pronunciati nei pazienti ASA III/IV, in questi pazienti la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics deve essere effettuata con cautela.

Si raccomanda pertanto una riduzione del dosaggio iniziale e della successiva titolazione fino al raggiungimento dell'effetto.

Non esistono dati sufficienti per raccomandare un dosaggio nei pazienti pediatrici.

Per la TCI, nei pazienti ASA III o IV deve essere usato un target iniziale più basso da 1,5 a 4 ng/ml successivamente titolato fino alla risposta.

Anestesia in cardiocirurgia:

Non è richiesta alcuna riduzione della dose iniziale (vedere paragrafo Anestesia in cardiocirurgia.).

Le tabelle che seguono forniscono le linee guida per le velocità di infusione di Remifentanil Mylan Generics per l'infusione a controllo manuale:

Tabella 1. Remifentanil Mylan Generics soluzione iniettabile - dosi infusionali (ml/kg/ora)

Dose di infusione del farmaco (µg/kg/min)	Dose di infusione (ml/kg/h) per Concentrazioni di soluzione di			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Non raccomandato
0,025	0,075	0,06	0,03	Non raccomandato
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabella 2. Remifentanil Mylan Generics soluzione iniettabile - dosi infusionali (ml/h) per una soluzione da 20 µg/ml

Dose di infusione (µg/kg/min)	Peso del paziente (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0

0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

Tabella 3. Remifentanil Mylan Generics soluzione iniettabile - dosi infusionali (ml/h) per una soluzione da 25 µg/ml

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

Tabella 4. Remifentanil Mylan Generics soluzione iniettabile - dosi infusionali (ml/h) per una soluzione da 50 µg/ml

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

Tabella 5. Remifentanil Mylan Generics soluzione iniettabile - dosi infusionali (ml/h) per una soluzione da 250 µg/ml

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

La tabella che segue fornisce le concentrazioni ematiche equivalenti di remifentanil utilizzando un approccio TCI per vari dosaggi di infusione a controllo manuale allo stato stazionario:

Tabella 6. Concentrazioni ematiche di remifentanil (ng/ml) stimate usando il Modello farmacocinetico di Minto (1997) in un paziente di sesso maschile di 40 anni, del peso di 70 kg e avente un'altezza di 170 cm, per vari dosaggi di infusione a controllo manuale ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) allo stato stazionario.

Velocità di infusione di Remifentanil Mylan Generics ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Concentrazione ematica di remifentanil (ng/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

4.3 Controindicazioni

Poiché la formulazione contiene glicina, Remifentanil Mylan Generics è controindicato per l'uso epidurale e intratecale (vedere paragrafo 5.3).

Remifentanil Mylan Generics è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo, ad altri analoghi del fentanil o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Remifentanil Mylan Generics è controindicato per l'uso come unico farmaco per l'induzione dell'anestesia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Remifentanil Mylan Generics deve essere somministrato esclusivamente in una struttura perfettamente attrezzata per l'assistenza e il monitoraggio della funzionalità respiratoria e cardiovascolare, e da personale specificatamente qualificato nell'uso di farmaci anestetici e nell'individuazione e trattamento degli eventi avversi attesi da oppioidi potenti, inclusa la rianimazione respiratoria e cardiaca. Il personale qualificato deve inoltre essere in grado di ristabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita.

Pertanto, l'uso di Remifentanil Mylan Generics nei pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica non è raccomandato per un trattamento avente una durata superiore a 3 giorni.

I pazienti con nota ipersensibilità agli oppioidi di una classe diversa possono presentare una reazione di ipersensibilità a seguito della somministrazione di Remifentanil Mylan Generics. Si deve prestare cautela prima di utilizzare Remifentanil Mylan Generics in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Rischio dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati ad esse

L'uso concomitante di Remifentanil Mylan Generics e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Remifentanil Mylan Generics in concomitanza a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Cessazione rapida dell'azione/passaggio ad analgesia alternativa

A causa della cessazione rapida dell'azione di Remifentanil Mylan Generics, entro 5 - 10 minuti dalla sospensione del farmaco non sarà più presente alcuna attività oppioide residua.

Nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche note per dar luogo a dolore post-operatorio, è pertanto necessario somministrare analgesici prima di interrompere la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics.

In caso di uso in terapia intensiva deve essere presa in considerazione la possibilità che si verifichino tolleranza, iperalgesia e modifiche emodinamiche associate.

Prima dell'interruzione della somministrazione di Remifentanil Mylan Generics, ai pazienti devono essere somministrati analgesici alternativi e farmaci sedativi. Si deve tener presente il tempo necessario affinché l'analgesico a più lunga durata d'azione possa raggiungere il suo effetto terapeutico. La scelta dell'analgesico/i, della dose e del tempo di somministrazione deve essere programmata in anticipo e deve essere adattata individualmente in modo da essere appropriata al tipo di intervento chirurgico cui è stato sottoposto il paziente e al livello di cure post-operatorie previste. Quando vengono somministrati altri farmaci oppioidi come parte del regime adottato per il passaggio all'analgesia alternativa, il beneficio di fornire un'adeguata analgesia post-operatoria deve essere sempre valutato in rapporto al potenziale rischio di depressione respiratoria causato da questi farmaci.

Sospensione del trattamento

I comuni eventi post-operatori associati all'uscita dall'anestesia generale, come brividi, agitazione, tachicardia, ipertensione, possono presentarsi prima a seguito dell'interruzione di Remifentanil Mylan Generics.

I sintomi da sospensione di remifentanil, che comprendono tachicardia, ipertensione e agitazione, sono stati riferiti raramente alla cessazione improvvisa, in particolar modo a seguito di somministrazione prolungata per più di 3 giorni. Se riferiti, il paziente ha tratto beneficio dalla risomministrazione e graduale riduzione dell'infusione. L'uso di remifentanil nei pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica non è raccomandato per un trattamento avente una durata superiore a 3 giorni.

Rigidità muscolare - prevenzione e trattamento

Alle dosi raccomandate si può presentare rigidità muscolare a volte grave. Come con altri oppioidi, l'incidenza di rigidità muscolare è correlata alla dose e alla velocità di somministrazione. Pertanto, le iniezioni in bolo lento devono essere somministrate in un periodo di tempo non inferiore a 30 secondi.

Il trattamento della rigidità muscolare indotta da remifentanil deve avvenire tenendo conto delle condizioni cliniche del paziente con appropriate misure di supporto. L'eccessiva rigidità muscolare che si presenta durante l'induzione dell'anestesia deve essere trattata per mezzo della somministrazione di un farmaco bloccante neuromuscolare e/o ulteriori farmaci ipnotici. La rigidità muscolare osservata durante l'impiego di remifentanil come analgesico può essere trattata interrompendo la dose o riducendo la velocità di somministrazione di remifentanil.

La risoluzione della rigidità muscolare successiva all'interruzione dell'infusione di remifentanil si verifica entro qualche minuto.

In alternativa può essere somministrato un oppioide antagonista; tuttavia, ciò può antagonizzare o attenuare l'effetto analgesico di remifentanil.

Depressione respiratoria - prevenzione e trattamento

Come per tutti i farmaci oppioidi a elevata potenza, l'analgesia profonda è accompagnata da marcata depressione respiratoria. Sono stati riferiti casi di pazienti con depressione respiratoria ritardata fino a 20-30 minuti dopo l'interruzione dell'infusione di remifentanil. Pertanto, remifentanil deve essere impiegato unicamente in strutture fornite di apparecchiature in grado di monitorare e trattare la depressione respiratoria. I pazienti con depressione respiratoria devono essere seguiti con particolare attenzione. La comparsa di depressione respiratoria deve essere trattata in modo appropriato, compresa la riduzione del 50% della velocità di infusione, o la sospensione temporanea dell'infusione stessa. A differenza degli altri analoghi del fentanil, remifentanil non ha mostrato di causare depressione respiratoria ricorrente, anche dopo somministrazione prolungata. Tuttavia, dato che sono molti i fattori in grado di influenzare il recupero post-operatorio, è importante assicurarsi che il paziente sia pienamente cosciente ed abbia raggiunto un'adeguata ventilazione spontanea prima di lasciare l'area operatoria.

Effetti cardiovascolari

Il rischio di effetti cardiovascolari, quali ipotensione e bradicardia, che possono raramente essere causa di asistolia/arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.5 e 4.8) può essere limitato riducendo la velocità di infusione di Remifentanil Mylan Generics o la dose di anestetici concomitanti, o utilizzando soluzioni per somministrazione endovenosa, farmaci vasopressori o anticolinergici, come necessario.

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

Somministrazione involontaria

Remifentanil Mylan Generics può essere presente nello spazio morto del set infusionale e/o dell'ago cannula in quantità sufficiente da 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 Mylan Generics in un set infusionale a deflusso rapido o per mezzo di un set infusionale dedicato, che venga rimosso quando la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics viene interrotta.

Neonati/bambini

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

Abuso di farmaco

Come per altri oppioidi, remifentanil può causare dipendenza.

Atleti

Questo medicinale contiene un principio attivo che può causare un risultato positivo nei test anti-doping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse:

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi quali le benzodiazepine o farmaci correlati ad esse aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento combinato devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Remifentanil non viene metabolizzato dalle plasmacolinesterasi; pertanto, non si prevedono interazioni con i farmaci metabolizzati da questi enzimi.

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

Le informazioni relative all'interazione farmacologica con altri oppioidi in relazione all'anestesia sono molto limitate.

Gli effetti cardiovascolari di Remifentanil Mylan Generics (ipotensione e bradicardia - vedere paragrafo 4.4 e 4.8), possono essere esacerbati nei pazienti che assumono contemporaneamente farmaci cardio-depressori come i beta-bloccanti e i calcio-antagonisti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e ben controllati riguardanti l'uso in donne in gravidanza. In una sperimentazione clinica sull'essere umano, la concentrazione ematica fetale di remifentanil era del 50% circa rispetto a quella ematica materna. La percentuale di concentrazione artero-venosa fetale di remifentanil era del 30% circa, il che suggerisce metabolismo di remifentalin nel neonato.

Remifentanil Mylan Generics deve essere usato in gravidanza solamente se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se remifentanil venga escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché gli analoghi del fentanil vengono escreti nel latte materno e composti correlati a remifentanil sono stati rilevati nel latte di ratti trattati con remifentanil, le madri che allattano devono essere informate di sospendere l'allattamento per le 24 ore successive alla somministrazione di remifentanil.

Travaglio e parto

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

Per un riassunto dei risultati degli studi di tossicità riproduttiva vedere paragrafo 5.3.

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

Dopo l'anestesia con remifentanil il paziente non deve guidare né usare macchinari. Il medico deve decidere quando sarà possibile riprendere tali attività. È consigliabile che il paziente sia accompagnato al momento del ritorno a casa e che sia evitata l'assunzione di bevande alcoliche.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comunemente associati a remifentanil sono una conseguenza diretta dell'azione farmacologica agonista μ -oppioidi. Tali eventi avversi si risolvono entro pochi minuti dall'interruzione o dalla riduzione del dosaggio di somministrazione di remifentanil.

Le frequenze riportate più sotto vengono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni allergiche, compresa l'anafilassi, sono state riferite in pazienti trattati con remifentanil in associazione a uno o più farmaci anestetici.

Disturbi psichiatrici

Non nota: Dipendenza dal farmaco.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Rigidità muscolo-scheletrica
Raro: Sedazione (durante il recupero dall'anestesia generale)
Non nota: Convulsioni.

Patologie cardiache

Comune: Bradicardia
Raro: Asistolia/arresto cardiaco, solitamente preceduto da bradicardia, sono state riferite in pazienti trattati con remifentanil in associazione ad altri farmaci anestetici.
Non nota: Blocco atrioventricolare.

Patologie vascolari

Molto comune: Ipotensione
Comune: Iperensione post-operatoria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Depressione respiratoria acuta, apnea
Non comune: Ipossia

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Nausea, vomito
Non comune: Stipsi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Prurito

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune:	Brividi post-operatori
Non comune:	Dolore post-operatorio
Non nota:	Tolleranza al farmaco.

Interruzione del trattamento

A seguito della brusca sospensione di remifentanil sono stati riportati non frequentemente sintomi quali tachicardia, ipertensione e agitazione, in particolar modo dopo somministrazione prolungata per più di tre giorni (vedere paragrafo 4.4).

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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Come con tutti gli analgesici oppioidi potenti, il sovradosaggio tende a manifestarsi con un ampliamento delle prevedibili azioni farmacologiche di remifentanil.

A causa della durata d'azione molto breve di Remifentanil Mylan Generics, il potenziale di effetti deleteri conseguenti al sovradosaggio è limitato al periodo di tempo immediatamente seguente la somministrazione del farmaco. La risposta all'interruzione della somministrazione è rapida, con un ritorno al valore basale entro dieci minuti.

In caso di sovradosaggio o sospetto sovradosaggio, adottare i provvedimenti che seguono: sospendere la somministrazione di Remifentanil Mylan Generics, mantenere la pervietà delle vie aeree, avviare la ventilazione assistita o controllata con ossigeno e mantenere un'adeguata funzione cardiovascolare. Se la depressione respiratoria è associata a rigidità muscolare può essere necessaria la somministrazione di un farmaco bloccante neuromuscolare per facilitare la respirazione assistita o controllata. È possibile utilizzare soluzioni per via endovenosa, vasopressori per il trattamento dell'ipotensione e altre misure di supporto.

La somministrazione per via endovenosa di un oppioide-antagonista come il naloxone può essere impiegata come antidoto specifico per gestire la depressione respiratoria grave e la rigidità muscolare. È improbabile che la durata della depressione respiratoria causata da sovradosaggio di Remifentanil Mylan Generics superi la durata d'azione dell'oppioide-antagonista.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Anestetici oppioidi, codice ATC: N01A H06.

Meccanismo d'azione

Remifentanil è un agonista selettivo μ -oppioide con rapida insorgenza d'azione e durata d'azione molto breve. L'attività μ -oppioide di remifentanil è antagonizzata dagli antagonisti dei narcotici, come il naloxone.

Effetti farmacodinamici

Le determinazioni del livello di istamina in pazienti e volontari sani non hanno rilevato alcun innalzamento nei livelli di istamina a seguito della somministrazione di remifentanil in dosi in bolo fino a 30 μ g/kg.

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

In uno studio multicentrico randomizzato (rapporto di 2:1, remifentanil: alotano), in aperto, a gruppi paralleli, in 60 lattanti e neonati \leq 8 settimane di età (in media 5,5 settimane) con uno stato fisico ASA di stadio I-II, che sono stati sottoposti a piloromiotomia, l'efficacia e la sicurezza di remifentanil (somministrato a dosi di 0,4 μ g / kg / min per infusione continua iniziale più dosi supplementari o variazioni nella velocità di infusione se necessario) è stata confrontata con alotano (somministrato allo 0,4% con dosi supplementari se necessarie). Il mantenimento dell'anestesia è stato raggiunto dalla somministrazione aggiuntiva del 70% di protossido di azoto (N₂O) e 30% di ossigeno. I tempi di recupero sono stati superiori nel remifentanil rispetto al gruppo trattato con alotano (non significativo). Uso in Anestesia Totalmente Endovenosa (TIVA) - in tre studi randomizzati aperti, su bambini da 6 mesi a 16 anni sottoposti a chirurgia pediatrica, è stato confrontato l'uso di remifentanil in TIVA con l'anestesia per inalazione. I risultati sono riassunti nella tabella seguente.

Intervento chirurgico	Età (anni), (N)	Condizioni dello studio (mantenimento)	Estubazione (min) (Media (DS))
Chirurgia addome basso/urologica	0,5-16 (120)	TIVA: propofolo (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125 - 1,0 µg/kg/min)	11.8 (4.2)
		Anestesia per inalazione: sevoflurano (1.0 - 1.5 MAC) e remifentanil (0,125 - 1,0 µg/kg/min)	15.0 (5.6) (p<0.05)
Chirurgia otorinolaringoiatrica	4-11 (50)	TIVA: propofolo (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3.7)
		Anestesia per inalazione: desflurano (1.3 MAC) and N ₂ O miscela	9.4 (2.9) Non significativo
Chirurgia generale o otorinolaringoiatrica	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 - 0,5 µg/kg/min) + propofolo (100 - 200 µg/kg/min)	Tempo di estubazione comparabile (sulla base di dati limitati)
		Anestesia per inalazione: sevoflurano (1 - 1.5 MAC) + N ₂ O miscela	

Nello studio in chirurgia urologia/ dell'addome inferiore che paragonava remifentanil/propofolo a remifentanil/sevoflurano, si è verificata ipotensione significativamente più spesso con remifentanil / sevoflurano, e bradicardia si è verificata con maggiore frequenza con remifentanil / propofolo.

Nello studio in chirurgia otorinolaringoiatrica che paragonava remifentanil / propofolo a desflurano / protossido di azoto, è stata osservata una frequenza cardiaca significativamente maggiore nei soggetti trattati con desflurano / protossido di azoto rispetto a remifentanil /propofolo e rispetto ai valori basali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Eliminazione

A seguito di somministrazione delle dosi raccomandate di remifentanil, l'emivita effettiva va da 3 a 10 minuti. La clearance media di remifentanil nei 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.

Assorbimento

Le concentrazioni ematiche di remifentanil sono proporzionali alla dose somministrata nell'intervallo di dose raccomandata. Per ogni aumento nel ritmo di infusione di 0,1 µg/kg/min, la concentrazione ematica di remifentanil si innalza di 2,5 ng/ml. Remifentanil si lega alle proteine plasmatiche per il 70% circa.

Biotrasformazione

Remifentanil è un oppioide soggetto a metabolizzazione esterasica suscettibile di metabolizzazione da parte di esterasi non specifiche ematiche e tissutali. Il metabolismo di remifentanil dà luogo alla formazione di un metabolita carbossilico acido che, nel cane, ha una potenza rispetto a remifentanil di 1/4600. Gli studi sull'uomo indicano che tutta l'attività farmacologica è associata al composto di origine. L'attività di questo metabolita non possiede pertanto alcun significato clinico. Nell'adulto sano l'emivita del metabolita è di 2 ore. Nei pazienti con funzionalità renale normale, il tempo di eliminazione del 95% del metabolita primario di remifentanil da parte dei reni è di circa 7 - 10 ore. Remifentanil non è un substrato delle colinesterasi plasmatiche.

Anestesia in cardiocirurgia

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

Compromissione della funzionalità renale

Il grado di funzionalità renale non influisce sulla ripresa rapida dalla sedazione e dall'analgesia con remifentanil.

La farmacocinetica di remifentanil non viene significativamente modificata nei pazienti con compromissione della funzionalità renale di vario grado, anche dopo la somministrazione per un periodo fino a 3 giorni in terapia intensiva.

La clearance del metabolita carbossilico acido è ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti con anuria l'emivita del metabolita carbossilico acido aumenta fino a 30 ore. Nei pazienti in terapia intensiva con compromissione della funzionalità renale da moderata a grave, la concentrazione del metabolita carbossilico acido può superare 250 volte il livello di remifentanil allo stato stazionario in alcuni pazienti. I dati clinici disponibili dimostrano che in questi pazienti l'accumulo del metabolita non causa effetti µ-oppioidi clinicamente rilevanti anche dopo la somministrazione di remifentanil per infusione fino a 3 giorni. Ci sono dati insufficienti a disposizione sulla sicurezza e sul profilo farmacocinetico del metabolita a seguito di infusioni di Remifentanil Mylan Generics per periodi di tempo superiori a 3 giorni.

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

Durante l'emodialisi il metabolita carbossilico acido è estratto per almeno il 30%.

Compromissione della funzionalità epatica

La farmacocinetica di remifentanil non cambia nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica in attesa di trapianto di fegato, o durante la fase anepatica dell'intervento chirurgico di trapianto di fegato. Tuttavia, i pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica possono essere leggermente più sensibili agli effetti di depressione respiratoria di remifentanil. Tali 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 lo stato stazionario del volume di distribuzione di remifentanil risultano aumentati nei bambini e diminuiscono ai valori dei giovani adulti sani entro i 17 anni. I valori di questi parametri nei lattanti sono del doppio circa rispetto agli adolescenti. L'emivita di eliminazione di remifentanil nei lattanti non è significativamente differente da quella degli adolescenti. Le variazioni dell'effetto analgesico a seguito di variazioni della velocità di infusione di remifentanil dovrebbero essere rapide e simili a quelle rilevate negli adolescenti. La farmacocinetica del metabolita carbossilico acido nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni e negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni è simile a quella rilevata nell'adulto dopo la correzione per le differenze di peso corporeo.

Anziano

La clearance di remifentanil è leggermente ridotta nel paziente anziano (>65 anni) rispetto ai pazienti giovani. L'attività farmacodinamica di remifentanil aumenta con l'aumentare dell'età. I pazienti anziani hanno una concentrazione efficace 50% di remifentanil (EC_{50}) per la formazione di onde delta dell'encefalogramma (EEG) che è del 50% inferiore rispetto ai pazienti giovani; pertanto, nel paziente anziano la dose iniziale di remifentanil deve essere ridotta del 50% e quindi titolata con cura secondo le esigenze particolari del singolo paziente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

I segni attesi di intossicazione da μ -oppioidi sono stati osservati nel topo, ratto e cane non ventilato a seguito di dosi di remifentanil in singolo grosso bolo per via endovenosa. In tali studi la specie più sensibile, il ratto maschio, è sopravvissuta alla somministrazione di dosi da 5 mg/kg. Le microemorragie cerebrali indotte dall'ipossia osservate nel cane erano reversibili entro 14 giorni dal completamento del dosaggio.

Tossicità per dose ripetuta

Le dosi in bolo di remifentanil somministrate a ratto e cane non ventilato hanno causato depressione respiratoria in tutti i gruppi di dosaggio, e microemorragie cerebrali reversibili nel cane. Studi successivi hanno dimostrato che le microemorragie erano state causate dall'ipossia e non erano specifiche di remifentanil. Negli studi con somministrazione per infusione nel ratto e nel cane non ventilati non

sono state osservate microemorragie cerebrali perché tali studi sono stati condotti a dosi che non causavano grave depressione respiratoria.

Dagli studi preclinici emerge che la depressione respiratoria e le sequele a essa associate sono la causa più probabile di eventi avversi potenzialmente gravi nell'essere umano.

La somministrazione intratecale al cane della sola formulazione con glicina (cioè senza remifentanil) 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 di glicina della formulazione di Remifentanil Mylan Generics, tale scoperta non possiede alcuna rilevanza clinica per la somministrazione per via endovenosa di Remifentanil Mylan Generics.

Studi di tossicità riproduttiva

A seguito di iniezioni giornaliere per almeno 70 giorni, remifentanil ha ridotto la fertilità nel ratto maschio. Non è stata dimostrata una dose priva di effetto. La fertilità delle femmine di ratto non è stata compromessa. Non è stato rilevato alcun effetto teratogeno né nel ratto né nel coniglio. La somministrazione di remifentanil al ratto durante la fase terminale della gestazione e durante l'allattamento non ha interferito in modo significativo con la sopravvivenza, sviluppo o prestazioni riproduttive della generazione F₁.

Trasferimento nella placenta e nel latte

Gli studi di trasferimento placentare nel ratto e nel coniglio hanno dimostrato che i cuccioli vengono esposti a remifentanil e/o ai suoi metaboliti durante la crescita e lo sviluppo. Materiale relativo a remifentanil viene trasferito nel latte dei ratti in allattamento. In una sperimentazione clinica sull'essere umano, la concentrazione ematica fetale di remifentanil era del 50% circa rispetto a quella ematica materna. La percentuale di concentrazione artero-venosa fetale di remifentanil era del 30% circa, il che suggerisce metabolismo di remifentanil nel neonato.

Genotossicità

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

Cancerogenicità

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi a lungo termine.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina.

Acido cloridrico 37% (per la regolazione del pH).

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non deve essere miscelato con soluzione iniettabile Ringer lattato o soluzione iniettabile Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%).

Remifentanil Mylan Generics non deve essere miscelato con propofol nella stessa soluzione per via endovenosa.

La somministrazione di Remifentanil Mylan Generics nello stesso set infusionale con sangue/siero/plasma non è raccomandata, perché esterasi non specifiche presenti negli emoderivati potrebbero causare l'idrolisi di remifentanil al suo metabolita inattivo.

Remifentanil Mylan Generics non deve essere miscelato ad altri farmaci terapeutici prima della sua somministrazione.

6.3 Periodo di validità

18 mesi Remifentanil Mylan Generics 1 mg

3 anni Remifentanil Mylan Generics 2 mg

3 anni Remifentanil Mylan Generics 5 mg

La stabilità in uso chimica e fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

La stabilità in uso chimica e fisica della soluzione diluita è stata dimostrata per 4 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione nelle condizioni correnti di utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2° e 8°C, a meno che la diluizione/ricostituzione non sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare ad una temperatura superiore a 25°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 5 ml (vetro incolore di tipo I) di remifentanil 1 mg con tappo in clorobutile e capsula a strappo.

[Flaconcino da 5 ml (vetro incolore di tipo I) di remifentanil 2 mg con tappo in clorobutile e capsula a strappo.]

[Flaconcino da 10 ml (vetro incolore di tipo I) di remifentanil 5 mg con tappo in clorobutile e capsula a strappo.]

Astucci contenenti 1, 5, 10, 20, 25 e 50 flaconcini.

<È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Remifentanil Mylan Generics deve essere preparato per l'uso per via endovenosa aggiungendo 1 ml [2 ml] [5 ml] di diluente per ottenere una soluzione ricostituita con una concentrazione di 1mg/ml remifentanil.

La soluzione ricostituita è chiara, incolore e praticamente priva di particolato.

Dopo la ricostituzione, controllare visivamente il prodotto (ove il contenitore lo permetta) per assicurarsi che sia privo di particolato e incolore, e che il contenitore

non sia danneggiato. Eliminare qualsiasi soluzione in cui vengono osservati tali difetti. Il prodotto ricostituito è monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Remifentanil Mylan Generics non deve essere somministrato per infusione a controllo manuale senza diluire ulteriormente il prodotto fino a concentrazioni comprese tra 20 e 250 µg/ml (la diluizione raccomandata per l'adulto è di 50 µg/ml e la diluizione raccomandata per il paziente pediatrico di età uguale o superiore a 1 anno varia da 20 a 25 µg/ml).

Remifentanil Mylan Generics non deve essere somministrato tramite TCI senza ulteriore diluizione (la diluizione raccomandata per la TCI è da 20 a 50 µg/ml).

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

Per la diluizione deve essere usato uno dei fluidi infusionali elencati di seguito:

- Acqua per preparazioni iniettabili
- Glucosio 50 mg/ml (5 %) soluzione per preparazioni iniettabili,
- Glucosio 50 mg/ml (5 %) e cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%) soluzione per preparazioni iniettabili,
- Cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) soluzione per preparazioni iniettabili,
- Cloruro di sodio 4,5 mg/ml (0,45 %) soluzione per preparazioni iniettabili.

Dopo la diluizione, ispezionare visivamente il prodotto per assicurarsi che sia chiaro, incolore e praticamente privo di particelle, e che il contenitore non sia danneggiato. Eliminare qualsiasi soluzione in cui vengono osservati tali difetti.

Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito conformemente alle normative locali.

Remifentanil Mylan Generics ha dimostrato di essere compatibile con le seguenti soluzioni infusionali quando somministrato in un catetere per via endovenosa in funzione:

- Ringer Lattato per preparazioni iniettabili,
- Ringer Lattato e glucosio 50 mg/ml (5 %) per preparazioni iniettabili.

Remifentanil Mylan Generics ha dimostrato di essere compatibile con propofol quando somministrato in un catetere per via endovenosa in funzione.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano, Italia

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

AIC n. 040503017 - " 1 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione" 1 Flaconcino In Vetro

AIC n.040503029 - " 1 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione" 5 Flaconcini In Vetro

AIC n.040503031 - " 1 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione" 10 Flaconcini In Vetro

AIC n.040503043 - " 1 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione" 20 Flaconcini In Vetro

AIC n.040503056 - " 1 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
25 Flaconcini In Vetro
AIC n.040503068 - " 1 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
50 Flaconcini In Vetro
AIC n.040503070 - " 2 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
1 Flaconcino In Vetro
AIC n.040503082 - " 2 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
5 Flaconcini In Vetro
AIC n.040503094 - " 2 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
10 Flaconcini Da 5 Ml
AIC n.040503106 - " 2 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
20 Flaconcini Da 5 Ml
AIC n.040503118 - " 2 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
25 Flaconcini Da 5 Ml
AIC n.040503120 - " 2 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
50 Flaconcini Da 5 Ml
AIC n.040503132 - " 5 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
1 Flaconcino In Vetro
AIC n.040503144 - " 5 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
5 Flaconcino In Vetro
AIC n.040503157 - " 5 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
10 Flaconcino In Vetro
AIC n.040503169 - " 5 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
20 Flaconcini In Vetro
AIC n.040503171 - " 5 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
25 Flaconcini In Vetro
AIC n.040503183 - " 5 Mg Polvere Per Concentrato Per Soluzioni Iniettabile O Infusione"
50 Flaconcini In Vetro

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

marzo 2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2019