

cloridrato de remifentanila
pó para solução injetável
5 mg

NOME E FORMA DE DOSAGEM:**MYLAN REMIFENTANIL 5 mg**

(pó para solução injetável concentrada para infusão)

COMPOSIÇÃO:

Cada **MYLAN REMIFENTANIL 5 mg** frasco ampola contém 5 mg remifentanila base (na forma de cloridrato)

Os outros componentes são: glicina e ácido clorídrico (para ajuste do pH).

CLASSIFICAÇÃO FARMACOLÓGICA:

A 2.9 Outros analgésicos

AÇÃO FARMACOLÓGICA:**Propriedades farmacodinâmicas:**

O cloridrato de remifentanila é um agonista μ -opioide seletivo com início rápido e curta duração de ação. A atividade μ -opioide do cloridrato de remifentanila é parcialmente antagonizada por antagonistas narcóticos, como a naloxona.

Propriedades farmacocinéticas:

Após a administração das doses recomendadas de cloridrato de remifentanila, a meia-vida biológica efetiva é de 3 a 10 minutos. A depuração plasmática média do cloridrato de remifentanila em jovens adultos saudáveis é de 40 ml/min/kg por exemplo. As concentrações sanguíneas de cloridrato de remifentanila são proporcionais à dose administrada no intervalo de doses recomendadas. Para cada aumento de 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ na taxa de infusão, a concentração sanguínea de cloridrato de remifentanila aumentará 2,5 ng/ml. O cloridrato de remifentanila está ligado aproximadamente a 70% às proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

O cloridrato de remifentanila é um opioide metabolizado por esterase que é suscetível ao metabolismo por esterases inespecíficas de sangue e tecidos. Estudos no homem indicam que toda a atividade farmacológica está associada ao composto original. A meia-vida do metabolito em adultos saudáveis é de 2 horas. Em pacientes com função renal normal, o tempo para eliminação de 55% do metabolito primário do cloridrato de remifentanila pelos rins é de aproximadamente 7 a 10 horas. O cloridrato de remifentanila não é um substrato para a colinesterase plasmática. Aproximadamente 95% do cloridrato de remifentanila é recuperado na urina como metabolito do ácido carboxílico.

Transferências placentárias e de leite:

O cloridrato de remifentanila atravessa a placenta e aparece no leite materno.

Anestesia cardíaca:

A depuração plasmática do cloridrato de remifentanila é reduzida em até 20% durante a circulação extracorpórea hipotérmica (28°C). Uma diminuição na temperatura corporal reduz a eliminação em 3%

por grau Celsius.

Insuficiência renal:

A farmacocinética do cloridrato de remifentanila após a administração em terapia intensiva não é alterada significativamente em pacientes com graus variados de insuficiência renal, mesmo após a administração por até 3 dias. A depuração plasmática do metabólito do ácido carboxílico se reduz nos pacientes com disfunção renal. Prevê-se que a concentração do metabólito do ácido carboxílico atinge aproximadamente 100 vezes o nível de cloridrato de remifentanila no estado estacionário. Os dados clínicos demonstram que o acúmulo do metabólito não resulta em efeitos μ -opioides clinicamente relevantes, mesmo na administração de infusões de cloridrato de remifentanila por até 3 dias nesses pacientes.

Não há evidências de que o cloridrato de remifentanila seja extraído durante a terapia de substituição renal. O metabólito do ácido carboxílico é extraído durante a hemodiálise em pelo menos 30%.

Disfunção hepática:

A farmacocinética do cloridrato de remifentanila não é alterada em pacientes com insuficiência hepática grave que aguardam transplante de fígado ou durante a fase anepática da cirurgia de transplante de fígado. Pacientes com insuficiência hepática grave podem ser mais sensíveis aos efeitos depressores respiratórios do cloridrato de remifentanila. Esses pacientes devem ser monitorados de perto e a dose de cloridrato de remifentanila deve ser administrada conforme a necessidade individual do paciente.

Pacientes pediátricos:

Em pacientes pediátricos, de 5 a 17 anos de idade, a depuração plasmática média e o volume de distribuição do cloridrato de remifentanila no estado estacionário aumentam em crianças mais jovens e diminuem para jovens adultos saudáveis a partir dos 17 anos. A meia-vida de cloridrato de remifentanila não é significativamente diferente em neonatos, sugerindo que as alterações no efeito analgésico após alterações no intervalo de infusão de cloridrato de remifentanila devem ser rápidas e semelhantes às observadas em jovens adultos saudáveis. A farmacocinética do metabólito do ácido carboxílico em pacientes pediátricos entre 2 e 17 anos de idade é semelhante à observada em adultos após a correção de diferenças no peso corporal.

Idosos:

A depuração do cloridrato de remifentanila é reduzida (aproximadamente 25%) em pacientes idosos (> 65 anos) em comparação com pacientes jovens.

INDICAÇÕES:

MYLAN REMIFENTANIL é indicado como analgésico ou adjuvante narcótico para uso durante a indução e/ou manutenção da anestesia inalatória durante procedimentos cirúrgicos, incluindo cirurgia cardíaca.

MYLAN REMIFENTANIL é indicado para o fornecimento de analgesia e como auxílio à sedação (até 72 horas de sedação) em pacientes em terapia intensiva ventilados mecanicamente. A segurança e a eficácia além de 72 horas não foram demonstradas

CONTRAINDICAÇÕES:

Como a glicina está presente na formulação, **MYLAN REMIFENTANIL** está contraindicado para uso peridural e intratecal.

MYLAN REMIFENTANIL está contraindicado em pacientes hipersensíveis ao cloridrato de remifentanila, a outros análogos do fentanil ou a qualquer um dos ingredientes presentes no **MYLAN REMIFENTANIL**.

Gravidez e lactação (veja GRAVIDEZ E LACTAÇÃO).

MYLAN REMIFENTANIL não deve ser utilizado apenas com óxido nitroso e oxigênio em altitudes acima do nível do mar. **MYLAN REMIFENTANIL** não deve ser utilizado, a menos que seja planejada ventilação artificial.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS:

MYLAN REMIFENTANIL não deve ser utilizado como único medicamento em anestesia geral.

MYLAN REMIFENTANIL deve ser administrado por pessoas treinadas especificamente no uso de medicamentos anestésicos e no reconhecimento e gerenciamento dos efeitos adversos esperados de opioides potentes, incluindo ressuscitação respiratória e cardíaca, como o estabelecimento e manutenção de uma via aérea patente e ventilação assistida.

Descontinuação do tratamento

A atividade farmacodinâmica do cloridrato de remifentanila aumenta com o aumento da idade. Pacientes idosos têm CE de cloridrato de remifentanila, para a formação de ondas delta no EEG 50% mais baixa do que em pacientes jovens: portanto, a dose inicial de cloridrato de remifentanila deve ser reduzida em 50% em pacientes idosos e depois administrada cuidadosamente para atender às necessidades individuais dos pacientes.

Administração inadvertida

Uma quantidade suficiente de **MYLAN REMIFENTANIL** pode estar presente no espaço morto da linha IV e/ou cânula para causar depressão respiratória, apneia e/ou rigidez muscular se a linha for lavada com fluidos intravenosos ou outros medicamentos. Isso pode ser evitado pela administração de **MYLAN REMIFENTANIL** em uma linha de fluxo rápido ou por meio de uma linha IV separada, que é adequadamente removida dos medicamentos residuais ou que é removida após a descontinuação do **MYLAN REMIFENTANIL**.

Dependência:

MYLAN REMIFENTANIL pode produzir dependência.

Rápido deslocamento da ação:

Devido ao deslocamento muito rápido da ação do **MYLAN REMIFENTANIL**, nenhuma atividade residual de opioides estará presente dentro de 5 a 10 minutos após a descontinuação do **MYLAN REMIFENTANIL**. Nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos em que a dor pós-operatória é antecipada, analgésicos devem ser administrados antes ou imediatamente após a descontinuação do

MYLAN REMIFENTANIL.

Rigidez muscular - prevenção e controle:

Nas doses recomendadas, pode ocorrer rigidez muscular. A incidência está relacionada à dose e taxa de administração. Portanto, as infusões em bolus devem ser administradas por não menos de 30 segundos. A rigidez muscular induzida por **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser tratada no contexto da condição clínica do paciente com medidas de suporte apropriadas. A rigidez muscular excessiva que ocorre durante a indução da anestesia deve ser tratada com a administração de um medicamento bloqueador neuromuscular e/ou medicamentos hipnóticos adicionais. A rigidez muscular observada durante o uso de **MYLAN REMIFENTANIL** como analgésico pode ser tratada interrompendo ou diminuindo a taxa de administração de **MYLAN REMIFENTANIL**. A resolução da rigidez muscular após a interrupção da infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** ocorre em poucos minutos. Os efeitos da rigidez muscular na respiração podem ser mais pronunciados em pacientes com miastenia gravis.

Depressão respiratória - controle:

A analgesia é acompanhada por depressão respiratória acentuada. Portanto, **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser utilizado apenas em áreas onde existem instalações para monitorar e lidar com a depressão respiratória. O aparecimento de depressão respiratória deve ser tratado adequadamente, incluindo a redução da taxa de infusão de 50% ou a descontinuação da infusão. O cloridrato de remifentanila não demonstrou causar depressão respiratória recorrente, mesmo após administração prolongada. No entanto, como muitos fatores podem afetar a recuperação pós-operatória, se é importante que a consciência total e a ventilação espontânea adequada sejam alcançadas antes que o paciente receba alta da área de recuperação. Pacientes com insuficiência hepática grave podem ser mais sensíveis aos efeitos depressores respiratórios do cloridrato de remifentanila.

Efeitos cardiovasculares:

A hipotensão e bradicardia podem ser controladas reduzindo o intervalo de infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** ou a dose de anestésicos concomitantes, ou usando fluidos intravenosos, vasopressores ou medicamentos anticolinérgicos, conforme apropriado. Pacientes debilitados, hipovolêmicos e idosos são mais sensíveis ao efeito cardiovascular do cloridrato de remifentanila (como no **MYLAN REMIFENTANIL**).

Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas:

se um paciente receber alta logo após o tratamento com medicamentos anestésicos, como **MYLAN REMIFENTANIL**, eles devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas. Os pacientes devem ser avisados para não dirigirem ou assinarem documentos juridicamente vinculativos dentro de 24 horas após o recebimento de **MYLAN REMIFENTANIL**.

Atletas:

Os atletas devem ser avisados de que **MYLAN REMIFENTANIL** contém uma substância ativa que pode dar um resultado positivo nos testes antidoping mundiais.

INTERAÇÕES:

O cloridrato de remifentanila não é metabolizado pela colinesterase plasmática. Portanto, não são

previstas interações com medicamentos metabolizados por esta enzima. O opioide cloridrato de remifentanila (**MYLAN REMIFENTANIL**), quer administrado por infusão controlada manualmente ou por infusão controlada por alvo (TCI), diminui as doses de anestésicos inalados e intravenosos (IV) e benzodiazepínicos necessários para a anestesia. As doses de medicamentos depressores do sistema nervoso central (SNC) administrados concomitantemente, como álcool, anestésicos, ansiolíticos, hipnóticos ou antipsicóticos, não são reduzidos, os pacientes podem experimentar uma incidência aumentada de efeitos adversos associados a esses medicamentos.

Os efeitos cardiovasculares do **MYLAN REMIFENTANIL** podem ser exacerbados em doentes a receber medicamentos depressores cardíacos concomitantes, como bloqueadores beta e medicamentos bloqueadores dos canais de cálcio.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:

MYLAN REMIFENTANIL não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

A segurança e eficácia na gravidez e amamentação não foram estabelecidas (ver **CONTRAINDICAÇÕES**).

Trabalho de parto e Parto:

O perfil de segurança do **MYLAN REMIFENTANIL** durante o trabalho de parto ou parto não foi demonstrado.

Não existem dados suficientes para recomendar **MYLAN REMIFENTANIL** para uso durante o trabalho de parto e cesariana. O cloridrato de remifentanila atravessa a barreira placentária e pode causar depressão respiratória no bebê.

DOSAGEM E INSTRUÇÕES DE USO:

A infusão contínua de **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser administrada por um dispositivo de infusão calibrado em uma linha IV de fluxo rápido ou através de uma linha IV separada. Essa linha de infusão deve ser conectada ou próxima à cânula venosa e preparada para minimizar o potencial espaço morto. Deve-se tomar cuidado para evitar obstruções ou desconexões das linhas de infusão e limpar adequadamente as linhas para remover qualquer resíduo de **MYLAN REMIFENTANIL** após o uso (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS**).

MYLAN REMIFENTANIL destina-se apenas para uso intravenoso e não deve ser administrado por injeção peridural ou intratecal (ver **CONTRAINDICAÇÕES**)

MYLAN REMIFENTANIL não deve ser misturado com injeção de Ringer lactato ou Ringer lactato e injeção de 5% de Dextrose, mas demonstrou ser compatível com esses fluidos intravenosos quando administrado em um cateter intravenoso.

MYLAN REMIFENTANIL não deve ser misturado com propofol na mesma solução de mistura intravenosa.

MYLAN REMIFENTANIL não deve ser administrado na mesma linha intravenosa com sangue/soro/plasma, pois esterases inespecíficas em produtos sanguíneos podem levar à hidrólise do cloridrato de remifentanila em seu metabolito inativo.

MYLAN REMIFENTANIL não deve ser misturado com outros medicamentos terapêuticos antes da administração.

ANESTESIA GERAL:

A administração de **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser individualizada com base na resposta do paciente.

Adultos: A tabela a seguir resume as taxas de infusão iniciais e a faixa de dosagem:

Diretrizes de dosagem para adultos:

Indicação	Infusão em bolus de MYLAN REMIFENTANIL ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Infusão contínua de MYLAN REMIFENTANIL ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Taxa inicial	Faixa
Com indução de anestesia em pacientes ventilados	(dado em não menos de 30 segundos)	0,5 a 1,0	
Manutenção da anestesia em pacientes ventilados			
- isoflurano (dose inicial 0,5 MAC)	0,5 a 1,0	0,25	0,05 a 0,5
- propofol (dose inicial 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,5 a 1,0	0,25	0,05 a 0,5

Nas doses recomendadas, o cloridrato de remifentanila reduz significativamente a quantidade de medicamento hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, o isoflurano deve ser administrado conforme recomendado acima, para evitar profundidade excessiva da anestesia (ver **INTERAÇÕES**).

Indução da anestesia: **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser administrado com um medicamento hipnótico, como o isoflurano para a indução da anestesia. **MYLAN REMIFENTANIL** pode ser administrado a um intervalo de infusão de 0,5 -1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, com ou sem infusão em bolus inicial de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, por um período não inferior a 30 segundos. Se ocorrer intubação endotraqueal mais de 8 a 10 minutos após o início da administração de **MYLAN REMIFENTANIL** então uma infusão em bolus não é necessária.

Manutenção da anestesia: Após a intubação endotraqueal, a taxa de infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser reduzida, de acordo com a técnica anestésica, conforme indicado na tabela acima. Devido ao rápido início e à curta duração de ação do **MYLAN REMIFENTANIL** a taxa de administração durante a anestesia pode ser filtrada para cima em incrementos de 25 a 100% ou para baixo em decréscimos de 25 a 50% a cada 2 a 5 minutos para atingir o nível desejado de resposta aos μ -opioides. Em resposta à anestesia leve, infusões suplementares em bolus podem ser administradas a cada 2 a 5 minutos. O uso de **MYLAN REMIFENTANIL** no tratamento da dor no pós-operatório não é

recomendado em pacientes que respiram espontaneamente.

Diretrizes para descontinuação: Devido ao deslocamento muito rápido da ação do **MYLAN REMIFENTANIL** a atividade opioide residual será reduzida dentro de 5 a 10 minutos após a descontinuação. Nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos em que a dor pós-operatória é antecipada, analgésicos devem ser administrados antes ou imediatamente após a descontinuação do **MYLAN REMIFENTANIL**. Deve-se permitir tempo suficiente para atingir o efeito máximo do analgésico de ação mais prolongada. A escolha do analgésico deve ser apropriada para o procedimento cirúrgico do paciente e o nível de cuidados pós-operatórios.

Medicação concomitante: **MYLAN REMIFENTANIL** diminui a quantidade de doses de anestésicos inalatórios, hipnóticos e benzodiazepínicos necessários para a anestesia (ver **INTERAÇÕES**).

Pacientes pediátricos (1-12 anos de idade): Indução de anestesia: **MYLAN REMIFENTANIL** não é recomendado para indução de anestesia, pois há dados insuficientes.

Tabela 1: Diretrizes de dosagem para manutenção da anestesia em pacientes pediátricos (1-12 anos de idade)			
Medicamentos anestésicos concomitantes	Infusão em bolus de MYLAN REMIFENTANIL ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Infusão contínua de MYLAN REMIFENTANIL ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Taxa inicial	Taxas de manutenção típicas
Halotano (dose inicial 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 1,0
Sevoflurano (dose inicial 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dose inicial 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 a 0,9

Quando administrado por injeção em bolus, **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser administrado por um período não inferior a 30 segundos. A cirurgia não deve começar até pelo menos 5 minutos após o início da infusão de **MYLAN REMIFENTANIL**, se uma dose em bolus simultânea não tiver sido administrada. Pacientes pediátricos devem ser monitorados e a dose administrada para a profundidade da analgesia apropriada para o procedimento cirúrgico.

Medicação concomitante: Nas doses recomendadas acima, o cloridrato de remifentanila reduz significativamente a quantidade de medicamento hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, anestésicos halogenados devem ser administrados conforme recomendado acima, para evitar profundidade excessiva da anestesia. Não existem dados disponíveis para recomendações de dosagem para uso simultâneo de outros hipnóticos com **MYLAN REMIFENTANIL**.

Diretrizes para descontinuação: Após a descontinuação da infusão, a compensação do efeito analgésico do **MYLAN REMIFENTANIL** é rápida e semelhante à observada em pacientes adultos. Os requisitos analgésicos pós-operatórios apropriados devem ser antecipados e implementados (ver Adultos: Diretrizes

para descontinuação).

Neonatos/lactentes (com menos de 1 ano): O perfil farmacocinético de cloridrato de remifentanila em Neonatos/lactentes (com menos de 1 ano) é comparável ao observado em adultos após correção ou diferenças de peso corporal. No entanto, existem dados clínicos insuficientes para fazer recomendações posológicas para essa faixa etária.

Anestesia cardíaca: Adultos (ver Tabela 2 abaixo).

Tabela 2: Anestesia cardíaca: Adultos: diretrizes de dosagem para anestesia cardíaca			
Indicação	Infusão em bolus de MYLAN REMIFENTANIL (µg/kg)	Infusão contínua de MYLAN REMIFENTANIL (µg/kg/min)	
		Taxa inicial	Taxas de infusão típicas
Entubação	Não Recomendado	1	-
Manutenção da anestesia			
- isoflurano (dose inicial 0,4 MAC)	0,5 a 1	1	0,003 a 4
- propofol (dose inicial 5,0 µg/kg/min)	0,5 a 1	1	0,01 a 4,3
Continuação da analgesia pós-operatória antes da extubação	Não Recomendado	1	0 a 1

Período de indução da anestesia: Após a administração de hipnótico para obter perda de consciência. **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser administrado a uma taxa de infusão inicial de 1 µg/kg/min. O uso de infusões em bolus de **MYLAN REMIFENTANIL** durante a indução em pacientes cirúrgicos cardíacos não é recomendado. A intubação endotraqueal não deve ocorrer até pelo menos 5 minutos após o início da infusão.

Período de manutenção da anestesia: Após a intubação endotraqueal, a taxa de infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser litalizada de acordo com a necessidade do paciente. Doses em bolus suplementares também podem ser fornecidas conforme necessário. Pacientes cardíacos de alto risco, como aqueles com má função ventricular, devem receber uma dose máxima de Dolus de 0,5 µg/kg. Essas recomendações de dosagem também se aplicam à circulação extracorpórea hipotérmica (ver Propriedades farmacocinéticas: Anestesia cardíaca).

Medicação concomitante: doses A1 recomendadas acima. **MYLAN REMIFENTANIL** reduz significativamente a quantidade de medicamento hipnótico necessária para manter a anestesia. Portanto, isoflurano halotano e sevaflurano e propofol devem ser administrados conforme recomendado na tabela acima para evitar profundidade excessiva da anestesia. Não existem dados disponíveis para recomendações de dosagem para uso simultâneo de outros hipnóticos com **MYLAN REMIFENTANIL**.

Continuação da analgesia pós-operatória antes da extubação: Recomenda-se que a infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** seja mantida até a taxa intra-operatória final durante a transferência dos pacientes para a área de cuidados pós-operatórios. Ao chegar a esta área, a infusão deve ser mantida inicialmente a uma taxa de 1 µg/kg/min até que o paciente esteja pronto para ser retirado do ventilador.

Diretrizes para descontinuação: Antes da descontinuação de **MYLAN REMIFENTANIL**, os pacientes devem receber medicamentos analgésicos e sedativos alternativos com antecedência suficiente. A escolha e a dose do(s) medicamento(s) devem ser apropriadas ao nível de cuidados pós-operatórios do paciente. É recomendado que a infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** seja interrompida, reduzindo a taxa de infusão em três etapas ou em turnos de 50% em intervalos de 10 minutos. Durante o desmame do ventilador, a infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** não deve ser aumentada e deve ocorrer apenas uma administração baixa, suplementada conforme necessário com analgésicos alternativos. Recomenda-se que alterações hemodinâmicas, como hipertensão e taquicardia, sejam tratadas com medicina alternativa, conforme apropriado.

Pacientes pediátricos: Não existem dados suficientes para fazer uma recomendação de dosagem para uso durante cirurgia cardíaca.

Uso em terapia intensiva: **MYLAN REMIFENTANIL** pode ser usado para fornecer analgesia por até 72 horas e como auxílio à sedação a curto prazo em pacientes em terapia intensiva ventilados mecanicamente. Recomenda-se que o **MYLAN REMIFENTANIL** seja iniciado com um intervalo de infusão de 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/min) a 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). A taxa de infusão deve ser titulada em incrementos de 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) para atingir o nível desejado de analgesia. Deve ser imposto um período de pelo menos 5 minutos entre os ajustes de dose. O nível de analgesia deve ser cuidadosamente monitorado, reavaliado regularmente e o intervalo de infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** ajustado de acordo, se uma taxa de infusão de 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) for alcançada e o nível desejado de sedação não for alcançado, recomenda-se que a dosagem com um medicamento sedativo apropriado seja iniciada (veja abaixo). A dose do medicamento sedativo deve ser administrada para obter o nível desejado de sedação. Aumentos adicionais na taxa de infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** em incrementos de 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) podem ser feitos se for necessária analgesia adicional.

A Tabela 3 resume as taxas de infusão inicial e a faixa de doses típica para fornecimento de analgesia e sedação em pacientes individuais:

Tabela 3: Diretrizes de dosagem para o uso de MYLAN REMIFENTANIL no ambiente de terapia intensiva	
Infusão contínua µg/kg/min (µg/kg/h)	
Taxa inicial	Faixa
0,1(6) a 0,15(9)	0,006 (0,36) a 0,74(44,4)

As doses em bolus de **MYLAN REMIFENTANIL** não são recomendadas no ambiente de terapia intensiva. A utilização de **MYLAN REMIFENTANIL** reduzirá a necessidade de dosagem de qualquer medicamento sedativo concomitante em aproximadamente 50%. As doses iniciais típicas para

medicamentos sedativos, se necessário, são fornecidas na Tabela 4 abaixo.

Medicamentos sedativos	Bolus (mg/kg)	Infusão (mg/kg/h)
Propofol	Até 0,5	0,5
Midazolam	Até 0,03	0,03

Para permitir uma administração separada do respectivo medicamento, os medicamentos sedativos não devem ser administrados como uma mistura.

Analgesia adicional para pacientes ventilados submetidos a procedimentos estimulantes: *para* aumentar a taxa de infusão existente de **MYLAN REMIFENTANIL**, pode ser necessário fornecer cobertura analgésica adicional para pacientes ventilados submetidos a procedimentos estimulantes e/ou dolorosos, como aspiração endotraqueal, curativo e fisioterapia. Recomenda-se que uma taxa de infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** de pelo menos 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mm}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) seja mantida por pelo menos 5 minutos antes do início do procedimento de estimulação. Outros ajustes de dose podem ser feitos a cada 2 a 5 minutos, em incrementos de 25% - 50% em antecipação a, ou, em resposta a um requisito adicional para analgesia. Uma taxa de infusão média de 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), no máximo 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), foi administrado para fornecer anestesia adicional durante procedimentos estimulantes.

Estabelecimento de analgesia alternativa antes da descontinuação do MYLAN REMIFENTANIL: devido ao deslocamento de ação muito rápido do **MYLAN REMIFENTANIL**, nenhuma atividade opioide residual estará presente dentro de 5 a 10 minutos após a descontinuação, independentemente da duração da infusão. Antes da descontinuação do **MYLAN REMIFENTANIL**, os pacientes devem receber medicamentos analgésicos e sedativos alternativos com antecedência suficiente, para permitir o estabelecimento dos efeitos terapêuticos desses medicamentos. Portanto, é recomendável que a escolha do(s) medicamento(s), a dose e o tempo de administração estejam previstos antes da descontinuação do **MYLAN REMIFENTANIL**.

Diretrizes para extubação e descontinuação de MYLAN REMIFENTANIL: para garantir uma descontinuação suave de um regime baseado em **MYLAN REMIFENTANIL**, recomenda-se que a taxa de infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** seja administrada em estágios para 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) durante um período de até 1 hora antes da extubação. Após a extubação, a taxa de infusão deve ser reduzida em decréscimos de em intervalos de 25% pelo menos 10 minutos até que a infusão seja descontinuada. Durante o desmame do ventilador, a infusão de **MYLAN REMIFENTANIL** não deve ser aumentada e deve ocorrer apenas uma administração baixa, suplementada conforme necessário com analgésicos alternativos.

Após a descontinuação de **MYLAN REMIFENTANIL**, a cânula intravenosa deve ser limpa ou removida para evitar subsequente administração inadvertida. Quando outros medicamentos opioides são administrados como parte do regime de transição para analgesia alternativa, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado. O benefício de fornecer analgesia adequada deve sempre ser equilibrado com o possível risco de depressão respiratória com esses medicamentos.

Pacientes em terapia intensiva pediátrica: Não há dados disponíveis sobre o uso em pacientes pediátricos.

Pacientes em terapia intensiva com insuficiência renal: Não são necessários ajustes nas doses recomendadas acima, pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles sob terapia renal substitutiva.

Populações especiais de pacientes:

Idosos (acima de 65 anos):

Anestesia geral: A dose inicial de **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser metade da dose recomendada para adultos e depois titulada para a necessidade individual do paciente, pois foi aumentada a sensibilidade aos efeitos farmacológicos de cloridrato de remifentanila visto nesta população de pacientes. Este ajuste de dose se aplica ao uso em todas as fases da anestesia, incluindo indução, manutenção e analgesia pós-operatória imediata.

Anestesia cardíaca: Nenhuma redução inicial da dose é necessária (ver Anestesia cardíaca: diretrizes de dosagem). Cuidados intensivos: Não é necessária redução da dose inicial (ver Uso em cuidados intensivos).

Pacientes obesos: Para pacientes obesos (acima de 30% acima do peso corporal ideal), a dose de **MYLAN REMIFENTANIL** deve ser reduzida e baseada no peso corporal ideal, pois a depuração e o volume de distribuição de cloridrato de remifentanila estão melhor correlacionados com o peso corporal ideal do que o peso real peso corporal nesta população.

Insuficiência renal: Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes em terapia intensiva.

Insuficiência hepática: não é necessário um acerto posológico inicial. Pacientes com insuficiência hepática grave podem ser mais sensíveis aos efeitos depressores respiratórios de cloridrato de remifentanila. Esses pacientes devem ser monitorados de perto e a dose de cloridrato de remifentanila deve ser administrada conforme a necessidade individual do paciente.

Neurocirurgia: A experiência clínica limitada em pacientes submetidos a neurocirurgia mostrou que não são necessárias recomendações especiais de dosagem.

Pacientes com ASA III/IV:

Anestesia geral: Como se espera que os efeitos hemodinâmicos de opioides potentes sejam mais pronunciados em pacientes com ASA III/IV, deve-se ter cuidado na administração de **MYLAN REMIFENTANIL** nessa população. Recomenda-se, portanto, redução inicial da dose e posterior administração para efetivação.

Anestesia cardíaca: Nenhuma redução inicial da dose é necessária (ver Anestesia cardíaca: diretrizes de dosagem)

Uso prolongado na UTI: Não há dados disponíveis sobre o uso prolongado (mais de 72 horas) de

MYLAN REMIFENTANIL em pacientes na UTI.

Reconstituição:

A solução reconstituída é estável por 24 horas em temperatura ambiente (25°C) e diluição adicional para 20 a 250µg/ml (50 µg/ml é a diluição recomendada para adultos e 20 - 25 µg/ml para pacientes pediátricos com mais de 1 ano de idade) com um dos seguintes fluidos IV abaixo:

- Água estéril para preparações injetáveis
- Injeção de Dextrose a 5%
- Injeção de Dextrose a 5% Cloreto de Sódio a 0,9%
- Injeção de cloreto de sódio a 0,9%
- Injeção de cloreto de sódio a 0,45%

EFEITOS SECUNDÁRIOS:

Foram notificados os seguintes efeitos secundários:

Distúrbios do sistema imunológico:

Notificado, mas frequentemente desconhecido: Reações alérgicas, incluindo anafilaxia.

Distúrbios do sistema nervoso:

Frequente: rigidez muscular esquelética.

Menos frequente: Sedação (durante a recuperação da anestesia geral), dor de cabeça.

Cardiopatias:

Frequente: bradicardia.

Notificado, mas frequentemente desconhecido: Parada assistolia-cardíaca, geralmente precedida por bradicardia Distúrbios vasculares:

Frequente: Hipotensão, hipertensão pós-operatória.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Frequente: Depressão respiratória aguda, apneia. Dificuldade em respirar.

Menos frequente: Hipóxia.

Problemas gastrointestinais:

Frequente: Náusea, vômito.

Menos frequente: Constipação.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequente: Prurido.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequente: tremores pós-operatórios.

Menos frequente: dores pós-operatórias.

Investigações:

Frequente: ganho de peso, elevações nas transaminases séricas (ALT, AST).

Menos frequente: elevações nos níveis de gama-GT, elevações nos níveis séricos de triglicéridos no jejum, elevações no colesterol total.

**SINTOMAS CONHECIDOS DE SUPERDOSE E INDICAÇÕES PARA SEU TRATAMENTO:
(Ver EFEITOS SECUNDÁRIOS).**

A superdose com **MYLAN REMIFENTANIL** seria manifestada por uma extensão das ações farmacologicamente previsíveis de cloridrato de remifentanila, por exemplo, depressão respiratória, bradicardia, hipotensão e rigidez muscular esquelética. Devido à curta duração de ação do **MYLAN REMIFENTANIL** o potencial de efeitos deletérios devido a overdose é limitado ao período imediato após a administração mediada. A resposta à descontinuação do medicamento é rápida, com retorno à linha de base em dez minutos.

Em caso de superdose ou suspeita de superdose, tome as seguintes ações: interrompa a administração de **MYLAN REMIFENTANIL**, mantenha uma via aérea patente, iniciar ventilação assistida ou controlada com oxigênio e manter a função cardiovascular adequada. Se a respiração deprimida estiver associada à rigidez muscular, pode ser necessário um medicamento bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração assistida ou controlada. Fluidos intravenosos e vasopressores para o tratamento da hipotensão arterial e outras medidas de suporte podem ser empregados.

A administração intravenosa de um antagonista opioide como a naloxona pode ser administrada como antídoto específico para controlar a depressão severa e a rigidez muscular. É improvável que a dilatação da depressão respiratória após a superdose com **MYLAN REMIFENTANIL** exceda a duração da ação do antagonista opioide.

IDENTIFICAÇÃO:**MYLAN REMIFENTANIL 5 mg:**

Pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão. Pó liofilizado, estéril, isento de endotoxinas, isento de conservantes, branco a esbranquiçado. A solução reconstituída é clara, incolor e praticamente livre de material particulado.

APRESENTAÇÃO:**MYLAN REMIFENTANIL 5 mg:**

Frascos para injetáveis contendo 5 mg de remifentanila base (sob a forma de cloridrato), disponíveis em embalagens de 5.

Após reconstituição, a solução contém 1 mg/ml se preparado conforme recomendado.

MYLAN REMIFENTANIL 5 mg é acondicionado em um frasco para injetáveis de vidro transparente de 6 ml do tipo I, com uma rolha cinza de clorobutil e tampa flip-off.

INSTRUÇÕES DE ARMAZENAMENTO:

Conservar abaixo de 25 °C.

A estabilidade química e física da solução reconstituída foi demonstrada durante 24 horas a 25 °C.

A estabilidade química e física em uso da solução diluída foi demonstrada por 4 horas a 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e as condições anteriores ao uso são de responsabilidade do usuário e normalmente não seriam mais de 24 horas entre 2 a 8°C a menos que a diluição da reconstituição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas

MANTENHA FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

NÚMEROS DE INSCRIÇÃO:

MYLAN REMIFENTANIL 5 mg: 45/2.9/0660

NOME E ENDEREÇO COMERCIAL DO TITULAR DO CERTIFICADO DE INSCRIÇÃO:

Mylan (Pty) Ltd.
Building 6
Greenstone Hill Office Park
Emerald Boulevard
Moddertontein. 1645
República da África do Sul

DATA DE PUBLICAÇÃO DA PRESENTE EMBALAGEM:

Data do registro: 18 de fevereiro de 2016

Data da inserção do pacote aprovado: 20 de abril de 2017

Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.
Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.
Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000
CNPJ: 11.643.096/0001-22

www.mylan.com.br

SAC: 0800 020 0817

Bula de acordo com o país de origem, traduzida para o português, de acordo com VOTO N° 143/2020/SEI/DIRE4/ANVISA