

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Remifentanil Hospira 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje
Remifentanil Hospira 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje
Remifentanil Hospira 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Remifentanil Hospira 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje:
1 viala vsebuje 1 mg remifentanila (v obliki remifentanilijevega klorida).

Remifentanil Hospira 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje:
1 viala vsebuje 2 mg remifentanila (v obliki remifentanilijevega klorida).

Remifentanil Hospira 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje:
1 viala vsebuje 5 mg remifentanila (v obliki remifentanilijevega klorida).

Če je raztopina pripravljena v skladu s priporočili (glejte poglavje 6.6), vsebuje po rekonstituciji 1 mg/ml remifentanila (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom: 1,15 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje

Liofilizirana bela do rahlo rumena pogača ali praškasta snov.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Remifentanil Hospira se uporablja kot analgetik pri uvajanju in/ali vzdrževanju splošne anestezije.

Zdravilo Remifentanil Hospira se uporablja za zagotavljanje analgezije pri umetno ventiliranih bolnikih v intenzivni negi, starih 18 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Remifentanil Hospira se sme uporabljati le v ustanovah, kjer razpolagajo s kompletno opremo za spremljanje in podpora dihalne in kardiovaskularne funkcije, dajati pa ga smejo le osebe, ki so posebej usposobljene za dajanje anestetikov in znajo razpoznati možne neželene učinke močnih opioidov ter ob njihovem pojavu ustrezno ukrepati, vključno z dihalno in srčno reanimacijo. Tako usposabljanje mora zajemati tudi vzpostavitev in vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti in asistirano ventilacijo.

Neprekinjena infuzija zdravila Remifentanil Hospira mora biti dana s pomočjo kalibrirane infuzijske naprave v pospešeni intravenski dovod (kateter) ali z namenskim intravenskim dovodom. Ta infuzijski

dovod mora biti priključen na vensko kanilo ali v njeni neposredni bližini in predhodno napolnjen, da bi bil morebitni prazni prostor čim manjši (glejte poglavje 6.6).

Bolniku lahko zdravilo Remifentanil Hospira daste tudi s ciljno nadzorovano infuzijo (TCI - target controlled infusion) z odobreno infuzijsko napravo, ki upošteva farmakokinetični model Minto s sospremenljivkama za starost in pusto telesno maso (LBM - lean body mass).

Paziti je potrebno, da ne pride do zapore ali prekinitve infuzijskega dovoda ter skrbeti za pravilno čiščenje po uporabi, tako da iz dovodov odstranimo vse ostanke zdravila Remifentanil Hospira (glejte poglavje 4.4)..

Zdravilo Remifentanil Hospira je namenjeno samo za intravensko uporabo in se ga ne sme dajati v obliki epiduralne ali intratekalne injekcije (glejte poglavje 4.3).

4.2.1 Redčenje

Zdravilo Remifentanil Hospira je treba po rekonstituciji dodatno razredčiti. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Za ročno nadzorovano infundiranje lahko zdravilo Remifentanil Hospira razredčite do koncentracije od 20 do 250 mikrogramov/ml (priporočena koncentracija za odrasle je 50 mikrogramov/ml, za pediatrične bolnike, starejše od 1 leta, pa od 20 do 25 mikrogramov/ml).

Za TCI je priporočena koncentracija zdravila Remifentanil Hospira od 20 do 50 mikrogramov/ml.

4.2.2 Splošna anestezija

Dajanje zdravila Remifentanil Hospira je treba prilagoditi posameznemu bolniku, glede na njegov odziv.

4.2.2.1 Odrasli

4.2.2.1.1 Dajanje z ročno nadzorovano infuzijo

Naslednja preglednica navaja začetne injekcijske/infuzijske pretoke in razpone odmerkov:

Preglednica 1: Smernice za odmerjanje pri odraslih

Indikacija	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (mikrogrami/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA (mikrogrami/kg/min)	
		Začetni pretok	Razpon
Indukcija anestezije	1 (v času najmanj 30 sekund)	0,5 do 1	–
Vzdrževanje anestezije pri bolnikih, ki so umetno ventilirani			
• Dušikov oksid (66 %)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
• Izofluran (začetni odmerek 0,5 MAC)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

• Propofol (začetni odmerek 100 mikrogramov/kg/min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
---	----------	------	-----------

Pri indukciji z zdravilom Remifentanil Hospira v obliki počasne bolusne injekcije čas dajanja ne sme biti krajši od 30 sekund..

Ob upoštevanju zgoraj priporočenih odmerkov zdravilo Remifentanil Hospira bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije, zato je treba izofluran in propofol dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečite okrepitev hemodinamičnih učinkov (kot sta hipotenzija in bradikardija) (glejte poglavje Sočasna uporaba drugih zdravil, v nadaljevanju).

Za oblikovanje priporočil za sočasno odmerjanje zdravila Remifentanil Hospira s hipnotiki, ki niso navedeni v preglednici 1, ni dovolj podatkov.

Uvajanje anestezije

Za uvedbo anestezije je treba zdravilo Remifentanil Hospira dati sočasno s standardnim odmerkom hipnotika, na primer propofola, tiopentala ali izoflurana. Infuzijski pretok pri dajanju zdravila Remifentanil Hospira je lahko od 0,5 do 1 mikrogramov/kg/min, z ali brez začetne bolusne injekcije odmerka 1 mikrogramov/kg, ki jo daste počasi v času najmanj 30 sekund. Če je endotrahealna intubacija pri bolniku predvidena več kot 8 do 10 minut po začetku infuzije zdravila Remifentanil Hospira, bolusna injekcija tega zdravila ni potrebna.

Vzdrževanje anestezije pri bolnikih, ki so umetno ventilirani

Po endotrahealni intubaciji je treba infuzijski pretok zdravila Remifentanil Hospira zmanjšati glede na tehniko anestezije, kot je prikazano v preglednici 1. Zaradi hitrega nastopa in kratkotrajnega učinka zdravila Remifentanil Hospira lahko infuzijski pretok med anestezijo vsakih 2 do 5 minut povečujete v korakih po 25 % do 100 % oziroma zmanjšujete v korakih po 25 % do 50 %, da boste dosegli želeno stopnjo odziva μ -opioidnih receptorjev. V odgovor na blago anestezijo lahko bolniku dajete dodatne počasne bolusne injekcije vsakih 2 do 5 minut.

Anestezija pri anesteziranih bolnikih, ki dihajo spontano in imajo zavarovano dihalno pot (npr. anestezija z laringealno masko)

Pri anesteziranih bolnikih, ki spontano dihajo in imajo zavarovano dihalno pot, rado pride do dihalne stiske. Odmerek je treba skrbno prilagajati v skladu z bolnikovimi potrebami, včasih pa je potrebno uvesti podporno (mehansko) ventiliranje.

Priporočen začetni infuzijski pretok za dodatno analgezijo pri anesteziranih bolnikih, ki spontano dihajo, je 0,04 mikrogramov/kg/min s prilagajanjem glede na individualni odziv. Proučevali so razpon infuzijskih pretokov od 0,025 do 0,1 mikrogramov/kg/min.

Pri anesteziranih bolnikih, ki spontano dihajo, uporaba bolusnih injekcij ni priporočljiva.

Zdravila Remifentanil Hospira ne smete uporabljati kot analgetika pri posegih, pri katerih ostane bolnik pri zavesti ali pri katerih bolnik ni deležen ventilacijske podpore.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Remifentanil zmanjša potrebno količino ali odmerek inhalacijskih anestetikov, hipnotikov in benzodiazepinov, potrebnih za anestezijo (glejte poglavje 4.5).

Odmerki anestetikov, kot so izofluran, tiopental, propofol in temazepam, se ob sočasni uporabi z remifentanilom zmanjšajo do 75 %.

Smernice za ukinitve/nadaljevanje uporabe zdravila v obdobju neposredno po kirurškem posegu

Zaradi hitrega prenehanja delovanja zdravila Remifentanil Hospira že 5 do 10 minut po ukinitvi ne bo več preostale opioidne aktivnosti. Pri operativnih posegih, pri katerih je pričakovan pojav pooperativne bolečine, je treba uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja zdravila Remifentanil Hospira. Preteči mora dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem doseže svojo maksimalno učinkovitost. Analgetik izberite glede na vrsto kirurškega posega in potrebno stopnjo pooperativne nege.

V primeru, da pred koncem kirurškega posega učinek analgezije z dolgotrajnejšim delovanjem še ni zadosten, lahko za ohranjanje analgezije v neposrednem pooperativnem obdobju nadaljujete z dajanjem zdravila Remifentanil Hospira, dokler analgezija z dolgotrajnejšim delovanjem ne doseže svojega največjega učinka.

Informacije glede dajanja zdravila umetno ventiliranim bolnikom v intenzivni negi so navedene v poglavju 4.2.4: Uporaba na oddelku intenzivne medicine.

Pri bolnikih, ki spontano dihanje, lahko infuzijski pretok zdravila Remifentanil Hospira najprej zmanjšate na 0,1 mikrogram/kg/min nato pa vsakih 5 minut povečujete ali zmanjšujete v korakih po 0,025 mikrogramov/kg/min, da boste dosegli ravnovesje med stopnjo analgezije in stopnjo depresije dihanja.

Če se z uporabo zdravila Remifentanil Hospira po posegih nadaljuje, je dovoljena le v enotah, kjer je na voljo popolna oprema za spremljanje in vzdrževanje dihalne in kardiovaskularne funkcije in to le pod strogim nadzorom osebja, ki je posebej usposobljeno za prepoznavanje učinkov močnih opioidov na dihanje ter zna ob njihovem pojavu ustrezno ukrepati.

Pri bolnikih, ki dihanje spontano, uporaba zdravila Remifentanil Hospira v bolusni injekciji za obvladovanje bolečine v pooperativnem obdobju ni priporočljiva.

4.2.2.1.2 Dajanje zdravila s ciljno nadzorovano infuzijo (TCI)

Uvedba in vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih

Med uvajanjem in vzdrževanjem anestezije pri odraslih bolnikih z umetno ventilacijo dajanje remifentanila v obliki TCI kombinirajte z intravensko ali inhalacijsko uporabo hipnotika (glejte preglednico 1 za dajanje v obliki ročno nadzorovane infuzije). Skupaj s temi zdravili je ustrezno analgezijo za uvedbo anestezije in kirurški poseg običajno mogoče doseči s ciljnim koncentracijami remifentanila v krvi v razponu od 3 do 8 nanogramov/ml. Odmerek zdravila Remifentanil Hospira je treba titrirati glede na individualni odziv. Pri posebej bolečih kirurških posegih so lahko potrebne ciljne krvne koncentracije do 15 nanogramov/ml.

Pri zgoraj omenjenih priporočenih odmerkih zdravilo Remifentanil Hospira bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je torej treba dajati v skladu s priporočili, da preprečite okrepitev hemodinamičnih učinkov remifentanila (npr. hipotenzije in bradikardije) (glejte Preglednico 1 in poglavje Sočasna uporaba drugih zdravil za dajanje v obliki ročno nadzorovane infuzije).

Za podatke o koncentracijah remifentanila v krvi med TCI, ki ustrezajo različnim ročno nadzorovanim hitrostim infundiranja v stanju dinamičnega ravnovesja, glejte poglavje 6.6, preglednico 12.

Zaradi nezadostnih podatkov dajanje zdravila Remifentanil Hospira s TCI ni priporočljivo pri anesteziji bolnika, ki spontano diha.

Smernice za ukinitvev zdravila/nadaljevanje njegove uporabe v neposrednem pooperativnem obdobju

Ob koncu kirurškega posega, ko ustavite infuzijo TCI ali zmanjšate ciljno koncentracijo zdravila, se bo pri izračunanih koncentracijah remifentanila v območju od 1 do 2 nanogramov/ml verjetno povrnilo spontano dihanje. Kot pri ročno nadzorovani infuziji je treba še pred koncem posega doseči pooperativno analgezijo z dajanjem analgetikov z dolgotrajnejšim delovanjem (glejte Smernice za ukinitvev/nadaljevanje uporabe zdravila v obdobju neposredno po kirurškem posegu v poglavju Dajanje z ročno nadzorovano infuzijo 4.2.2.1.1).

Zaradi nezadostnih podatkov dajanje zdravila Remifentanil Hospira v obliki TCI za nadziranje pooperativne bolečine ni priporočljivo.

4.2.2.2 Pediatrični bolniki (stari od 1 do 12 let)

Sočasne uporabe zdravila Remifentanil Hospira in intravenskih anestetikov za uvajanje anestezije niso podrobno proučevali in zato ni priporočljiva

Ker pri pediatričnih bolnikih TCI zdravila Remifentanil Hospira niso preučevali, dajanje zdravila Remifentanil Hospira s TCI pri pediatričnih bolnikih ni priporočljivo.

4.2.2.2.1 Vzdrževanje anestezije

Za vzdrževanje anestezije so priporočeni naslednji odmerki zdravila Remifentanil Hospira:

Preglednica 2: Smernice za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 12 let)

Hlapni anestetik za vzdrževanje anestezije (dan skupaj z dušikovim oksidom/kisikom v razmerju 2:1)	Bolusna injekcija remifentanila (mikrogrami/kg)	Neprekinjena infuzija remifentanila mikrogrami/kg/min	
		začetni pretok	običajni vzdrževalni pretok
halotan (začetni odmerek 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 1,3
sevofluran (začetni odmerek 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 0,9
izofluran (začetni odmerek 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 to 0,9

Pri dajanju zdravila Remifentanil Hospira v obliki bolusne injekcije mora injiciranje trajati najmanj 30 sekund. Če bolnik ni prejel sočasnega bolusnega odmerka, smete kirurški poseg začeti šele po preteku najmanj 5 minut po začetku infuzije zdravila Remifentanil Hospira.

Pri uporabi samo dušikovega oksida (70 %) z zdravilom Remifentanil Hospira naj bo običajni vzdrževalni pretok med 0,4 in 3 mikrogramov/kg/min in čeprav to ni bilo posebej preučevano, podatki za odrasle bolnike kažejo, da je primeren začetni odmerek 0,4 mikrogramov/kg/min.

Pediatrične bolnike je potrebno skrbno spremljati in jim odmerek titrirati do globine analgezije, ki je ustrezna za kirurški poseg.

4.2.2.2 Sočasna uporaba drugih zdravil

Pri zgoraj omenjenih priporočenih odmerkih remifentanil značilno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran, halotan in sevofluran je torej treba dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečite okrepitev hemodinamičnih učinkov (na primer hipotenzije in bradikardije). Za oblikovanje priporočil za sočasno odmerjanje remifentanila s hipnotiki, ki niso navedeni v preglednici 2, ni dovolj podatkov (glejte tudi poglavje 4.2.2.1.1: Odrasli/Dajanje v obliki ročno nadzorovane infuzije - Sočasna uporaba drugih zdravil).

4.2.2.3 Smernice za obravnavo bolnikov v neposrednem pooperativnem obdobju

Vzpostavitev alternativne analgezije pred ukinitvijo zdravila Remifentanil Hospira

Ker zdravilo Remifentanil Hospira zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ne zasledimo več opioidnega učinka. Pri operativnih posegih, po katerih pričakujete pojav pooperativnih bolečin, je treba bolniku pred ukinitvijo zdravila Remifentanil Hospira dati drug ustrezen analgetik. Analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem morate dati dovolj časa vnaprej, da bo pravočasno dosegel terapevtski učinek. Izbiro analgetika, odmerek in čas dajanja je treba določiti vnaprej ter jih individualno prilagoditi glede na vrsto kirurškega posega in predvideno stopnjo pooperativne nege (glejte poglavje 4.4).

4.2.2.3 Novorojenčki/dojenčki (stari manj kot 1 leto)

V kliničnih študijah pridobljene izkušnje o remifentanilu pri novorojenčkih in dojenčkih (mlajših od 1 leta; glejte poglavje 5.1) niso zadostne. Ob upoštevanju razlik v telesni masi je farmakokinetični profil remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih (starih manj kot 1 leto) podoben kot pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Vendar zaradi nezadostnih kliničnih podatkov dajanje zdravila Remifentanil Hospira pri tej starostni skupini ni priporočljivo.

4.2.2.3.1 Uporaba pri totalni intravenski anesteziji (TIVA)

V kliničnih študijah pridobljene izkušnje o remifentanilu za dajanje v obliki TIVA pri dojenčkih niso zadostne (glejte poglavje 5.1). Klinični podatki ne zadoščajo za podajanje priporočil za odmerjanje.

4.2.3 Kirurški posegi na srcu

4.2.3.1 Dajanje zdravila z ročno nadzorovano infuzijo

Preglednica 3: Priporočila za odmerjanje pri bolnikih s kirurškimi posegi na srcu

Indikacija	Bolusna injekcija remifentanila (mikrogrami/kg)	Neprekinjena infuzija remifentanila (mikrogrami/kg/min)	
		začetni pretok	običajni vzdrževalni pretok

Intubacija	ni priporočljiva	1	–
Vzdrževanje anestezije			
• izofluran (začetni odmerek 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
• propofol (začetni odmerek 50 mikrogramov /kg/min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
Nadaljevanje analgezije po operaciji, pred ekstubacijo	ni priporočljiva	1	0 do 1

4.2.3.1.1 Uvajanje anestezije

Po dajanju hipnotika, s katerim želimo doseči izgubo zavesti pri bolniku, je treba zdravilo Remifentanil Hospira dati z začetno hitrostjo pretoka infuzije 1 mikrogram/kg/min. Dajanje bolusnih injekcij zdravila Remifentanil Hospira med uvajanjem anestezije pri bolnikih, ki imajo kirurški poseg na srcu, ni priporočljivo. Endotrahealno intubacijo smete izvesti šele po preteku najmanj 5 minut od začetka infuzije.

4.2.3.1.2 Vzdrževanje anestezije

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost pretoka infuzije zdravila Remifentanil Hospira titrirati glede na bolnikove potrebe. Po potrebi lahko daste bolniku tudi dodatne počasne bolusne odmerke. Srčnim bolnikom z velikim tveganjem, na primer tistim, ki imajo kirurški poseg na zaklopkah ali tistim z oslabiljenim delovanjem levega ventrikla, lahko daste zdravilo v največjem bolusnem odmerku 0,5 mikrogramov/kg.

Ta priporočila za odmerjanje veljajo tudi med kardiopulmonalnim obvodom v hipotermičnih pogojih (glejte poglavje 5.2).

4.2.3.1.3 Sočasna uporaba drugih zdravil

Pri zgoraj omenjenih priporočenih odmerkih remifentanil bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je torej treba dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečite okrepitev hemodinamičnih učinkov (na primer hipotenzije in bradikardije). Za oblikovanje priporočil za sočasno odmerjanje remifentanila s hipnotiki, ki niso navedeni v preglednici 3, ni dovolj podatkov (glejte tudi poglavje 4.2.2.1.1: Odrasli/Dajanje v obliki ročno nadzorovane infuzije - Sočasna uporaba drugih zdravil)

4.2.3.1.4 Smernice za obravnavo bolnikov v pooperativnem obdobju

Nadaljevanje uporabe zdravila Remifentanil Hospira po kirurškem posegu za zagotavljanje analgezije pred ekstubacijo

Med premestitvijo bolnika v sobo za pooperativno nego je priporočljivo ohranjati hitrost infundiranja zdravila Remifentanil Hospira na končni hitrosti med operacijo. Po premestitvi je treba skrbno spremljati njegovo raven analgezije in sedacije ter prilagoditi hitrost infundiranja zdravila Remifentanil Hospira potrebam posameznega bolnika (za nadaljnje informacije o obravnavi bolnikov v intenzivni negi glejte poglavje 4.2.4: Uporaba na oddelku intenzivne medicine).

Uvedba drugega ustreznega analgetika pred ukinitvijo zdravila Remifentanil Hospira

Ker zdravilo Remifentanil Hospira zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ne zasledimo več opioidnega učinka. Pred ukinitvijo zdravila Remifentanil Hospira mora bolnik dovolj časa vnaprej prejeti druga analgetična in sedativna zdravila, da bodo pravočasno dosegla terapevtski učinek. Pomembno je torej, da še pred ekstubacijo izberete ustrezno(a) zdravilo(a) ter odmerek in čas dajanja.

Smernice za ukinitvev zdravila Remifentanil Hospira

Zaradi hitrega prenehanja delovanja zdravila Remifentanil Hospira so pri srčnih bolnikih poročali o pojavu hipertenzije, drgetanja in bolečin takoj po ukinitvi zdravila Remifentanil Hospira (glejte poglavje 4.8). Da bi kar najbolj zmanjšali tveganje za te učinke, je treba vzpostaviti zadostno analgezijo z drugim ustreznim zdravilom (kakor je opisano zgoraj), pred zaključkom infuzije zdravila Remifentanil Hospira. Hitrost infundiranja zmanjšujte v korakih po 25 % s časovnimi presledki najmanj 10 minut vse do zaključka infuzije.

Med odklapanjem bolnika z ventilatorja hitrosti infundiranja zdravila Remifentanil Hospira ne smete povečati, ampak jo lahko le zmanjšujete in shemo po potrebi dopolnite z drugim ustreznim analgetikom. Hemodinamične spremembe, kot sta hipertenzija in tahikardija, zdravite z drugimi ustreznimi zdravili, kot je primerno.

Ob uporabi drugih opioidnih zdravil v okviru sheme odmerjanja pri prehodu na drug ustrezen način analgezije, je treba bolnika skrbno spremljati. Pri teh zdravilih je treba koristiti zadostne pooperativne analgezije vedno pretehtati glede na možno tveganje za nastanek depresije dihanja.

4.2.3.2 Dajanje zdravila s ciljno nadzorovano infuzijo (TCI)

4.2.3.2.1 Uvajanje in vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih

Med uvajanjem in vzdrževanjem anestezije pri odraslih umetno ventiliranih bolnikih dajanje zdravila Remifentanil Hospira v obliki TCI kombinirajte z intravensko ali inhalacijsko uporabo hipnotika (glejte preglednico 3 v zgornjem poglavju 4.2.3.1). Skupaj s temi zdravili je pri kirurških posegih na srcu običajno mogoče doseči ustrezno analgezijo na zgornjem koncu razpona ciljnih koncentracij remifentanila v krvi, ki se uporabljajo za splošne kirurške posege. Po titraciji remifentanila glede na individualni odziv so v kliničnih študijah dosegli krvne koncentracije celo do 20 nanogramov/ml.

Pri zgoraj omenjenih priporočenih odmerkih remifentanil bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije, zato je treba izofluran in propofol dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečite povečanje hemodinamičnih učinkov (na primer hipotenzije in bradikardije) (glejte preglednico 3 in poglavje 4.2.3.1.3 Sočasna uporaba drugih zdravil).

Za informacije o koncentracijah remifentanila v krvi, doseženih z ročno nadzorovano infuzijo, glejte poglavje 6.6, preglednico 12.

4.2.3.2.2 Smernice za ukinitvev zdravila/nadaljevanje njegove uporabe v neposrednem pooperativnem obdobju

Ob koncu kirurškega posega, ko ustavite infuzijo v obliki TCI ali zmanjšate ciljno koncentracijo zdravila, se bo pri izračunanih koncentracijah remifentanila v območju od 1 do 2 nanogramov/ml verjetno povrnilo spontano dihanje. Kakor pri ročno nadzorovani infuziji je treba doseči pooperativno analgezijo še pred koncem posega z dajanjem analgetikov z dolgotrajnejšim delovanjem (glejte poglavje 4.2.3.1.4: *Smernice za ukinitvev zdravila Remifentanil Hospira*).

Zaradi nezadostnih podatkov dajanje zdravila Remifentanil Hospira v obliki TCI za vodenje pooperativne analgezije ni priporočljivo.

4.2.3.3 Pediatrični bolniki (stari od 1 do 12 let)

Na voljo ni dovolj podatkov za pripravo priporočil odmerjanja pri kirurških posegih na srcu.

4.2.4 Uporaba na oddelku intenzivne medicine

4.2.4.1 Odrasli

4.2.4.1.1 Zagotavljanje analgezije pri mehanično ventiliranih bolnikih

Zdravilo Remifentanil Hospira se lahko uporablja za zagotavljanje analgezije pri mehanično ventiliranih bolnikih v intenzivni negi. Če je potrebno, se doda sedativna zdravila.

V dobro nadzorovanih kliničnih preskušanjih so pri mehanično ventiliranih bolnikih v intenzivni negi preučevali uporabo remifentanila v trajanju do 3 dni (glejte poglavje 5.2). Ker bolnikov niso preučevali več kot 3 dni, varnosti in učinkovitosti pri dolgotrajnejši uporabi niso dokazali. Zaradi tega ni priporočljiva uporaba zdravila Remifentanil Hospira, ki je daljša od 3 dni.

Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi remifentanila v obliki TCI pri bolnikih na oddelkih intenzivne medicine uporaba zdravila Remifentanil Hospira pri bolnikih v intenzivni negi ni priporočljiva.

Pri odraslih je priporočljivo, da bolniku uvedete zdravilo Remifentanil Hospira s hitrostjo infundiranja od 0,1 mikrograma/kg/min (6 mikrogramov/kg/h) do 0,15 mikrogramov/kg/min (9 mikrogramov/kg/h). Za doseganje zelene ravni analgezije pretok infuzije titrirajte v korakih po 0,025 mikrogramov/kg/min (1,5 mikrogramov/kg/h). Med posameznimi prilagoditvami odmerka naj preteče najmanj 5 minut. Bolnika je treba spremljati in redno ocenjevati stanje ter ustrezno prilagajati pretok infuzije zdravila Remifentanil Hospira. Če je pretok infuzije že 0,2 mikrograma/kg/min (12 mikrogramov/kg/h), pri bolniku pa še ni dosežena zelena raven sedacije, je priporočljivo začeti z dajanjem ustreznega sedativa (glejte spodaj). Odmerek sedativa je treba titrirati, da boste dosegli zeleno raven sedacije. Če je potrebna dodatna analgezija, lahko povečujete hitrost pretoka infuzije zdravila Remifentanil Hospira v korakih po 0,025 mikrogramov/kg/min (1,5 mikrogramov/kg/h).

Naslednja preglednica povzema začetne infuzijske pretoke ter običajni razpon odmerkov za zagotovitev analgezije pri posameznih bolnikih:

Preglednica 4: Smernice za odmerjanje zdravila Remifentanil Hospira v oddelkih intenzivne medicine

NEPREKINJENA INFUZIJA mikrogrami/kg/min (mikrogrami/kg/h)	
Začetna hitrost pretoka	Razpon
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,38) do 0,74 (44,6)

Dajanje bolusnih odmerkov zdravila Remifentanil Hospira v enotah intenzivne medicine ni priporočljivo.

Uporaba zdravila Remifentanil Hospira zmanjša potrebni odmerek sočasno uporabljenih sedativov. Običajni začetni odmerki sedativov, če so ti potrebni, so navedeni v preglednici 5.

Preglednica 5: Priporočeni začetni odmerki sedativov, če so potrebni

Sedativ	Bolus (mg/kg)	Hitrost infundiranja
---------	---------------	----------------------

		(mg/kg/h)
propofol	do 0,5	0,5
midazolam	do 0,03	0,03

Da bi omogočili ločeno titracijo odmerkov posameznih zdravil, sedativov ne smete uporabljati v obliki ene mešanice v isti infuzijski vrečki.

4.2.4.1.2 Stopnjevanje analgezije pri umetno ventiliranih bolnikih, ki imajo boleč poseg

Za zagotovitev dodatne analgetične zaščite pri umetno ventiliranih bolnikih, ki imajo stimulativen in/ali boleč kirurški poseg, na primer endotrahealno sukcijo, prevezovanje ran in fizioterapijo, bo morda potrebno povečati infuzijski pretok zdravila Remifentanil Hospira. Priporočljivo je, da vsaj 5 minut pred začetkom bolečega posega vzdržujete infuzijski pretok zdravila Remifentanil Hospira na najmanj 0,1 mikrograma/kg/min (6 mikrogramov/kg/h). V pričakovanju dodatne potrebe po analgeziji ali kot odgovor nanjo lahko nadaljnje prilagoditve odmerka naredite na 2 do 5 minut v korakih po 25 % do 50 %. Za zagotavljanje dodatne analgezije med bolečimi posegi je bil povprečen infuzijski pretok 0,25 mikrogramov/kg/min (15 mikrogramov/kg/h), največja hitrost je bila 0,75 mikrogramov/kg/min (44,4 mikrogramov/kg/h).

4.2.4.1.3 Uvedba drugega ustreznega analgetika pred ukinitvijo zdravila Remifentanil Hospira

Ker zdravilo Remifentanil Hospira zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja, ne glede na trajanje infuzije, ne zasledimo več opioidnega učinka. Po dajanju zdravila Remifentanil Hospira je treba upoštevati možnost pojava tolerance in hiperalgezije. Pred ukinitvijo zdravila Remifentanil Hospira je treba zato bolniku dati druga ustrežna analgetična in sedativna zdravila za preprečevanje hiperalgezije in pridruženih hemodinamičnih sprememb dovolj časa vnaprej, da bodo pravočasno dosegla terapevtski učinek. Možna sredstva za analgezijo so dolgo delujoči peroralni, intravenski in lokalni analgetiki, ki jih daje medicinska sestra ali jih bolnik uporablja sam. Po zmanjšanju infuzije zdravila Remifentanil Hospira je treba način dajanja teh zdravil vedno prilagoditi potrebam posameznega bolnika. Priporočljivo je, da se zdravilo(a), odmerek in čas dajanja izberejo že pred prekinitvijo dajanja zdravila Remifentanil Hospira.

Pri daljši uporabi agonistov μ -opioidnih receptorjev se lahko s razvije toleranca za zdravilo.

4.2.4.1.4 Smernice za ekstubacijo in ukinitvev zdravila Remifentanil Hospira

Za nemoteno okrevanje pri uporabi sheme z remifentanilom je priporočljivo, da pred ekstubacijo hitrost infundiranja zdravila Remifentanil Hospira postopoma (v obdobju do 1 ure) titirate do hitrosti 0,1 mikrograma/kg/min (6 mikrogramov/kg/uro).

Po ekstubaciji je treba pretok infuzije zmanjševati v korakih po 25 % s časovnimi presledki najmanj 10 minut, do zaključka infuzije. Med odklapanjem bolnika z ventilatorja hitrosti infundiranja zdravila Remifentanil Hospira ne smete povečati, ampak jo lahko le zmanjšujete in shemo po potrebi dopolnite z drugim ustreznim analgetikom.

Po ukinitvi zdravila Remifentanil Hospira je treba intravensko kanilo očistiti ali jo odstraniti, da bi preprečili poznejše nenamerno dajanje zdravila.

Ob uporabi drugih opioidnih zdravil v okviru sheme odmerjanja pri prehodu na drug ustrezen način analgezije je treba bolnike skrbno nadzorovati. Pri teh zdravilih je treba koristiti zadostne analgezije vedno pretehtati glede na možno tveganje za nastanek depresije dihanja.

4.2.4.2 Intenzivna medicina – pediatrični bolniki

Uporaba zdravila Remifentanil Hospira pri pediatričnih bolnikih v intenzivni negi ni priporočljiva, ker ni na voljo podatkov za to skupino bolnikov.

4.2.4.3 Bolniki z okvaro ledvic na intenzivni negi

Pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno s tistimi, ki se zdravijo z metodami nadomeščanja delovanja ledvic, zgoraj navedenih priporočenih odmerkov ni potrebno prilagoditi, vendar je treba upoštevati, da je pri bolnikih z ledvično okvaro zmanjšan očistek karboksilnokislinskega presnovka (glejte poglavje 5.2).

4.2.5 Posebne populacije bolnikov

4.2.5.1 Starostniki (starejši od 65 let)

4.2.5.1.1 Splošna anestezija

Pri uporabi zdravila Remifentanil Hospira pri tej skupini bolnikov je potrebna previdnost. Začetni odmerek zdravila Remifentanil Hospira, ki ga daste bolnikom, starejšim od 65 let, naj bo polovica priporočenega odmerka za odrasle, potem pa odmerek titrirajte glede na bolnikove individualne potrebe. Pri tej skupini bolnikov so namreč opazili povečano občutljivost za farmakodinamske učinke remifentanila.

Ta prilagoditev odmerka velja za uporabo zdravila v vseh fazah anestezije, vključno z indukcijo, vzdrževanjem in pooperativno analgezijo.

Zaradi povečane občutljivosti starostnikov za zdravilo Remifentanil Hospira mora biti pri dajanju zdravila Remifentanil Hospira v obliki TCI pri tej skupini bolnikov začetna ciljna koncentracija od 1,5 do 4 nanogramov/ml, pozneje odmerek titriramo glede na individualni odziv.

4.2.5.1.2 Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Zmanjšanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2.3: Kirurški posegi na srcu).

4.2.5.1.3 Oddelki intenzivne medicine

Zmanjšanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2.4: Uporaba na oddelku intenzivne medicine).

4.2.5.2 Nevrokirurgija

Omejene klinične izkušnje pri bolnikih na nevrokirurških posegih so pokazale, da posebna priporočila za prilagoditev odmerjanja zdravila niso potrebna.

4.2.5.3 Bolniki z ASA (American Society of Anaesthesiologists) klasifikacijo III/IV

4.2.5.3.1 Splošna anestezija

Ker lahko pričakujemo, da bodo pri bolnikih, razvrščenih v razred ASA III/IV, hemodinamični učinki močnih opioidov izrazitejši, je pri uporabi zdravila Remifentanil Hospira pri tej skupini potrebna previdnost. Priporočljivo je torej zmanjšanje začetnega odmerka ter poznejša titracija odmerka glede na individualni odziv.

Priporočil za odmerjanje pri otrocih ni mogoče dati zaradi nezadostnih podatkov.

Pri bolnikih, razvrščenih v razred ASA III ali IV je treba pri uporabi remifentanila v obliki TCI uporabiti nižjo začetno ciljno vrednost od 1,5 do 4 nanogramov/ml in jim odmerek potem titrirati glede na individualni odziv.

4.2.5.3.2 Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Zmanjšanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2.3: Kirurški posegi na srcu).

4.2.5.4 Bolniki s prekomerno telesno maso

Pri ročno nadzorovani infuziji je priporočljivo, da pri bolnikih s prekomerno telesno maso določite odmerek zdravila Remifentanil Hospira na podlagi idealne telesne mase, saj očistek remifentanila in njegov volumen porazdelitve bolje korelirata z idealno telesno maso kot z dejansko telesno maso.

Pri izračunu puste telesne mase (LBM – lean body mass), ki je uporabljena v modelu Minto, je treba upoštevati, da bo vrednost LBM verjetno podcenjena pri bolnicah z indeksom telesne mase (ITM), večjim od 35 kg/m², ter pri bolnikih z ITM, večjim od 40 kg/m². Da tem bolnikom ne bi dali premajhnega odmerka, je treba dajanje zdravila Remifentanil Hospira v obliki TCI skrbno titrirati glede na individualni odziv.

4.2.5.5 Okvara ledvic

Na podlagi do sedaj opravljenih raziskav prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro v delovanju ledvic, vključno s tistimi v oddelkih intenzivne medicine, ni potrebno.

4.2.5.6 Bolniki z okvaro jeter

Študije, izvedene na omejenem številu bolnikov z okvaro jeter, ne utemeljujejo uvedbe posebnega režima odmerjanja. Vendar so bolniki s hudo jetrno okvaro lahko nekoliko bolj občutljivi za zaviralni učinek zdravila Remifentanil Hospira na dihanje (glejte poglavje 4.4). Te bolnike je treba skrbno spremljati in odmerek zdravila Remifentanil Hospira titrirati glede na njihove individualne potrebe.

4.3 Kontraindikacije

Zaradi vsebnosti glicina je zdravilo Remifentanil Hospira kontraindicirano za epiduralno in intratekalno uporabo (glejte tudi poglavje 5.3).

Zdravilo Remifentanil Hospira je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi na zdravilno učinkovino ali druge analoge fentanila ali na katero koli pomožno snov.

Zdravilo Remifentanil Hospira je kontraindicirano za uporabo kot samostojna učinkovina za uvajanje anestezije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Remifentanil se sme uporabljati samo na oddelkih, kjer razpolagajo s kompletno opremo za spremljanje in podporo dihalne in kardiovaskularne funkcije, dajati pa ga smejo le osebe, ki so posebej usposobljene za dajanje anestetikov in znajo prepoznati pričakovane neželene učinke močnih opioidov ter ob njihovem pojavu ustrezno ukrepati, vključno z dihalno in srčno reanimacijo. Tako usposabljanje mora zajemati tudi vzpostavitev in vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti in asistirano ventilacijo.

Ker uporabe, daljše od 3 dni, pri umetno ventiliranih bolnikih v intenzivni negi niso preučevali, ni dokazov o varnosti in učinkovitosti dolgotrajnejše uporabe. Zato pri bolnikih v intenzivni negi daljša uporaba ni priporočljiva.

Hitro prenehanje delovanja/prehod na drugo analgetično zdravljenje

Zaradi zelo hitrega prenehanja delovanja remifentanila se bolniki lahko iz anestezije prebudijo hitro in že 5 do 10 minut po ukinitvi remifentanila ni več nobene preostale opioidne aktivnosti. Med uporabo remifentanila, kot agonista μ -opioidnih receptorjev, je treba paziti na morebiten pojav tolerance in hiperalgezije. Zato je treba pred ukinitvijo remifentanila bolnikom dati drug ustrezen analgetik ali sedativno zdravilo dati dovolj časa vnaprej, da bo pravočasno dosegel terapevtski učinek in preprečil pojav hiperalgezije in sočasnih hemodinamičnih sprememb.

Pri kirurških posegih, po katerih pričakujete pojav pooperativnih bolečin, je treba bolniku pred ukinitvijo remifentanila dati ustrezeni analgetik. Analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem morate dati dovolj časa vnaprej, da bo pravočasno dosegel največji učinek. Analgetik izberite glede na vrsto kirurškega posega in potrebno stopnjo pooperativne nege. Pri uporabi drugih opioidnih zdravil v okviru sheme odmerjanja pri prehodu na drug ustrezen način analgezije je treba koristiti zadostne pooperativne analgezije vedno pretehtati glede na možno tveganje za nastanek depresije dihanja.

Nenamerna aplikacija

V mrtvem prostoru intravenskega dovoda in/ali v kanili lahko ostane zadostna količina remifentanila, da po spiranju z intravensko raztopino ali z drugimi zdravili povzroči depresijo dihanja, apnejo in/ali mišično rigidnost pri bolniku. Temu se je možno izogniti z injiciranjem zdravila Remifentanil Hospira v intravenski dovod s hitrim pretokom ali v namenski intravenski dovod, ki ga po koncu dajanja zdravila Remifentanil Hospira odstranite.

Ukinitev zdravljenja

Po nagli ukinitvi remifentanila so v redkih primerih poročali o pojavu simptomov, vključno s tahikardijo, hipertenzijo in vznemirjenostjo, še posebej po daljši uporabi, ki je trajala dlje kot 3 dni. V opisanih primerih je koristila ponovna uvedba in nato postopno zmanjševanje infuzije. Pri mehanično ventiliranih bolnikih v intenzivni negi zdravila Remifentanil Hospira ni priporočljivo uporabljati več kot 3 dni.

Mišična rigidnost - preprečevanje in zdravljenje

Pri priporočenih odmerkih se lahko pojavi mišična rigidnost. Kakor pri drugih opioidih je pojavnost mišične rigidnosti odvisna od odmerka in hitrosti infundiranja, zato je treba počasno bolusno injekcijo dati bolniku najmanj 30 sekund.

Mišično rigidnost, ki jo povzroči remifentanil, je treba zdraviti z ustreznimi podpornimi ukrepi, vključno s podporo dihanju, v skladu z bolnikovim kliničnim stanjem. Čezmerno mišično rigidnost, ki se pojavi med uvajanjem anestezije, je treba zdraviti z dajanjem živčnomišičnega blokatorja in/ali dodatnih hipnotičnih zdravil. Mišično rigidnost, povezano z uporabo remifentanila kot analgetika, lahko zdravite s prekinitvijo infuzije ali z zmanjšanjem hitrosti infundiranja remifentanila. Po ukinitvi infuzije remifentanila mišična rigidnost izzveni že v nekaj minutah. Druga možnost je uporaba opioidnega antagonist, vendar lahko ta odpravi ali zmanjša analgetični učinek remifentanila.

Depresija dihanja - preprečevanje in zdravljenje

Kakor pri vseh močnih opioidih tudi pri remifentanilu globoko analgezijo spremlja izrazita depresija dihanja, zato ga smete uporabljati le tam, kjer je na voljo oprema za spremljanje in zdravljenje depresije dihanja. Pri bolnikih z motnjami delovanja dihal in s hudo okvaro jeter je potrebna posebna previdnost. Ti bolniki so lahko nekoliko bolj občutljivi na zaviralne učinke, ki jih ima remifentanil na dihalno funkcijo. Te bolnike je treba skrbno spremljati in odmerek remifentanila titrirati glede na potrebe posameznega bolnika.

Pojav depresije dihanja je treba ustrezno zdraviti, vključno z zmanjšanjem hitrosti infundiranja za 50 % ali z začasno prekinitvijo infuzije. Za razliko od drugih analogov fentanila, remifentanil tudi po daljšem dajanju ne povzroča ponavljajočih se depresij dihanja. Vseeno so ob prisotnosti drugih dejavnikov (nenamerna aplikacija bolusnega odmerka (glejte odstavek spodaj) in sočasno dajanje opioidov z dolgotrajnim delovanjem) poročali o depresiji dihanja, ki se je pojavila do 50 minut po zaključku infuzije. Ker lahko na pooperativno okrevanje bolnika vplivajo mnogi dejavniki, je pomembno paziti na to, da je bolnik pred odpustom iz prebujevalnice pri polni zavesti in da je spontano dihanje zadostno.

Srčnožilni učinki

Hipotenzijo in bradikardijo, ki lahko vodita do asistole in srčnega zastoja (glejte poglavji 4.5 in 4.8), lahko zmanjšate z zmanjšanjem hitrosti infundiranja remifentanila ali odmerka sočasnega anestetika oziroma z dajanjem intravenskih tekočin, vazopresorjev ali antiholinergičnih zdravil, kot je primerno.

Za srčnožilne učinke remifentanila so lahko bolj dovzetni oslabljeni, hipovolemični, hipotenzivni in starejši bolniki.

Novorojenčki / dojenčki

Podatki o uporabi zdravila pri novorojenčkih / dojenčkih, mlajših od 1 leta, niso zadostni (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Zloraba zdravila

Kot ostali opioidi lahko tudi remifentanil povzroči odvisnost.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Remifentanil se ne presnavlja s plazemsko holinesterazo, zato ni pričakovati, da bi prišlo do medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s tem encimom.

Kakor drugi opioidi tudi remifentanil, ne glede na to, ali ga damo v obliki ročno nadzorovane infuzije ali v obliki TCI, zmanjša količine ali odmerke inhalacijskih in intravenskih anestetikov kakor tudi benzodiazepinov, potrebnih za anestezijo (glejte poglavje 4.2). Če ne zmanjšate odmerkov sočasno uporabljenih zdravil, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja, se lahko pri bolnikih poveča pojavnost neželenih učinkov, povezanih s temi zdravili.

Informacije o medsebojnem delovanju z drugimi opioidi v povezavi z anestezijo so zelo omejene.

Srčnožilni učinki remifentanila (hipotenzija in bradikardija) so lahko bolj izraženi pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila z zaviralnim delovanjem na srce, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci kalcijevih kanalčkov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah ni. Zdravilo Remifentanil Hospira se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če možna korist upraviči možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano ali se remifentanil izloča v materino mleko pri človeku. Vseeno pa je zato, ker se pri človeku izločajo v materino mleko analogi fentanila in ker so bile po dajanju remifentanila v mleku podgan najdene remifentanilu sorodne snovi, doječim materam treba svetovati, naj po prejetju remifentanila za 24 ur prekinejo dojenje.

Porod in rojevanje

Na voljo ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi priporočili uporabo remifentanila pri porodu ali carskem rezu. Znano je, da remifentanil prehaja placento in da analogi fentanila lahko povzročijo depresijo dihanja pri otroku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Remifentanil Hospira ima velik vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Če je po uporabi remifentanila predviden zgoden odpust bolnika, ki je prejel anestetike, je treba bolniku svetovati, naj ne vozi avtomobila ali upravlja s stroji. Priporočljivo je, da ima bolnik pri odhodu domov spremstvo in da se izogiba uživanju alkoholnih pijač. Kdaj bolnik ponovno lahko začne z opravljanjem teh dejavnosti, naj odloči zdravnik.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z uporabo remifentanila, so neposredno povezani s farmakologijo agonistov μ -opioidnih receptorjev. Ti neželeni pojavi izzvenijo nekaj minut po ukinitvi ali zmanjšanju hitrosti dajanja remifentanila.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov je uporabljena naslednja terminologija:

Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki	$< 1/10.000$
neznana	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pogostnost je naštetá spodaj po posameznih organskih sistemih:

<u>Bolezni imunskega sistema</u>	Redki	o alergijskih reakcijah, vključno z anafilakso, so poročali pri bolnikih, ki so prejeli remifentanil skupaj z vsaj enim anestetikom
Psihiatrične motnje	Neznana	odvisnost od zdravila
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	rigidnost skeletnih mišic
	Redki	sedacija (med zbujanjem iz splošne anestezije)
	Neznana	konvulzije
Srčne bolezni	Pogosti	bradikardija
	Redki	pri bolnikih, ki so prejeli remifentanil skupaj z drugimi

		anestetiki, so poročali o asistoliji/zastoju srca s predhodno bradikardijo
	Neznana	atrioventrikularni blok
Žilne bolezni	Zelo pogosti	hipotenzija
	Pogosti	pooperativna hipertenzija
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	Pogosti	akutna depresija dihanja, apneja
	Občasni	hipoksija
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea, bruhanje
	Občasni	zaprtost
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	Pogosti	pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	pooperativno drgetanje
	Občasni	pooperativne bolečine
	Neznana	toleranca na zdravilo

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kakor pri vseh močnih opioidnih analgetikih se preveliko odmerjanje odraža v okrepitvi farmakološko pričakovanih učinkov remifentanila. Zaradi zelo kratkotrajnega delovanja remifentanila je možnost za škodljive učinke prevelikega odmerjanja omejena na čas takoj po prejemu zdravila. Odziv na ukinitvev zdravila je hiter in stanje se povrne na začetno raven že v 10 minutah.

V primeru prevelikega odmerjanja ali suma nanj uvedite naslednje ukrepe: ukinite dajanje zdravila Remifentanil Hospira, vzdržujte odprte dihalne poti pri bolniku, uvedite asistirano ali nadzorovano ventilacijo s kisikom in ohranjajte ustrezno delovanje srčnožilnega sistema. Če depresijo dihanja spremlja mišična rigidnost, bo lahko potrebna tudi uporaba živčnomišičnega blokatorja, da olajšate asistirano ali nadzorovano ventilacijo. Za zdravljenje hipotenzije lahko uporabite intravenske tekočine in vazopresorje ter druge podporne ukrepe.

Kot specifičen antidot za zdravljenje hude depresije dihanja lahko uporabite intravenski opioidni antagonist, kot je nalokson. Malo verjetno je, da bi po prevelikem odmerjanju zdravila Remifentanil Hospira depresija dihanja trajala dlje od učinka opioidnega antagonist.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Opioidni anestetiki, oznaka ATC: N01AH06

Remifentanil je selektivni agonist na μ -opioidnih receptorjih s hitrim nastopom in zelo kratkim trajanjem delovanja. Delovanju remifentanila na μ -opioidne receptorje je nasprotno delovanje antagonistov narkotikov, kot je nalokson.

Določanje histamina pri bolnikih in zdravih prostovoljcih ni pokazalo povečane koncentracije histamina po dajanju remifentanila v bolusnih odmerkih do 30 mikrogramov/kg.

Novorojenčki/dojenčki (stari manj kot 1 leto):

V randomizirani (razmerje 2:1, remifentanil:halotan), odprti, multicentrični študiji vzporednih skupin na 60 mladih dojenčkih in novorojenčkih, starih < 8 tednov (srednja vrednost 5.5 tednov) z ASA oceno fizičnega statusa I-II, ki so bili izpostavljeni piloromiotomiji, sta bili varnost in učinkovitost remifentanila (danega v obliki 0,4 mikrogramov/kg/min začetne kontinuirane infuzije plus dodatni odmerki ali spremembe hitrosti infundiranja po potrebi) primerjani s halotanom (danim v koncentraciji 0.4 % z dodatnimi zvišanji po potrebi). Vzdrževanje anestezije je bilo doseženo z dodatnim dajanjem 70 % didušikovega oksida (N₂O) plus 30 % kisika. Čas do povrnitve zavesti (recovery time) je bil v skupini, ki je prejela remifentanil v primerjavi s skupino, ki je prejela halotan, boljši, (vendar ne signifikantno).

Uporaba totalne intravenske anestezije (TIVA) – otroci, stari 6 mesecev do 16 let:

TIVA z remifentanilom v otroški kirurgiji je bila primerjana z inhalacijsko anestezijo v treh randomiziranih odprtih študijah. Rezultati so povzeti v spodnji preglednici

<u>Kirurška intervencija</u>	<u>starost (leta), (število)</u>	<u>pogoji študije (vzdrževanje)</u>	<u>ekstubacija (min) (povprečna vrednost (SD))</u>
<u>abdominalna (spodnji del trebuha) /urološka kirurgija</u>	<u>0.5-16 (120)</u>	<u>TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0.125 – 1.0 mikrogramov/kg/min)</u>	<u>11.8 (4.2)</u>
		<u>Inhalation anaesthesia: sevoflurane (1.0 – 1.5 MAC) and remifentanil (0.125 – 1.0 mikrogramov/kg/min)</u>	<u>15.0(5.6) (p<0.05)</u>
<u>ORL-kirurgija</u>	<u>4-11 (50)</u>	<u>TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0.5 mikrogramov /kg/min)</u>	<u>11 (3.7)</u>
		<u>Inhalation anaesthesia: desflurane (1.3 MAC) and N₂O mixture</u>	<u>9.4 (2.9) nesignifikantno</u>
<u>splošna ali ORL kirurgija</u>	<u>2-12 (153)</u>	<u>TIVA: remifentanil (0.2 – 0.5 mikrogramov/kg/min) + propofol (100 – 200 mikrogramov/kg/min)</u>	<u>primerljivi časi ekstubacije (na osnovi omejenih podatkov)</u>
		<u>inhalacijska anestezija: sevofluran (1-1.5 MAC) + N₂O zmes</u>	

V študiji abdominalne (spodnji del trebuha)/urološke kirurgije, kjer so primerjali remifentanil/propofol z remifentanil/sevofluranom je v skupini, ki je prejela remifentanil/sevofluran, značilno bolj pogosto prišlo do hipotenzije, v skupini, ki je prejela remifentanil/propofol, pa se je značilno bolj pogosto pojavila bradikardija.

V študiji ORL kirurgije, v kateri so primerjali remifentanil/propofol z desfluranom/didušikovim oksidom, je bil v primerjavi s skupino, ki je prejela remifentanil/propofol, in v primerjavi z izhodišnimi vrednostmi, opažen značilno pospešen srčni utrip pri osebah, ki so prejele desfluran/didušikov oksid.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po dajanju priporočenega odmerka remifentanila je njegov učinkoviti biološki razpolovni čas od 3 do 10 minut.

Povprečni očistek remifentanila pri mladih zdravih odraslih je 40 ml/min/kg, osrednji volumen porazdelitve je 100 ml/kg, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 350 ml/kg.

Koncentracije remifentanila v krvi so sorazmerne odmerku v celotnem razponu priporočenih odmerkov. Ob vsakem povečanju hitrosti infundiranja za 0,1 mikrogramov/kg/min se koncentracija remifentanila v krvi poveča za 2,5 nanogramov/ml.

Vezava remifentanila na plazemske belkovine je približno 70 %.

Presnova

Remifentanil je opioid, ki ga presnavljajo nespecifične esterase v krvi in tkivih. Presnova remifentanila vodi do nastanka karboksilnokislinskega presnovka (ki ima 4600-krat manjšo aktivnost kot remifentanil).

Študije pri ljudeh kažejo, da je vsa farmakološka aktivnost zdravila odvisna od matične spojine, torej aktivnost tega presnovka ni klinično pomembna.

Razpolovni čas presnovka pri zdravih odraslih je 2 uri. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se približno 95 % remifentanila pojavi v urinu v obliki karboksilnokislinskega presnovka.

Remifentanil ni substrat za plazemske holinesteraze.

Prehajanje skozi placento in v materino mleko

V kliničnem preskušanju pri ljudeh je koncentracija remifentanila v krvi ploda znašala približno 50 % koncentracije v krvi matere. Vseeno pa so bile v nekaterih primerih koncentracije v krvi ploda podobne tistim pri materam. Popkovno arteriovensko razmerje koncentracij remifentanila pri plodu je znašalo približno 30 %, kar kaže na presnavljanje remifentanila pri novorojenčku. Remifentanilu sorodne spojine prehajajo v mleko podgan.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Med hipotermičnim (28 °C) kardiopulmonalnim obvodom je očistek remifentanila zmanjšan za približno 20 %. Pri znižanju telesne temperature se njegov očistek zmanjša za 3 % na stopinjo Celzija.

Okvara ledvic

Stanje ledvic ne vpliva na hitro okrevanje bolnika po sedaciji in analgeziji z remifentanilom.

Farmakokinetika remifentanila se pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic ne spremeni pomembno, tudi pri uporabi zdravila v intenzivni negi, ki traja do 3 dni.

Ni dokazov, da se pri uporabi metod nadomeščanja delovanja ledvic remifentanil izloča.

Pri bolnikih z okvaro ledvic je zmanjšan očistek karboksilnokislinskega presnovka. Pri bolnikih v intenzivni negi, ki imajo zmerno/hudo okvaro ledvic, je moč pričakovati, da bo koncentracija karboksilnokislinskega presnovka dosegla vrednost približno 100-kratnika koncentracije remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja. Klinični podatki so pokazali, da pri takšnih bolnikih kopičenje tega presnovka ne vodi do klinično pomembnih učinkov na μ -opioidne receptorje, tudi po infundiranju remifentanila, ki traja do 3 dni.

Ni podatkov o varnosti in o farmakokinetičnem profilu presnovkov po infundiranju remifentanila, ki traja dlje kot 3 dni.

Med hemodializo se izloči 25-30 % karboksilnokislinskega presnovka. Pri bolnikih z anurijo je razpolovni čas karboksilnokislinskega presnovka podaljšan na 30 ur.

Okvara jeter

Farmakokinetični profil remifentanila ni spremenjen pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ki čakajo na presaditev jeter ali med anhepatično fazo presaditve jeter. Bolniki s hudo okvaro jeter so lahko nekoliko bolj občutljivi za zaviralne učinke remifentanila na dihanje. Te bolnike je treba skrbno spremljati ter odmerek remifentanila titrirati glede na potrebe posameznega bolnika.

Pediatrični bolniki

Vrednosti povprečnega očistka in volumna porazdelitve remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja sta povečani pri majhnih otrocih in do 17. leta upadeta na vrednosti mladih zdravih odraslih. Razpolovni čas izločanja remifentanila pri novorojenčkih se ne razlikuje bistveno od vrednosti pri mladih zdravih odraslih. Po spremembi hitrosti infundiranja remifentanila je sprememba v jakosti analgetičnega učinka hitra in podobna kot pri mladih zdravih odraslih. Farmakokinetika karboksilnokislinskega presnovka pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 17 let, je ob upoštevanju razlik v telesni masi podobna kot pri odraslih.

Starostniki

V primerjavi z mlajšimi bolniki je pri starostnikih (starejši od 65 let) očistek remifentanila nekoliko zmanjšan (za približno 25 %). Farmakodinamična aktivnost remifentanila narašča s starostjo. Pri starejših bolnikih je EC₅₀ remifentanila za nastanek valov delta na elektroencefalogramu za 50 % manjša kot pri mlajših bolnikih, zato je treba pri starejših bolnikih začetni odmerek remifentanila zmanjšati za 50 % in ga potem skrbno titrirati glede na potrebe posameznega bolnika.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Po prejemu velikega enkratnega intravenskega bolusnega odmerka remifentanila so pri neventiliranih miših, podganah in psih opazili pričakovane znake zastrupitve z μ -opioidi. V teh študijah je najbolj občutljiva živalska vrsta, t.j. podganji samec, preživela dajanje odmerka 5 mg/kg.

Pri psih so se intrakranialne krvavitve zaradi hipoksije zmanjšale v 14 dneh po zaključku dajanja zdravila.

Kronična toksičnost

Bolusni odmerki remifentanila so pri neventiliranih podganah in psih pri vseh skupinah odmerkov povzročili depresijo dihanja, pri psih pa reverzibilne intrakranialne krvavitve. Poznejše raziskave so pokazale, da so mikrokrvavitve nastale zaradi hipoksije in niso specifične za remifentanil. Mikrokrvavitev v možganih pa niso opazili v študijah infundiranja zdravila neventiliranim podganam in psom, ker so bile te študije izvedene z odmerki, ki niso povzročili hude depresije dihanja. Na podlagi predkliničnih študij lahko sklepamo, da je najverjetnejši vzrok za potencialno resne neželene učinke zdravila pri človeku depresija dihanja in z njo povezane posledice.

Intratekalno dajanje samega glicina (t.j. brez remifentanila), je pri psih povzročilo vznemirjenost, bolečine ter moteno funkcijo in nekoordiniranost zadnjih okončin. Menijo, da so ti učinki

posledica pomožne snovi - glicina. Zaradi boljše pufirske sposobnosti krvi, hitrejšega redčenja in majhne koncentracije glicina v zdravilu Remifentanil Hospira ta izsledek ni klinično pomemben za intravensko uporabo zdravila Remifentanil Hospira.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja

Študije prehajanja zdravila skozi placento pri podganah in kuncih so pokazale, da so mladiči med rastjo in razvojem izpostavljeni remifentanilu in/ali njegovim presnovkom. Remifentanilu sorodne spojine so bile prisotne v mleku podgan.

Po vsakodnevnem injiciranju odmerkov 0,5 mg/kg najmanj 70 dni (približno 250-kratnik največjega priporočenega bolusnega odmerka pri ljudeh 2 mikrograma/kg) je remifentanil zmanjšal plodnost pri podganih samcih. Pri podganih samicah plodnost ni bila prizadeta pri odmerkih do 1 mg/kg, če so ga dajali vsaj 15 dni pred parjenjem. Pri uporabi remifentanila pri podganah v odmerkih do 5 mg/kg in pri kuncih v odmerkih 0,8 mg/kg niso opazili teratogenih učinkov. Dajanje remifentanila podganam skozi ves čas pozne gestacije in laktacije v intravenskih odmerkih do 5 mg/kg ni imelo pomembnega vpliva na preživetje, razvoj ali uspešnost razmnoževanja generacije F1.

Genotoksičnost

Testiranja genotoksičnosti remifentanila pri seriji testov *in vitro* ter *in vivo* niso dala pozitivnih rezultatov, razen pri *in vitro* testu na celicah mišjega limfoma tk, katerega rezultat je bil pozitiven ob presnovni aktivaciji. Ker pa izsledki, dobljeni na celicah mišjega limfoma, niso bili potrjeni v nadaljnjih testih *in vitro* ter *in vivo*, velja, da zdravljenje z remifentanilom ne predstavlja tveganja genotoksičnosti pri bolnikih.

Karcinogenost

Dolgoročne študije karcinogenosti niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Remifentanil Hospira ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Zdravila ne smete mešati z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata in 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje. Zdravila Remifentanil Hospira ne smemo mešati s propofolom v isti intravenski raztopini. Za kompatibilnost, ko se zdravilo daje v intravenski kateter s pretokom, glejte poglavje 6.6.

Dajanje zdravila Remifentanil Hospira v isti intravenski dovod s krvjo/serumom/plazmo ni priporočljivo. Prisotnost nespecifičnih esteraz v krvnih produktih lahko privede do hidrolize remifentanila do njegovih neaktivnih presnovkov.

Zdravila Remifentanil Hospira pred dajanjem ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

Po rekonstituciji:

Po rekonstituciji sta bili kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije izključuje mikrobiološko kontaminacijo. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Po redčenju:

Razredčeno zdravilo je treba uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprto zdravilo:

1 mg: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

2 mg: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

5 mg: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

1 mg: Viala shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirano/razredčeno zdravilo:

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 mg: 3,5 ml viala iz brezbarvnega stekla (tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume in belo zaporko.

2 mg: 3,5 ml viala iz brezbarvnega stekla (tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume in svetlo modro zaporko.

5 mg: 8 ml viala iz brezbarvnega stekla (tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume in modro zaporko.

Velikost pakiranja: 5 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Remifentanil Hospira je treba pripraviti za intravensko uporabo z dodatkom ustreznega volumna (kot je navedeno v preglednici 6) ene izmed naštetih raztopin za redčenje, da dobite rekonstituirano raztopino s koncentracijo približno 1 mg/ml.

Preglednica 6: Volumni, potrebni za rekonstitucijo različnih vial zdravila Remifentanil Hospira

Jakost	Volumen raztopine za rekonstitucijo, ki ga je treba dodati	Koncentracija rekonstituirane raztopine
Remifentanil Hospira 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil Hospira 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil Hospira 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Po rekonstituciji raztopino preglejte (kolikor viala to dopušča) glede morebitne prisotnosti delcev, spremembe barve ali poškodbe viala. Če opazite take spremembe, morate raztopino zavreči.

Pripravljena raztopina je namenjena samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino morate zavreči.

Za dajanje zdravila Remifentanil Hospira z ročno nadzorovano infuzijo (MCI) je treba raztopino dodatno razredčiti do koncentracije od 20 do 250 mikrogramov/ml (priporočeno redčenje za odrasle je 50 mikrogramov/ml, za pediatrične bolnike, stare 1 leto ali več, pa od 20 do 25 mikrogramov/ml).

Za dajanje zdravila Remifentanil Hospira s ciljno nadzorovano infuzijo (TCI) je treba raztopino dodatno razredčiti do koncentracije od 20 do 50 mikrogramov/ml.

Redčenje je treba prilagoditi glede na tehnične zmožnosti infuzijske naprave in predvidene potrebe bolnika.

Za redčenje je treba uporabiti eno izmed navedenih tekočin za intravensko dajanje:

voda za injekcije

50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje

50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje in 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje

9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje

4,5 mg/ml (0,45 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje

Po redčenju je treba raztopino pregledati, in se prepričati, da je bistra, brezbarvna in brez delcev ter da viala ni poškodovana. Če opazite take spremembe, morate raztopino zavreči.

Dokazano je, da je zdravilo Remifentanil Hospira ob aplikaciji v intravenski kateter s pretokom združljivo z naštetimi raztopinami za intravensko uporabo:

Raztopina Ringerjevega laktatata za injiciranje

Raztopina Ringerjevega laktatata in 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje

Izkazalo se je, da je remifentanil združljiv s propofolom, če ga damo v intravenski kateter s pretokom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

V spodnjih preglednicah (7-12) so podane smernice za infuzijske pretoke zdravila Remifentanil Hospira pri ročno nadzorovani infuziji:

Preglednica 7: Infuzijski pretoki zdravila Remifentanil Hospira (ml/kg/h)

Hitrost dostave zdravila (mikrogrami/kg/min)	Infuzijski pretok (ml/kg/h) pri navedeni koncentraciji raztopine			
	20 mikrogramov/ml	25 mikrogramov/ml	50 mikrogramov/ml	250 mikrogramov/ml
	(1 mg/50 ml)	(1 mg/40 ml)	(1 mg/20 ml)	(10 mg/40 ml)
0,0125	0,038	0,03	0,015	ni priporočljivo
0,025	0,075	0,06	0,03	ni priporočljivo
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

Preglednica 8: Infuzijski pretoki zdravila Remifentanil Hospira pri koncentraciji raztopine 20 mikrogramov/ml

Infuzijski pretok (mikrogrami /kg/min)	Bolnikova telesna masa (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

Preglednica 9: Infuzijski pretoki zdravila Remifentanil Hospira pri koncentraciji raztopine 25 mikrogramov/ml

Infuzijski pretok (mikrogrami /kg/min)	Bolnikova telesna masa (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

Preglednica 10: Infuzijski pretok zdravila Remifentanil Hospira pri koncentraciji raztopine 50 mikrogramov/ml

Infuzijski pretok (mikrogrami /kg/min)	Bolnikova telesna masa (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

Preglednica 11: Infuzijski pretok zdravila Remifentanil Hospira pri koncentraciji raztopine 250 mikrogramov/ml

Infuzijski pretok (mikrogrami/kg/min)	Bolnikova telesna masa (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

V naslednji preglednici so podani podatki, ki ustrezajo koncentracijam remifentanila v krvi z uporabo pristopa TCI za različne ročno nadzorovane hitrosti infuzije v stanju dinamičnega ravnovesja:

Preglednica 12: Krvne koncentracije remifentanila (nanogrami/ml), ocenjene z uporabo farmakokinetičnega modela Minto (1997) pri 40-letnem moškem s telesno maso 70 kg in višino 170 cm za različne ročno nadzorovane infuzijske pretoke (mikrogramov/kg/min) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Remifentanil Hospira – infuzijski pretok (mikrogrami/kg/min)	koncentracije remifentanila v krvi (nanogrami/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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hospira UK limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01331/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. 10. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 10. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 10. 2016