

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Remifentanil Chiesi 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Remifentanil Chiesi 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Remifentanil Chiesi 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 mg remifentanila v obliki remifentanilijevega klorida.

Ena viala vsebuje 2 mg remifentanila v obliki remifentanilijevega klorida.

Ena viala vsebuje 5 mg remifentanila v obliki remifentanilijevega klorida.

Po pripravi v skladu z navodili vsebuje 1 ml zdravila Remifentanil Chiesi 1 mg/ 2 mg/5 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje 1 mg remifentanila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Bel, skoraj bel ali rumenkast kompakten prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Remifentanil je indiciran za analgezijo med indukcijo in/ali vzdrževanjem splošne anestezije.

Remifentanil je indiciran za zagotavljanje analgezije pri umetno ventiliranih bolnikih v intenzivnih terapijah, ki so stari 18 let ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Remifentanil se lahko uporablja le v ustanovah, kjer je na voljo vsa potrebna oprema za nadzor in podpora življenjskih funkcij. Uporabljajo ga lahko samo osebe, ki so posebej usposobljene za uporabo anestetikov in prepoznavanje ter obvladovanje pričakovanih neželenih učinkov močnih opioidov, vključno s kardiopulmonalno reanimacijo. Takšno usposabljanje mora vključevati vzpostavljane in vzdrževanje odprtih dihalnih poti in umetno ventilacijo.

Kontinuirano infuzijo remifentanila moramo aplicirati z odmerno infuzijsko napravo preko intravenske linije, ki omogoča hiter pretok, oziroma preko posebne intravenske linije. Infuzijski sistem med odmerno napravo in vensko kanilo naj bo čim krajši, da bi tako zagotovili čim manjši potencialni mrtvi prostor (glejte poglavje 6.6 za dodatne informacije, vključno s preglednicami hitrosti infundiranja glede na telesno maso, ki so

namenjene v pomoč za prilagajanje odmerka remifentanila potrebam bolnika po anestetiku). Paziti je treba, da je infuzijska linija ves čas korektno staknjena in da je pretok skozi infuzijsko linijo neoviran. Prav tako je treba paziti, da po infundiranju ustrezno prebrizgamo/očistimo infuzijsko linijo in tako odstranimo vse ostanke remifentanila (glejte poglavje 4.4). Po uporabi je treba intravensko linijo/infuzijski sistem odstraniti, da bi preprečili nenamerno aplikacijo zdravila.

Remifentanil se lahko uporablja s ciljno nadzorovanim infundiranjem (TCI - *target-controlled infusion*), in sicer s preverjeno odmerno infuzijsko napravo, ki upošteva Mintov farmakokinetični model s sopsremenljivkama starosti in mršave telesne mase (LBM – lean body mass).

Remifentanil je namenjen izključno za intravensko uporabo in ga ne smemo injicirati epiduralno ali intratekalno (glejte poglavje 4.3).

Redčenje

Remifentanila se po pripravi liofiliziranega praška ne sme uporabiti brez ustreznega nadaljnega redčenja. Glejte poglavje 6.3 za pogoje shranjevanja ter poglavje 6.6 za priporočene vehikle in navodila za pripravo/redčenje zdravila pred uporabo.

4.2.1 Splošna anestezija

Dajanje remifentanila moramo prilagajati individualno bolnikovemu odzivu.

4.2.1.1 Odrasli

Ročno nadzorovano infundiranje

Preglednica 1: Smernice za odmerjanje pri odraslih

	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA (µg/kg/min)	
		Začetna hitrost	Razpon
Indukcija anestezije			
	1 (injicirano vsaj 30 sekund)	0,5 – 1	–
Sočasno uporabljeni anestetiki	Vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih		
• Dušikov oksid (66 %)	0,5 – 1	0,4	0,1 – 2
• Izofluran (začetni odmerek 0,5 MAK)	0,5 – 1	0,25	0,05 – 2
• Propofol (začetni odmerek 100 µg/kg/min)	0,5 – 1	0,25	0,05 – 2

Če remifentanil za indukcijo anestezije injiciramo v bolusu, injiciranje ne sme biti krajše od 30 sekund.

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je zato treba uporabljati po

navedenih priporočilih, če želimo preprečiti ojačanje hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzija in bradikardija). Oblikovanje priporočil za odmerjanje pri sočasni uporabi remifentanila in drugih hipnotikov, razen za tiste, ki so navedeni v zgornji preglednici, ni mogoče, ker podatkov ni na voljo.

Indukcija anestezije

Za indukcijo anestezije je treba remifentanil uporabiti skupaj s hipnotikom, npr. propofolom, tiopentonom ali izofluranom. Uporaba remifentanila po uporabi hipnotika zmanjša pogostnost mišične rigidnosti. Remifentanil se lahko infundira s hitrostjo od 0,5 do 1 µg/kg/min, z uvodno bolusno injekcijo 1 µg/kg ali brez nje; injiciranje bolusa mora trajati vsaj 30 sekund. Če je endotrahealna intubacija predvidena več kot 8 do 10 minut po začetku infundiranja remifentanila, bolus ni potreben.

Vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost infundiranja remifentanila zmanjšati v skladu s postopkom anestezije, kot navaja zgornja preglednica. Remifentanil začne delovati hitro, vendar deluje kratkotrajno. Hitrost infundiranja remifentanila med anestezijo se zato lahko povečuje v korakih po 25 do 100 % ali zmanjšuje v korakih po 25 do 50 % v presledkih od 2 do 5 minut do ciljne ravni µ-opioidnega odziva. Če je anestezija blaga, se lahko injicirajo dodatni bolusi remifentanila 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 dihajo spontano in imajo zagotovljeno dihalno pot, se rada pojavi depresija dihanja. Učinkovanje remifentanila na dihanje je treba zato pazljivo spremljati. Depresiji dihanja se lahko pridruži mišična rigidnost. Odmerek je treba posebej skrbno prilagajati bolnikovim potrebam; morda bo potrebno uvesti umetno ventilacijo. Za bolnike, ki prejemajo remifentanil, mora biti nujno na voljo ustrezna oprema in pogoji za nadzor življenjskih funkcij; še posebej vsa oprema potrebna za obvladovanje vseh stopenj depresije dihanja (oprema za intubiranje) in/ali mišične rigidnosti (za več informacij glejte poglavje 4.4).

Za dodatno analgezijo pri anesteziranih bolnikih, ki dihajo spontano, je priporočena začetna hitrost infundiranja 0,04 µg/kg/min s prilagajanjem glede na učinek. Raziskani razpon odmerkov je od 0,025 do 0,1 µg/kg/min.

Pri anesteziranih bolnikih, ki dihajo spontano, injiciranje v bolusih ni priporočljivo. Uporaba remifentanila kot analgetika ni dovoljena pri medicinskih posegih brez splošne anestezije ali če bolniki med posegom nimajo zavarovane dihalne poti.

Sočasno uporabljena zdravila

Remifentanil zmanjša sicer potrebne količine ali odmerke inhalacijskih anestetikov, hipnotikov in benzodiazepinov, potrebnih za anestezijo (glejte poglavje 4.5).

Odmerke zdravil, ki se uporabljajo v anesteziji: izoflurana, tiopentona, propofola in temazepam, so med sočasno uporabo z remifentanilom zmanjšali za do 75 %.

Smernice za prenehanje uporabe neposredno po kirurškem posegu

Remifentanil zelo hitro preneha učinkovati; 5 do 10 minut po zadnjem odmerku ne zasledimo več nobenega preostalega opioidnega učinka. Pri kirurških posegih, pri katerih je pričakovan pojav kooperativne bolečine, morajo bolniki prejeti dodatni analgetik še pred prenehanjem uporabe remifentanila. Zagotoviti je treba dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem lahko doseže optimalni terapevtski učinek. Analgetik izberemo glede na vrsto kirurškega posega in vrsto kooperativne oskrbe. Če izbrani analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem pred koncem kirurškega posega še ne doseže ustreznega analgetičnega učinka, je mogoče remifentanil uporabiti še naprej za vzdrževanje analgezije tudi v obdobju neposredno po kirurškem posegu, dokler analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem ne doseže optimalnega učinka.

Če se uporaba remifentanila nadaljuje še po posegu, ga je dovoljeno uporabljati le tam, kjer je na voljo vsa oprema za nadzor in podporo življenjskih funkcij ter osebje, ki je posebej usposobljeno za prepoznavanje in obvladovanje učinkov močnih opioidov na dihanje.

Poleg tega je bolnike po kirurškem posegu priporočljivo skrbno spremljati glede morebitnih bolečin, hipotenzije in bradikardije.

Dodatne informacije o uporabi remifentanila pri umetno ventiliranih bolnikih v intenzivni terapiji so navedene v poglavju 4.2.3.

Pri bolnikih, ki dihajo spontano, lahko začetno hitrost infundiranja remifentanila zmanjšamo na 0,1 µg/kg/min in jo potem na 5 minut povečujemo ali zmanjšujemo po 0,025 µg/kg/min, da dosežemo ravnovesje med stopnjo analgezije in stopnjo depresije dihanja.

Pri bolnikih, ki dihajo spontano, uporaba bolusnih odmerkov remifentanila za analgezijo v pooperativnem obdobju ni priporočljiva.

Ciljno nadzorovano infundiranje

Indukcija in vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih

Med indukcijo in vzdrževanjem anestezije pri umetno ventiliranih odraslih bolnikih je treba remifentanil ciljno nadzorovano infundirati ob hkratni uporabi intravenskega ali inhalacijskega hipnotika (za ročno nadzorovano infundiranje glejte preglednico 1, zgoraj). Ob sočasni uporabi s hipnotikom lahko praviloma dosežemo ustrezno analgezijo za indukcijo anestezije in izvajanje kirurškega posega s ciljno koncentracijo remifentanila v krvi med 3 in 8 ng/ml. Odmerek remifentanila titriramo glede na odziv bolnika. Pri posebno zahtevnih kirurških posegih je lahko ciljna koncentracija remifentanila v krvi do 15 ng/ml.

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je zato treba uporabljati po navedenih priporočilih (za ročno nadzorovano infundiranje glejte preglednico 1, zgoraj), da bi se izognili ojačanju hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzije in bradikardije).

V naslednji preglednici so zbrane različne hitrosti ročno nadzorovanega infundiranja in njihove odgovarjajoče koncentracije remifentanila v krvi z uporabo ciljno nadzorovanega infundiranja v stanju dinamičnega ravnovesja:

Preglednica 2: Koncentracija remifentanila v krvi (nanogrami/ml), ocenjena z Mintovim (1997) farmakokinetičnim modelom pri 70 kg težkem, 170 cm visokem 40-letnem moškem ob različnih hitrostih ročno nadzorovanega infundiranja (mikrogrami/kg/min) v stanju dinamičnega ravnovesja

Hitrost infundiranja remifentanila (mikrogram/kg/min)	Koncentracija remifentanila v krvi (nanogram/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
-----	--	------

Ciljno kontroliranega infundiranja remifentanila ni priporočljivo uporabljati za anestezijo pri bolnikih, ki dihajo spontano, ker o tem ni dovolj podatkov.

Smernice za prenehanje/nadaljevanje uporabe neposredno po kirurškem posegu

Ob koncu kirurškega posega, ko se ciljno nadzorovano infundiranje konča ali se ciljna koncentracija remifentanila v krvi zmanjša, se spontano dihanje ponavadi ponovno vzpostavi pri izračunani koncentraciji remifentanila v krvi med 1 in 2 ng/ml. Tako kot pri ročno nadzorovanem infundiranju je treba tudi v tem primeru analgezijo v pooperativnem obdobju zagotoviti z aplikacijo analgetika z dolgotrajnejšim delovanjem pred koncem kirurškega posega (glejte tudi *Smernice za prenehanje/nadaljevanje neposredno po kirurškem posegu v delu Ročno nadzorovano infundiranje*, zgoraj).

Ciljno nadzorovanega infundiranja remifentanila ni priporočljivo uporabljati za pooperativno analgezijo, ker o tem ni dovolj podatkov.

4.2.1.2 Pediatrični bolniki (stari od 1 do 12 let)

Sočasna uporaba remifentanila in sredstev za indukcijo anestezije pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 12 let ni raziskana. Ciljno nadzorovanega infundiranja remifentanila ni priporočljivo uporabljati za indukcijo anestezije pri bolnikih, starih od 1 do 12 let, ker za to populacijo bolnikov ni podatkov.

Vzdrževanje anestezije

Priporočeni odmerki za vzdrževanje anestezije z remifentanilom (glejte preglednico 3) so:

Preglednica 3: Smernice za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 12 let)

SOČASNO UPORABLJENI ANESTETIK*	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA (µg/kg/min)	
		Začetna hitrost	Hitrost za vzdrževanje
Halotan (začetni odmerek 0,3 MAK)	1	0,25	0,05 – 1,3
Sevofluran (začetni odmerek 0,3 MAK)	1	0,25	0,05 – 0,9
Izofluran (začetni odmerek 0,5 MAK)	1	0,25	0,06 – 0,9

*Sočasna uporaba z dušikovim oksidom/kisikom v razmerju 2:1

Injiciranje remifentanila v bolusu ne sme biti krajše od 30 sekund. Kirurški poseg se ne sme začeti prej kot 5 minut po začetku infundiranja remifentanila, če sočasno ni bil injiciran bolus.

V primeru izključne uporabe dušikovega oksida (70 %) in remifentanila mora biti hitrost infundiranja za vzdrževanje anestezije med 0,4 in 3 µg/kg/min. Podatki, zbrani pri odraslih, kažejo, da je lahko 0,4 µg/kg/min primeren začetni odmerek, vendar specifičnih študij ni.

Pediatrične bolnike je treba nadzirati in odmerek prilagoditi globini analgezije, primerni za kirurški poseg.

Sočasno uporabljena zdravila

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran, halotan in sevofluran je zato treba uporabljati po navedenih priporočilih, da bi preprečili ojačanje hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzije in bradikardije). Za oblikovanje priporočil o odmerjanju med sočasno uporabo remifentanila in drugih hipnotikov ni podatkov (glejte zgoraj, del *Ročno nadzorovano infundiranje, Sočasno uporabljena zdravila*).

Smernice za vodenje bolnikov neposredno po kirurškem posegu/

Uvedba nadomestne analgezije pred prenehanjem uporabe remifentanila

Remifentanil preneha delovati zelo hitro in že v 5 do 10 minutah po koncu njegove uporabe ne zasledimo več nobenega preostalega učinka. Pri kirurških posegih, pri katerih pričakujemo pooperativno bolečino, morajo bolniki prejeti dodatni analgetik še pred prenehanjem uporabe remifentanila. Zagotoviti je treba dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem lahko doseže terapevtski učinek. Izbiro analgetika oz. analgetikov z dolgotrajnejšim delovanjem, odmerek in čas uporabe je treba načrtovati vnaprej in jih individualno prilagoditi tako, da ustrezajo kirurškemu posegu in predvideni stopnji pooperativne oskrbe pri posameznem bolniku (glejte poglavje 4.4).

4.2.1.3 Novorojenčki in dojenčki (mlajši od 1 leta)

Farmakokinetične lastnosti remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih (mlajših od 1 leta) so primerljive tistim pri odraslih (ob korekciji zaradi razlik v telesni masi). Vendar remifentanila v tej starostni skupini ni priporočljivo uporabljati, ker ni dovolj kliničnih podatkov.

4.2.1.4 Posebne skupine bolnikov

Za priporočila za odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov (starejši ali bolniki s prekomerno telesno maso, bolniki z okvaro ledvic ali jeter, bolniki, ki potrebujejo nevrokirurški poseg, in bolniki, razvrščeni v razred ASA III/IV) glejte poglavje 4.2.4.

4.2.2 Kirurški posegi na srcu

Ročno nadzorovano infundiranje

Za priporočila za odmerjanje remifentanila pri bolnikih s kirurškimi posegi na srcu glejte preglednico 4, spodaj:

Preglednica 4: Smernice za odmerjanje pri anesteziji bolnikov s kirurškimi posegi na srcu:

INDIKACIJA	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA (µg/kg/min)	
		Začetna hitrost	Običajne hitrosti infundiranja
Indukcija anestezije	ni priporočljivo	1	–
Vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih:	 		
• Izofluran (začetni odmerek 0,4 MAK)	0,5 – 1	1	0,003 – 4

• Propofol (začetni odmerek 50 µg/kg/min)	0,5 – 1	1	0,01 – 4,3
Nadaljevanje pooperativne analgezije, pred ekstubacijo	ni priporočljivo	1	0 – 1

Indukcija anestezije

Po uporabi hipnotika za indukcijo anestezije je treba remifentanil infundirati z začetno hitrostjo 1 µg/kg/min. Bolnikom, ki so podvrženi kirurškemu posegu na srcu, med indukcijo anestezije ni priporočljivo injicirati remifentanila v bolusu. Bolnika se ne sme endotrahealno intubirati prej kot 5 minut po začetku infuzije.

Vzdrževanje anestezije

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost infundiranja remifentanila prilagoditi bolnikovim potrebam. Po potrebi se lahko uporabijo dodatni bolusni odmerki. Bolniki s srčno okvaro in velikim tveganjem, npr. tisti, ki imajo kirurški poseg na zaklopkah ali bolniki z okvarjeno funkcijo levega prekata, smejo v bolusu prejeti največ 0,5 µg/kg.

Ta priporočila za odmerjanje veljajo tudi med hipotermičnim kardiopulmonalnim obvodom ("bypass") (glejte poglavje 5.2).

Sočasno uporabljena zdravila

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih pomembno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je zato treba uporabljati po navedenih priporočilih, da bi preprečili ojačanje hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzije in bradikardije). Za oblikovanje priporočil o odmerjanju med sočasno uporabo remifentanila in drugih hipnotikov ni podatkov (glejte zgoraj, del *Ročno nadzorovano infundiranje, Sočasno uporabljena zdravila*).

Smernice za oskrbo bolnikov po kirurškem posegu

Nadaljnja uporaba remifentanila po kirurškem posegu za zagotavljanje analgezije pred ekstubacijo

Priporočljivo je, da bolnik med premeščanjem na oddelek za pooperativno oskrbo še naprej prejema remifentanil z enako hitrostjo oziroma v enakem odmerku kot pred koncem kirurškega posega. Po prihodu v pooperativno oskrbo je treba raven analgezije in sedacije natančno nadzirati, hitrost infundiranja remifentanila pa prilagoditi bolnikovim individualnim potrebam (za dodatne informacije o vodenju bolnikov v intenzivni terapiji glejte poglavje 4.2.3).

Uvedba nadomestne analgezije pred prenehanjem uporabe remifentanila

Remifentanil preneha delovati zelo hitro in že od 5 do 10 minut po koncu njegove uporabe ne zasledimo več nobenega preostalega opioidnega učinka. Pred prenehanjem uporabe remifentanila morajo bolniki pravočasno prejeti nadomestni-e analgetik-e in sedativ-e. Zagotoviti je treba dovolj časa, da analgetik-i in sedativ-i z dolgotrajnejšim delovanjem lahko dosežeta-jo ustrezen terapevtski učinek. Izbiro navedenih učinkovin, odmerka in časa uporabe je priporočljivo načrtovati pred odklapanjem bolnika z ventilatorja.

Smernice za prenehanje uporabe remifentanila

Zaradi zelo hitrega prenehanja delovanja remifentanila so takoj po prenehanju njegove uporabe poročali o hipertenziji, drgetanju in bolečinah pri bolnikih z obolelim srcem (glejte poglavje 4.8). Da bi tveganje nastanka teh pojavov čim bolj zmanjšali, je treba pred prenehanjem infundiranja remifentanila uvesti ustrezno nadomestno analgezijo (kot je opisano zgoraj). Hitrost infundiranja je treba zmanjševati po 25 % v najmanj 10-minutnih presledkih, do prenehanja infundiranja. Med odklapanjem z ventilatorja se infundiranja remifentanila ne sme povečati, temveč le zmanjševati, po potrebi pa je

treba infundiranje dopolniti z drugimi analgetiki. Hemodinamske spremembe, npr. hipertenzijo in tahikardijo, je treba ustrezno zdraviti z drugimi zdravili.

Če za nadomestno analgezijo uporabimo drugo opioidno zdravilo, je treba bolnika skrbno nadzirati. Koristi zadostne pooperativne analgezije je treba vedno pretehtati glede na možno tveganje nastanka depresije dihanja zaradi teh zdravil.

Ciljno nadzorovano infundiranje

Indukcija in vzdrževanje anestezije

Ciljno nadzorovano infundiranje remifentanila je treba med indukcijo in vzdrževanjem anestezije pri umetno ventiliranih odraslih bolnikih uporabljati skupaj z intravenskim ali inhalacijskim hipnotikom (glejte preglednico 4, *Smernice za odmerjanje pri anesteziji bolnikov s kirurškimi posegi na srcu*, v poglavju 4.2.2). Kadar uporabljamo remifentanil skupaj z intravenskim ali inhalacijskim hipnotikom v kardiokirurgiji, praviloma dosežemo ustrezno analgezijo s ciljnim koncentracijami remifentanila v zgornjem delu razpona ciljnih koncentracij remifentanila v krvi, ki so v uporabi za splošne kirurške posege. Pri titraciji remifentanila glede na odziv pri posameznem bolniku so bile v kliničnih študijah uporabljene koncentracije v krvi do 20 ng/ml.

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je treba zato uporabljati po navedenih priporočilih, da bi preprečili ojačanje hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzija in bradikardija) (glejte preglednico 4, *Smernice za odmerjanje pri anesteziji bolnikov s kirurškimi posegi na srcu*). Za informacije o koncentraciji remifentanila v krvi, doseženi z ročno nadzorovanim infundiranjem, glejte preglednico 2, *Koncentracija remifentanila v krvi (ng/ml), ocenjena z Mintovim modelom (1997)*, v poglavju 4.2.1.1.

Smernice za prenehanje/nadaljevanje uporabe neposredno po kirurškem posegu

Na koncu kirurškega posega, ko se ciljno nadzorovano infundiranje remifentanila konča ali se njegova ciljna koncentracija zmanjša, se spontano dihanje ponavadi zopet vzpostavi pri izračunani koncentraciji remifentanila v krvi od 1 do 2 ng/ml. Tako kot pri ročno nadzorovanem infundiranju je treba tudi v tem primeru analgezijo v pooperativnem obdobju zagotoviti z analgetiki z dolgotrajnejšim delovanjem, ki jih damo pred koncem kirurškega posega (glejte *Smernice za prenehanje uporabe remifentanila* v poglavju 4.2.1.1).

Ciljno nadzorovanega infundiranja remifentanila ni priporočljivo uporabljati za pooperativno analgezijo, ker o tem ni dovolj podatkov.

4.2.3 Intenzivna terapija

4.2.3.1 Odrasli

Remifentanil je mogoče uporabiti za zagotavljanje analgezije pri umetno ventiliranih bolnikih v intenzivni terapiji. Po potrebi je treba dodatno uporabiti sedative.

Delovanje remifentanila pri bolnikih v intenzivni terapiji so preučevali v dobro kontroliranih kliničnih študijah, ki so trajale do tri dni. Ker bolnikov niso preučevali dalj kot tri dni, dokazov o varnosti in učinkovitosti dolgotrajnejšega zdravljenja ni. Več kot tridnevna uporaba remifentanila zato ni priporočljiva.

Odmerjanja remifentanila s pomočjo ciljno nadzorovanega infundiranja bolnikom v oddelkih intenzivne terapije ni mogoče priporočiti zaradi pomanjkanja podatkov.

Odraslim bolnikom je infundiranje remifentanila priporočljivo uvesti s hitrostjo od 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/uro) do 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/uro). Hitrost infundiranja je treba

prilagajati po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/uro), dokler ni dosežena zelena raven sedacije in analgezije. Med posameznimi prilagoditvami odmerka mora preteči vsaj 5 minut. Raven sedacije in analgezije je treba natančno kontrolirati, redno ocenjevati in hitrost infundiranja remifentanila ustrezno prilagajati. Če je hitrost infundiranja 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/uro) že dosežena, zelena raven sedacije pa še ne, je priporočljivo uvesti ustrezen sedativ (glejte spodaj). Odmerek sedativa je potrebno titrirati do zelene stopnje sedacije. Če je potrebna dodatna analgezija, je mogoče hitrost infundiranja remifentanila potem povečevati po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/uro).

Naslednja preglednica povzema začetne hitrosti infundiranja in običajne razpone odmerkov za zagotovitev analgezije in sedacije pri posameznem bolniku:

Preglednica 5: Smernice za odmerjanje remifentanila v intenzivni terapiji

NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA µg/kg/min (µg/kg/uro)	
Začetna hitrost	Razpon
0,1 (6) – 0,15 (9)	0,006 (0,38) – 0,74 (44,4)

V intenzivni terapiji remifentanila ni priporočljivo uporabljati v bolusnih odmerkih.

Remifentanil zmanjša potrebne odmerke morebitnih sočasno uporabljenih sedativov. Običajni začetni odmerki sedativov (če so potrebni) so navedeni spodaj:

Preglednica 6: Priporočeni začetni odmerek sedativa (če je potreben)

Sedativ	Bolus (mg/kg)	Hitrost infundiranja (mg/kg/uro)
Propofol	do 0,5	0,5
Midazolam	do 0,03	0,03

Da bi lahko nadzorovali individualno prilagajanje vsakega izmed sedativov, se zdravil ne sme uporabljati v mešanici.

Dodatna analgezija pri umetno ventiliranih bolnikih med bolečimi posegi

Pri zahtevnih in/ali bolečih posegih pri umetno ventiliranih bolnikov, npr. endotrahealni intubaciji, previjanju ran ali fizioterapiji bo mogoče potrebno povečati hitrost infundiranja remifentanila, da bi zagotovili dodatno analgezijo. Pred začetkom takšnega pričakovano bolečega postopka je priporočljivo vzdrževati hitrost infundiranja remifentanila pri najmanj 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/uro) vsaj 5 minut. Odmerek potem titriramo na 2 do 5 minut v korakih po 25 do 50 %, če presodimo, da bo dodatna analgezija potrebna ali v odziv na takšno potrebo. Za zagotavljanje dodatne analgezije med posebej bolečimi posegi je bila uporabljena povprečna hitrost infundiranja 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/uro) in največja 0,74 µg/kg/min (44,4 µg/kg/uro).

Uvedba nadomestne analgezije pred prenehanjem uporabe remifentanila

Remifentanil preneha delovati zelo hitro in že 5 do 10 minut po koncu uporabe ne zasledimo več nobenega preostalega opioidnega učinka, ne glede na trajanje infundiranja. Po uporabi remifentanila je treba upoštevati možnost razvoja tolerance in hiperanalgezije. Zato morajo bolniki pred prenehanjem uporabe remifentanila prejeti nadomestne analgetike in sedative, in sicer pravočasno, da se lahko terapevtski učinki teh zdravil razvijejo ter se ne pojavijo hiperanalgezija in sočasne hemodinamske spremembe. Zato je izbiro sredstva oz. sredstev, odmerek in čas uporabe priporočljivo

načrtovati pred prenehanjem uporabe remifentanila. Lahko pa se odločimo tudi za nadomestno analgezijo z uporabo dolgodelujočih analgetikov ali intravenskih ali lokalnih analgetikov, ki jih lahko odmerja zdravstveno osebje ali bolnik sam; pri izbiri takšne analgezije je treba natančno upoštevati bolnikove potrebe. Dolgotrajna uporaba agonistov opioidnih receptorjev μ lahko povzroči pojav tolerance.

Smernice za ekstubacijo in prenehanje uporabe remifentanila

Za zagotavljanje nemotenega okrevanja po uporabi remifentanila je priporočljivo pred ekstubacijo hitrost infundiranja remifentanila postopoma (v trajanju do ene ure) titrirati do hitrosti 0,1 μg/kg/min (6 μg/kg/uro).

Po ekstubaciji je treba hitrost infundiranja remifentanila zmanjševati v korakih po 25 % v najmanj 10-minutnih presledkih do prenehanja infundiranja. Med odklapanjem z ventilatorja se infundiranja remifentanila ne sme povečati, temveč le zmanjševati, po potrebi pa je treba analgezijo dopolniti z nadomestnimi analgetiki.

Po koncu infundiranja remifentanila je treba intravensko kanilo prebrizgati ali odstraniti, da bi preprečili poznejšo nenamerno aplikacijo.

Če so med preходом na nadomestno analgezijo uporabljena druga opioidna zdravila, je treba bolnika skrbno nadzirati. Koristi zagotavljanja ustrezne analgezije je treba vedno pretehtati glede na možno tveganje pojava depresije dihanja.

4.2.3.2 Pediatrični bolniki v intenzivni terapiji

Remifentanila ni priporočljivo uporabljati pri pediatričnih bolnikih v intenzivni terapiji, ker podatkov za to populacijo ni.

4.2.3.3 Bolniki z okvaro ledvic v intenzivni terapiji

Bolnikom z okvaro ledvic, tudi tistim, ki se zdravijo z dializo, zgoraj priporočenih odmerkov ni treba prilagoditi. Zavedati pa se je treba, da je očistek karboksilnokislinskega presnovka pri bolnikih z ledvično odpovedjo zmanjšan (glejte poglavje 5.2).

4.2.4 Posebne skupine bolnikov

4.2.4.1 Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Splošna anestezija

Pri uporabi remifentanila v populaciji starejših bolnikov je potrebna previdnost. Začetni odmerek remifentanila za bolnike, ki so starejši od 65 let, naj znaša polovico priporočenega odmerka za odrasle, potem pa je treba odmerek prilagajati potrebam posameznega bolnika. Pri starejših bolnikih so namreč opazili večjo občutljivost za farmakodinamske učinke remifentanila. To prilagajanje odmerka velja za uporabo v vseh fazah anestezije, vključno z indukcijo, vzdrževanjem in analgezijo neposredno po kirurškem posegu.

Zaradi povečane občutljivosti starejših bolnikov za remifentanil naj bo med uporabo remifentanila s ciljno nadzorovanim infundiranjem začetna ciljna koncentracija v krvi od 1,5 do 4 ng/ml, potem pa jo je potrebno prilagajati odzivu posameznega bolnika.

Anestezija med kardiokirurškimi posegi

Začetnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2.2).

Intenzivna terapija

Začetnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte del *Intenzivna terapija*, zgoraj).

4.2.4.2 Bolniki s prekomerno telesno maso

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso je med ročno kontroliranim infundiranjem remifentanila odmerki priporočljivo zmanjšati tako, da izračun potrebnega odmerka temelji na bolnikovi idealni telesni masi. Očistek in volumen porazdelitve remifentanila namreč bolje korelirata z idealno kakor z dejansko telesno maso.

Če je za izračun mršave telesne mase uporabljen Mintov model, bo mršava telesna masa verjetno podcenjena pri bolnicah z indeksom telesne mase (ITM) nad 35 kg/m² in bolnikih z ITM nad 40 kg/m². Za preprečitev premajhnega odmerjanja je treba ciljno nadzorovano infundiranje remifentanila pri teh bolnikih prilagoditi odzivu posameznega bolnika.

4.2.4.3 Bolniki z okvaro ledvic

Doslej izvedene raziskave kažejo, da bolnikom z okvaro ledvic (vključno z bolniki v intenzivni terapiji) odmerka ni treba prilagoditi, vendar pa imajo ti bolniki manjši očistek karboksilnokislinskega presnovka.

4.2.4.4 Bolniki z okvaro jeter

Začetnega odmerka ni treba spremeniti glede na odmerek, ki se uporablja pri zdravih bolnikih, ker so farmakokinetične lastnosti remifentanila v tej populaciji bolnikov nespremenjene. Vendar so lahko bolniki s hudo okvaro jeter nekoliko bolj občutljivi za zaviralni učinek remifentanila na dihanje (glejte poglavje 4.4). Takšne bolnike je treba natančno nadzirati, odmerek remifentanila pa prilagoditi potrebam posameznega bolnika.

4.2.4.5 Bolniki, ki potrebujejo nevrokirurški poseg

Omejene klinične izkušnje pri nevrokirurških posegih kažejo, da posebna priporočila za odmerjanje niso potrebna.

4.2.4.6 Bolniki, razvrščeni v razred ASA III/IV

Splošna anestezija

Ker je mogoče pri bolnikih, ki so razvrščeni v razred ASA III/IV, pričakovati izrazitejši hemodinamske učinke močnih opioidov, je treba remifentanil v tej populaciji uporabljati previdno. Odmerek je uvodoma priporočljivo zmanjšati in ga potem postopno povečevati do želenega učinka.

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

Pri ciljno nadzorovanem infundiranju je treba za bolnike, ki so razvrščeni v razred ASA III/IV, uvodoma uporabiti manjšo ciljno koncentracijo, od 1,5 do 4 ng/ml, in jo potem prilagajati do odziva.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Začetnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2.2).

4.2.5 Smernice za hitrost infundiranja remifentanila pri ročno nadzorovanem infundiranju

Preglednica 7: Hitrost infundiranja remifentanila (ml/kg/uro)

Hitrost aplikacije zdravila ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Hitrost infundiranja (ml/kg/uro) pri dani koncentraciji raztopine			
	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1mg/50 ml	25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1mg/40 ml	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1mg/20 ml	250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 10mg/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: Hitrost infundiranja remifentanila (ml/uro) pri koncentraciji raztopine 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Hitrost infundiranja ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	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: Hitrost infundiranja remifentanila (ml/uro) pri koncentraciji raztopine 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Hitrost infundiranja ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	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: Hitrost infundiranja remifentanila (ml/uro) pri koncentraciji raztopine 50 µg/ml

Hitrost infundiranja (µg/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: Hitrost infundiranja remifentanila (ml/uro) pri koncentraciji raztopine 250 µg/ml

Hitrost infundiranja (µg/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

4.3 Kontraindikacije

Remifentanil Chiesi je zaradi vsebnosti glicina kontraindiciran za epiduralno in intratekalno uporabo (glejte poglavje 5.3).

Remifentanil Chiesi je kontraindiciran pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za remifentanil ali druge analoge fentanila ali katerokoli pomožno snov v zdravilu.

Remifentanil Chiesi je kontraindiciran kot samostojno zdravilo za indukcijo anestezije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Remifentanil se sme uporabljati le v ustanovah, kjer je na voljo vsa potrebna oprema za nadzor in podporo življenjskih funkcij. Uporabljati ga smejo samo osebe, posebej usposobljene za uporabo anestetikov ter prepoznavanje in obvladovanje pričakovanih neželenih učinkov močnih opioidov, vključno s kardipulmonarno reanimacijo. Takšno usposabljanje mora vključevati vzpostavljanje in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti in asistirano ventilacijo.

Ker uporabe remifentanila pri umetno ventiliranih bolnikih v intenzivni terapiji niso raziskovali dlje kot tri dni, dokazov o varnosti in učinkovitosti dolgotrajnejšega zdravljenja ni. Zato daljša uporaba pri bolnikih v intenzivni terapiji ni priporočljiva.

Akutno prenehanje delovanja

Remifentanil preneha delovati zelo hitro, zato se bolniki lahko iz anestezije prebudijo hitro in od 5 do 10 minut po prenehanju uporabe remifentanila ne zasledimo več nobenega preostalega opioidnega učinka. Tako kot med uporabo drugih μ -opioidnih agonistov je treba tudi med uporabo remifentanila upoštevati možnost za pojav tolerance in hiperalgezije. Zato morajo bolniki pred prenehanjem uporabe remifentanila pravočasno oziroma vnaprej prejeti nadomestne analgetike in sedative, da lahko pričnejo učinkovati v potrebnih meri, ter tako preprečimo pojav hiperalgezije in sočasne hemodinamske spremembe.

Pri kirurških posegih, pri katerih je pričakovan pojav pooperativne bolečine, morajo bolniki prejeti nadomestne analgetike še pred prenehanjem uporabe remifentanila. Zagotoviti moramo dovolj časa, da nadomestni analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem lahko doseže optimalni analgetični učinek. Izbira analgetika mora ustrezati kirurškemu posegu in stopnji pooperativne oskrbe. Če so med prehodom na nadomestno analgezijo uporabljena druga opioidna zdravila, je treba koristiti zadostne pooperativne analgezije vedno pretehtati glede na možno tveganje nastanka depresije dihanja zaradi teh zdravil.

Prenehanje zdravljenja

Simptomi nenadne prekinitve uporabe remifentanila, med drugim tahikardija, hipertenzija in agitiranost, so se pojavili v redkih primerih, zlasti po dolgotrajni, več kot 3-dnevni aplikaciji zdravila. Poročajo, da so s ponovno uvedbo zdravila in nato postopnim zmanjševanjem odmerka simptome akutne odtegnitve omilili. Pri umetno ventiliranih bolnikih v intenzivni terapiji zdravila Remifentanil Chiesi ni priporočljivo uporabljati več kot 3 dni.

Mišična rigidnost – preprečevanje in obvladovanje

Med uporabo priporočenih odmerkov se lahko pojavi mišična rigidnost. Tako kot pri drugih opioidih je verjetnost pojava rigidnosti mišic sorazmerna odmerku in hitrosti odmerjanja remifentanila. Injiciranje zdravila v bolusu mora zato trajati vsaj 30 sekund. Mišično rigidnost zaradi remifentanila je treba zdraviti glede na bolnikovo klinično stanje z ustreznimi podpornimi ukrepi, vključno z ventilacijsko podporo. Čezmerno mišično rigidnost, ki se pojavi med indukcijo anestezije, je treba zdraviti z blokatorjem živčnomišičnega stika in/ali dodatnimi hipnotiki. Mišično rigidnost, ki se pojavi med uporabo remifentanila kot analgetika, je mogoče zdraviti s prenehanjem ali

upočasnitvijo infundiranja remifentanila. Mišična rigidnost izgine v nekaj minutah po koncu infundiranja remifentanila. Druga možnost je uporaba μ -opioidnega antagonist, ki pa lahko odpravi ali zmanjša analgetični učinek remifentanila.

Depresija dihanja – preprečevanje in zdravljenje

Tako kot pri vseh močnih opioidih globoko analgezijo z remifentanilom spremlja izrazita depresija dihanja. Zato je remifentanil dovoljeno uporabljati le v ustanovah, kjer sta mogoča nadzor in ukrepanje v primeru depresije dihanja. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z motnjami dihanja in hudo okvaro jeter. Ti bolniki so lahko nekoliko bolj občutljivi za zaviralne učinke remifentanila na dihanje, zato jih je treba natančno nadzirati, odmerek remifentanila pa sproti prilagajati potrebam posameznega bolnika.

Če se depresija dihanja pojavi, je treba začeti z ustreznimi postopki, med drugim zmanjšati hitrost infundiranja remifentanila za 50 % ali začasno ustaviti infundiranje. Ugotovljeno je, da remifentanil – v nasprotju z drugimi analogi fentanila – niti po dolgotrajni uporabi ne povzroča ponavljajoče se depresije dihanja. Toda pod vplivom nekaterih dejavnikov (npr. nenamerne aplikacije bolusnih odmerkov (glejte spodaj) ali sočasne uporabe opioidov z dolgotrajnejšim delovanjem) je bila opisana depresija dihanja, ki se je pojavila do 50 minut po prenehanju infundiranja. Ker lahko na pooperativno okrevanje vplivajo številni dejavniki, je pomembno, da je bolnik pred odpustom iz prostora za okrevanje povsem buden in da spontano diha.

Kardiovaskularni učinki

Hipotenzijo in bradikardijo, ki se lahko stopnjujeta do asistolije in zastoja srca (glejte poglavji 4.5 in 4.8), je mogoče obvladati s počasnejšim infundiranjem remifentanila ali zmanjšanjem odmerka sočasno uporabljenih anestetikov ali z uporabo intravenskih tekočin, vazopresorjev ali antiholinergikov.

Izčrpani, hipovolemični in starejši bolniki so za kardiovaskularne učinke remifentanila lahko bolj dovzetni.

Nenamerna aplikacija

V mrtvem prostoru intravenske linije in/ali kanile lahko ostane še zadostna količina remifentanila, da v primeru spiranja z intravensko raztopino ali drugimi zdravili povzroči depresijo dihanja, apnejo in/ali mišično rigidnost. Temu se je mogoče izogniti z uporabo remifentanila z intravensko linijo s hitrim pretokom ali z namensko intravensko linijo, ki jo po koncu dajanja remifentanila odstranimo.

Novorojenčki in dojenčki

Do sedaj nimamo dokončnih podatkov za novorojenčke in dojenčke, mlajše od 1 leta.

Zloraba zdravil

Tako kot drugi opiodi lahko tudi remifentanil povzroči odvisnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Plazemska holinesteraza ne presnavlja remifentanila, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zdravili, ki jih presnavlja ta encim.

Tako kot drugi opiodi tudi remifentanil (uporabljen z ročno ali ciljno nadzorovanim infundiranjem) zmanjša količino oz. odmerke inhalacijskih in intravenskih anestetikov ter benzodiazepinov, potrebnih za anestezijo (glejte poglavje 4.2). Če odmerki sočasno uporabljenih depresorjev osrednjega živčevja niso zmanjšani, se lahko poveča verjetnost pojavljanja neželenih učinkov teh zdravil.

Podatkov o medsebojnem učinkovanju z drugimi opiodi pri anesteziji je zelo malo. Med sočasno uporabo zdravil, ki delujejo zaviralno na srce, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralci kalcijevih kanalčkov, se lahko okrepijo

kardiovaskularni učinki remifentanila (hipotenzija in bradikardija – glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij uporabe remifentanila. Študije na živalih so dokazale nekatere toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri podganah in kuncih niso ugotovili teratogenih učinkov. Možno tveganje za človeka ni znano. Zato se zdravila Remifentanil Chiesi med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nujno potrebno.

Varnost uporabe remifentanila med porodom in rojevanjem ni dokazana. Ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočili uporabo remifentanila med porodom in porodom s carskim rezom. Remifentanil prehaja skozi placento, analogi fentanila pa lahko povzročijo depresijo dihanja pri otroku.

Dojenje

Ni znano, ali se remifentanil izloča v mleko pri človeku. Vendar pa je zato, ker se pri človeku izločajo v mleko analogi fentanila, in zato, ker so po uporabi remifentanila zaznali njemu sorodne snovi v mleku podgan, potrebna previdnost. Doječim materam je treba svetovati, naj ne dojijo še 24 ur po uporabi remifentanila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Remifentanil močno vpliva 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 in ne upravlja s stroji. Priporoča se, da ima bolnik ob odpustu iz bolnišnice spremstvo in da se izogiba pitju alkoholnih pijač.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki remifentanila so neposredna posledica njegovega agonističnega delovanja na opioidne receptorje μ .

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene, kot sledi:

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 pogostnost	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Bolezni imunskega sistema

Redko: Pri bolnikih, ki so prejeli remifentanil skupaj z enim ali več anestetiki, so opisane preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo.

Psihiatrične motnje

Neznana pogostnost: odvisnost

Bolezni živčevja

Zelo pogosto: rigidnost skeletnih mišic

Redko: sedacija (med prebujanjem po splošni anesteziji)

Srčne bolezni

Pogosto: bradikardija

Redko: asistolija/zastoj srca s predhodno bradikardijo pri bolnikih, ki so prejeli remifentanil v kombinaciji z drugimi anestetiki

Žilne bolezni

Zelo pogosto: hipotenzija

Pogosto: pooperativna hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosto: akutna depresija dihanja, apneja

Občasno: hipoksija

Bolezni prebavil

Zelo pogosto: navzea, bruhanje

Občasno: zaprtje

Bolezni kože in podkožja

Pogosto: pruritus

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosto: pooperativno drgetanje

Občasno: pooperativna bolečina

4.9 Preveliko odmerjanje

Kot pri vseh močnih opioidnih analgetikih se preveliko odmerjanje remifentanila lahko odrazi v povečanju njegovih predvidljivih farmakoloških učinkov. Zaradi izrazito kratkotrajnega delovanja remifentanila je možnost nastopa škodljivih učinkov zaradi prevelikega odmerjanja omejena na čas neposredno po uporabi zdravila. Odziv na prenehanje uporabe zdravila je hiter, prvotno stanje se povrne na normalo v desetih minutah.

V primeru prevelikega odmerka ali suma nanj je treba ukrepati, kot sledi: odmerjanje remifentanila je treba prekiniti, potrebno je vzdrževati prehodne dihalne poti, začeti asistirano ali kontrolirano ventilacijo s kisikom in vzdrževati ustrezno kardiovaskularno funkcijo. Če depresijo dihanja spremlja mišična rigidnost, bo za olajšanje asistiranega ali kontroliranega dihanja morda treba uporabiti blokator živčnomišičnega stika. Uporabi se lahko tudi intravenske tekočine in vazopresorje (za zdravljenje hipotenzije) ter druge podpirne ukrepe.

Poleg ventilacijske podpore je mogoče kot specifičen antidot za obvladovanje močne depresije dihanja intravensko uporabiti opioidni antagonist, npr. nalokson. Ni verjetno, da bi depresija dihanja po prevelikem odmerjanju remifentanila trajala dalj časa kot delovanje opioidnega antagonista.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidni anestetiki, oznaka ATC: N01AH06.

Remifentanil je selektiven μ -opioidni agonist s hitrim pričetkom in zelo kratkim trajanjem delovanja. Delovanju remifentanila na opioidne receptorje μ je nasprotno delovanje antagonistov opiatov, npr. naloksona.

S testi za ugotavljanje histamina niso dokazali njegove povečane koncentracije pri bolnikih in zdravih preiskovancih, ki so jim vbrizgali remifentanil v bolusih do odmerka 30 µg/kg.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Efektivni biološki razpolovni čas po uporabi priporočenih odmerkov remifentanila je od 3 do 10 minut.

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

Koncentracija remifentanila v krvi je v celotnem priporočenem razponu odmerkov sorazmerna uporabljenemu odmerku. Vsako povečanje hitrosti intravenskega infundiranja za 0,1 µg/kg/min poveča koncentracijo remifentanila za 2,5 ng/ml. Približno 70 % remifentanila je vezanega na beljakovine v plazmi.

Presnova

Remifentanil je opioid, ki ga presnavljajo esteraze, tudi nespecifične krvne in tkivne esteraze. S presnovo remifentanila nastane skoraj neaktivni karboksilnokislinski presnovek (1/4600 učinkovitosti remifentanila).

Študije na ljudeh kažejo, da je vse farmakološko delovanje povezano z matično spojino. Aktivnost presnovka zato 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 plazemske holinesteraze.

Prehajanje skozi placento in v mleko

V kliničnem preskušanju pri ljudeh je bila povprečna koncentracija remifentanila pri materi približno dvakrat tolikšna kot pri plodu. V nekaterih primerih pa je bila koncentracija pri plodu podobna kot pri materi. Umbilikalno arterio-vensko razmerje koncentracije remifentanila pri plodu je bilo približno 30 %, kar kaže na presnovo remifentanila pri novorojenčku. Remifentanilu sorodne snovi prehajajo v mleko doječih podgan.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Med hipotermičnim (28 °C) kardiopulmonalnim obvodom se očistek remifentanila zmanjša za približno 20 %. Znižanje telesne temperature zmanjša očistek izločanja za 3 % na stopinjo Celzija.

Okvara ledvic

Hitro prenehanje sedacije in analgezije z remifentanilom ni odvisno od stopnje delovanja ledvic.

Farmakokinetika remifentanila ni pomembno spremenjena pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic, vključno z uporabo zdravila do 3 dni pri bolnikih v intenzivni terapiji.

Očistek karboksilnokislinskega presnovka je pri bolnikih z okvaro ledvic manjši. Pri bolnikih v intenzivni terapiji z zmerno ali hudo okvaro ledvic je mogoče pričakovati, da koncentracija karboksilnokislinskega presnovka doseže približno 100-kratno raven remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja. Klinični podatki kažejo, da kopičenje presnovka pri teh bolnikih ne povzroči klinično pomembnih µ-opioidnih učinkov niti po infundiranju remifentanila do 3 dni.

Ni podatkov o varnosti in farmakokinetičnem delovanju presnovkov po infundiranju remifentanila več kot 3 dni.

Ni dokazov, da se remifentanil izloča z dializo. V postopku hemodialize se izloči od 25 do 35 % karboksilnokislinskega presnovka. Pri anuričnih bolnikih se razpolovni čas karboksilnokislinskega presnovka podaljša na 30 ur.

Okvara jeter

Farmakokinetika remifentanila se pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ki čakajo na presaditev jeter, ali v obdobju nedelovanja jeter med kirurško presaditvijo (anhepatična faza), ne spremeni. Bolniki s hudo okvaro jeter so lahko nekoliko bolj občutljivi za zaviralni učinek remifentanila na dihanje. Takšne bolnike je treba natančno nadzirati, odmerik remifentanila pa prilagoditi potrebam posameznega bolnika.

Pediatrični bolniki

Povprečni očistek in volumen porazdelitve remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja sta večja pri mlajših otrocih in se zmanjšata na vrednosti mladih zdravih odraslih do 17. leta. Razpolovni čas izločanja remifentanila se pri novorojenčkih ne razlikuje bistveno od tistega pri mladih zdravih odraslih. Spremembe analgetičnega učinka po spremembi hitrosti infundiranja remifentanila bi morale biti hitre in podobne kot pri mladih zdravih odraslih. Farmakokinetika karboksilnokislinskega presnovka pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 17 let, je podobna kot pri odraslih (po korekciji zaradi razlik v telesni masi).

Starejši

V primerjavi z mladimi bolniki je pri starejših bolnikih (starejših od 65 let) očistek remifentanila nekoliko zmanjšan (približno za 25 %). Farmakodinamično delovanje remifentanila se s starostjo povečuje. Pri starejših bolnikih je EC_{50} remifentanila za nastanek valov delta na elektroencefalogramu za 50 % nižja kot pri mlajših bolnikih; zato je treba začetni odmerik remifentanila pri starejših bolnikih zmanjšati za 50 % in ga potem pazljivo prilagajati potrebam posameznega bolnika.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Pričakovane znake μ -opioidne zastrupitve so opazili pri miših, podganah in psih, ki niso bili umetno ventilirani, po velikih posamičnih bolusnih odmerkih remifentanila. V teh študijah je najbolj občutljivejša vrsta, podganji samec, preživela po uporabi 5 mg/kg. Pri psih so se s hipoksijo povzročene intrakranialne krvavitve zmanjšale v 14 dneh po prenehanju uporabe remifentanila.

Kronična toksičnost

Bolusni odmerki remifentanila so povzročili depresijo dihanja podganah in psih, ki niso bili umetno ventilirani (v vseh odmernih skupinah), ter reverzibilne intrakranialne krvavitve pri psih. Nadaljnje raziskave so pokazale, da so bile te mikrokrvavitve posledica hipoksije in niso bile specifične za remifentanil. V študijah z infundiranjem pri podganah in psih, ki niso bili umetno ventilirani, niso opazili možganskih mikrokrvavitev, ker so bile te študije izvedene z odmerki, ki niso povzročili močne depresije dihanja. Na podlagi predkliničnih študij je mogoče sklepati, da so depresija dihanja in z njo povezane posledice najverjetnejši vzrok potencialno resnih neželenih učinkov pri ljudeh.

Intratekalna uporaba pripravka samega glicina (tj. brez remifentanila) je pri psih povzročila agitiranost, bolečine ter moteno funkcijo in nekoordiniranost zadnjih okončin. Ti učinki so verjetno posledica pomožne snovi glicina. Zaradi boljših puferskih lastnosti krvi, hitrejšega redčenja in nizke koncentracije glicina v zdravilu Remifentanil Chiesi, ti podatki niso klinično pomembni za intravensko uporabo tega zdravila.

Študije toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja

Študije prehajanja skozi placento pri podganah in kuncih so pokazale, da so mladiči med rastjo in razvojem izpostavljeni remifentanilu in/ali njegovim presnovkom. Remifentanilu sorodne snovi prehajajo v mleko doječih podgan.

Ugotovljeno je, da remifentanil zmanjša plodnost podganjih samcev, če jim ga vsakodnevno vbrizgavamo vsaj 70 dni v intravenskem odmerku 0,5 mg/kg (kar je približno 250-kratni največji priporočeni bolusni odmerek za človeka, ki je 2 mikrograma/kg). Plodnost podganjih samic ni bila prizadeta v odmerkih do 1 mg/kg, uporabljenih vsaj 15 dni pred parjenjem. Med uporabo odmerkov remifentanila do 5 mg/kg pri podganah in do 0,8 mg/kg pri kuncih niso opazili teratogenih učinkov. Uporaba remifentanila pri podganah med celotno pozno gestacijo in laktacijo v odmerkih do 5 mg/kg intravensko ni pomembno vplivala na preživetje, razvoj in reproduktivne sposobnosti F1 generacije.

Genotoksičnost

V *in vitro* in *in vivo* preskusih genotoksičnosti remifentanil ni dal pozitivnih rezultatov, razen v *in vitro* preskusu na celicah limfoma miši na lokusu tk, kjer je bil pozitiven rezultat s presnovno aktivacijo. Ker rezultatov preskusa na celicah limfoma miši ni bilo mogoče potrditi v nadaljnjih *in vitro* in *in vivo* preskusih, velja, da zdravljenje z remifentanilom ne predstavlja nevarnosti genotoksičnosti za bolnike.

Kancerogenost

Dolgotrajne študije kancerogenosti remifentanila na živalih niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Remifentanil Chiesi se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

Zdravila se ne sme mešati z Ringerjevo laktatno raztopino ali z Ringerjevo laktatno raztopino in 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje. Zdravila Remifentanil Chiesi se ne sme mešati v isti intravenski raztopini s propofolom. Za napotke v zvezi z združljivostjo med uporabo v intravenskem katetru s pretokom glejte poglavje 6.6.

Zdravila Remifentanil Chiesi ni priporočljivo uporabljati v isti intravenski liniji skupaj s krvjo, serumom oz. plazmo, ker lahko nespecifične esterase v krvnih izdelkih povzročijo hidrolizo remifentanila v neaktivni presnovek.

Zdravila Remifentanil Chiesi se pred uporabo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po pripravi/redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas

običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja pripravljene/razredčene zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Remifentanil Chiesi 1 mg: 4-ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in zaporko.

Remifentanil Chiesi 2 mg: 6-ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in zaporko.

Remifentanil Chiesi 5 mg: 10-ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in zaporko.

Pakiranje: škatla s 5 vialami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava:

Zdravilo Remifentanil Chiesi je treba za intravensko uporabo pripraviti z dodatkom ustrezne količine (kot je navedeno v spodnji preglednici) enega od spodaj navedenih vehiklov, tako da ima pripravljena raztopina koncentracijo približno 1 mg/ml.

Oprema	Količina vehikla, ki jo je treba dodati (ml)	Koncentracija pripravljene raztopine
Remifentanil Chiesi 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil Chiesi 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil Chiesi 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Stresajte, dokler se povsem ne raztopi. Pripravljena raztopina mora biti bistra, brezbarvna in brez vidnih delcev.

Nadaljnje redčenje:

Po pripravi se zdravila Remifentanil Chiesi 1 mg/2 mg/5 mg ne sme uporabiti brez nadaljnega redčenja do koncentracije od 20 do 250 µg/ml (za odrasle je priporočena koncentracija 50 µg/ml, za pediatrične bolnike, stare 1 leto ali več, pa od 20 do 25 µg/ml). Za redčenje je treba uporabiti eno od spodaj naštetih intravenskih tekočin. Priporočeno redčenje zdravila Remifentanil Chiesi za ciljno nadzorovano infundiranje je od 20 do 50 µg/ml.

Redčenje je odvisno od tehnične kapacitete naprave za infundiranje in od predvidenih bolnikovih potreb.

Za redčenje je treba uporabiti eno od naslednjih tekočin:

- 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.

Med uporabo v intravenskem katetru z vzpostavljenim pretokom se lahko uporabita tudi naslednji intravenski tekočini:

- Ringerjeva laktatna raztopina in
- Ringerjeva laktatna raztopina in 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje.

Zdravilo Remifentanil Chiesi je kompatibilno s propofolom, če je uporabljeno v intravenskem katetru z vzpostavljenim pretokom.

Drugih vehiklov se ne sme uporabljati.

Raztopino je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev.

Raztopina se sme uporabiti le v primeru, da je bistra in brez delcev.

V idealnem primeru bi morala biti intravenska infuzija remifentanila pripravljena ob času uporabe (glejte poglavje 6.3).

Vsebina vial je namenjena samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Dunaj
Avstrija

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

5363-I-2197/11 za jakost 1 mg

5363-I-2198/11 za jakost 2 mg

5363-I-2199/11 za jakost 5 mg

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

26.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.11.2011