

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Remifentanil Kabi 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Remifentanil Kabi 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 5 mg remifentanila v obliki remifentanilijevega klorida.

Če je pripravljeno po navodilu, 1 ml zdravila Remifentanil Kabi 1 mg/5 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 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 kot analgetik med indukcijo in/ali vzdrževanjem splošne anestezije.

Remifentanil je indiciran za zagotavljanje analgezije pri mehanično ventiliranih bolnikih v intenzivni negi, starih 18 let ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Remifentanil se sme uporabljati le tam, kjer je na voljo vsa potrebna oprema za nadzor in podporo dihanja in delovanja srčnožilnega sistema. Dajati ga smejo samo osebe, posebej usposobljene za uporabo anestetikov ter prepoznavanje in obvladovanje pričakovanih neželenih učinkov močnih opioidov, vključno z dihalno in srčno reanimacijo. Usposabljanje takšnih oseb mora vključevati vzpostavljanje in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti in asistirano ventilacijo.

Neprekinjeno infuzijo remifentanila je treba dajati s kalibriranim pripomočkom za infundiranje v intravenski dovod s hitrim pretokom ali v namenski intravenski dovod. Ta infuzijski dovod mora biti priključen na vensko kanilo ali blizu nje, tako da je možni mrtvi prostor čim manjši (glejte poglavje 6.6 za dodatne informacije, vključno s preglednicami hitrosti infundiranja glede na telesno maso, namenjenimi kot pomoč pri prilagajanju odmerka remifentanila bolnikovim potrebam po anestetiku).

Paziti je treba, da se infuzijski dovodi ne zamašijo in ne prekinejo. Prav tako je treba paziti, da so po uporabi ustrezno očiščeni in so tako vsi ostanki remifentanila povsem odstranjeni (glejte poglavje 4.4). Intravenske dovode/infuzijski sistem je treba po uporabi odstraniti, da bi preprečili nenamerno aplikacijo.

Remifentanil se lahko uporablja s ciljno kontroliranim infundiranjem (TCI - *target-controlled infusion*), in sicer z odobrenim pripomočkom za infundiranje, ki upošteva Mintov farmakokinetični model s sospremenljivkami za starost in pusto telesno maso (LBM – *lean body mass*).

Remifentanil je namenjen samo za intravensko uporabo in se ga ne sme injicirati epiduralno ali intratekalno (glejte poglavje 4.3).

Razredčenje

Po rekonstituciji liofiliziranega praška se remifentanila ne sme uporabiti brez nadaljnega razredčenja. Glejte poglavje 6.3 za pogoje shranjevanja ter poglavje 6.6 za priporočene raztopine za redčenje in navodila za rekonstitucijo/redčenje zdravila pred dajanjem.

4.2.1 Splošna anestezija

Dajanje remifentanila je treba prilagoditi vsakemu bolniku glede na njegov odziv.

4.2.1.1 Odrasli

Ročno kontrolirano infundiranje (MCI)

Preglednica 1: Smernice za odmerjanje pri odraslih

	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA (µg/kg/min)	
		Začetna hitrost	Razpon
	Indukcija anestezije		
	1 (injicirati je treba vsaj 30 sekund)	0,5 do 1	–
Sočasni anestetik	Vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih		
• Dušikov oksid (66 %)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
• Izofluran (začetni odmerek 0,5 MAK)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
• Propofol (Začetni odmerek 100 µg/kg/min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

Če je remifentanil za indukcijo anestezije injiciran v bolusu, mora injiciranje trajati vsaj 30 sekund.

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Za preprečitev ojačanja hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzije in bradikardije) je zato treba izofluran in propofol dajati po navedenih priporočilih.

Ni podatkov, ki bi omogočali oblikovanje priporočil za odmerjanje med sočasno uporabo remifentanila in drugih hipnotikov razen tistih, ki so navedeni v preglednici.

Indukcija anestezije

Za indukcijo anestezije je treba remifentanil dati skupaj s hipnotikom, npr. propofolom, tiopentonom ali izofluranom. Dajanje remifentanila za hipnotikom zmanjša incidenco mišične togosti. Remifentanil je mogoče infundirati s hitrostjo od 0,5 do 1 µg/kg/min, z začetno 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 ventiliranih bolnikih

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost infundiranja remifentanila zmanjšati, upošteva je postopek anestezije, kot navaja zgornja preglednica. Remifentanil začne delovati hitro, a njegovo delovanje je kratkotrajno. Hitrost dajanja med anestezijo zato lahko v presledkih od 2 do 5 minut povečujete v korakih po 25 do 100 %, ali zmanjšujete v korakih po 25 do 50 %, tako da je dosežena zelena raven µ-opioidnega odziva. Če je anestezija blaga, je mogoče na 2 do 5 minut injicirati dodatne boluse.

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

Pri anesteziranih bolnikih, ki dihajo spontano in imajo zagotovljeno dihalno pot, je verjetna depresija dihanja. Zato je treba pozornost nameniti učinkom zdravila na dihanje, ki so lahko kombinirani z mišično togostjo. Odmerek je treba posebej pazljivo prilagoditi bolnikovim potrebam; morda bo potrebna ventilacijska podpora. Na voljo mora biti ustrezna oprema za kontroliranje bolnikov, ki dobijo remifentanil. Pomembno je, da to obsega vso opremo, potrebno za obvladovanje depresije dihanja vseh stopenj (na voljo mora biti oprema za intubiranje) in/ali mišične togosti (za več informacij glejte poglavje 4.4).

Priporočena začetna hitrost infundiranja za dodatno analgezijo anesteziranih bolnikov, ki dihajo spontano, je 0,04 µg/kg/min s titriranjem do učinka. Raziskani razpon hitrosti infundiranja je od 0,025 do 0,1 µg/kg/min.

Anesteziranim bolnikom, ki dihajo spontano, zdravila ni priporočljivo injicirati v bolusih. Remifentanila se ne sme uporabiti kot analgetika pri posegih, med katerimi bolniki ostanejo pri zavesti ali med katerimi nimajo zavarovane dihalne poti.

Sočasno uporabljena zdravila

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

Med sočasno uporabo z remifentanilom so do 75 % zmanjšali odmerke naslednjih zdravil, ki se uporabljajo v anesteziji: izoflurana, tiopentona, propofola in temazepama.

Smernice za prenehanje uporabe neposredno po kirurškem posegu

Remifentanil neha delovati zelo hitro in že 5 do 10 minut po koncu uporabe ni več nobene preostale opioidne aktivnosti. Pri kirurških posegih, po katerih je mogoče pričakovati pooperativne bolečine, morajo bolniki dobiti analgetike pred prenehanjem uporabe remifentanila. Pustiti je treba dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem doseže največji učinek. Izbira analgetika mora ustrezati bolnikovemu kirurškemu posegu in ravni pooperativne oskrbe.

Če analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem pred koncem kirurškega posega ne doseže ustreznega učinka, je mogoče remifentanil za vzdrževanje analgezije v obdobju neposredno po kirurškem posegu dajati še naprej, dokler analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem ne doseže največjega učinka.

Če se dajanje remifentanila nadaljuje še po posegu, ga je dovoljeno uporabljati le tam, kjer je na voljo vsa oprema za nadzor in podporo dihanja in delovanja srčnožilnega sistema, ter pod natančnim nadzorstvom oseb, ki so posebej usposobljene za prepoznavanje in obvladovanje učinkov močnih opioidov na dihanje.

Poleg tega je bolnike po kirurškem posegu priporočljivo natančno kontrolirati glede bolečin, hipotenzije in bradikardije.

Dodatne informacije o uporabi pri mehanično ventiliranih bolnikih v intenzivni negi so navedene v poglavju 4.2.3.

Bolnikom, ki dihamo spontano, je mogoče začetno hitrost infundiranja remifentanila zmanjšati na 0,1 µg/kg/min in jo potem na 5 minut povečevati ali zmanjševati v korakih po 0,025 µg/kg/min, da je doseženo ravnovesje med izrazitostjo analgezije in stopnjo depresije dihanja.

Bolnikom, ki dihamo spontano, v obdobju po kirurškem posegu ni priporočljivo dajati bolusnih odmerkov za analgezijo.

Ciljno kontrolirano infundiranje (TCI)

Indukcija in vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih

Med indukcijo in vzdrževanjem anestezije pri ventiliranih odraslih bolnikih je treba ciljno kontrolirano infundiranje remifentanila uporabiti skupaj z intravenskim ali inhalacijskim hipnotikom (za ročno kontrolirano infundiranje glejte preglednico 1, zgoraj). Skupaj s temi zdravili je ustrezno analgezijo za indukcijo anestezije in kirurški poseg praviloma mogoče doseči s ciljno koncentracijo remifentanila v krvi od 3 do 8 ng/ml. Odmerek remifentanila je treba prilagoditi odzivu posameznega bolnika. Med posegi, ki povzročajo izrazito stimulacijo, je lahko potrebna ciljna koncentracija v krvi do 15 ng/ml. Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Za preprečitev ojačanja hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzije in bradikardije) je zato treba izofluran in propofol dajati po navedenih priporočilih (za ročno kontrolirano infundiranje glejte preglednico 1, zgoraj)

Naslednja preglednica prikazuje ustrezno koncentracijo remifentanila v krvi z uporabo postopka TCI ob različnih ročno kontroliranih hitrostih 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 ročno kontroliranih hitrostih infundiranja (mikrogrami/kg/min) v stanju dinamičnega ravnovesja

Hitrost infundiranja remifentanila (mikrogrami/kg/min)	Koncentracija 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

Remifentanila ni priporočljivo uporabljati s ciljno kontroliranim infundiranjem za anestezijo bolnikov, ki dihamo spontano, ker o tem ni dovolj podatkov.

Smernice za prenehanje/nadaljevanje uporabe neposredno po kirurškem posegu

Na koncu kirurškega posega, ko se ciljno kontrolirano infundiranje konča ali se ciljna koncentracija zmanjša, se spontano dihanje običajno spet pojavi pri izračunani koncentraciji remifentanila od 1 do 2 ng/ml. Tako kot pri ročno kontroliranem infundiranju je treba tudi v tem primeru analgezijo med pooperativnim obdobjem zagotoviti z analgetiki z dolgotrajnejšim delovanjem pred koncem kirurškega posega

(glejte tudi *Smernice za prenehanje/nadaljevanje neposredno po kirurškem posegu* v poglavju *Ročno kontrolirano infundiranje*, zgoraj).

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

4.2.1.2 Pediatrični bolniki (od 1 do 12 let starosti)

Sočasna uporaba remifentanila in intravenskega anestetika za indukcijo anestezije ni podrobno raziskana in zato ni priporočljiva.

Ciljno kontrolirano infundiranje (TCI) remifentanila pri pediatričnih bolnikih ni raziskano, zato pri teh bolnikih ni priporočljivo dajanje remifentanila s TCI.

Vzdrževanje anestezije

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

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

SOČASNI 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 do 1,3
Sevofluran (začetni odmerek 0,3 MAK)	1	0,25	0,05 do 0,9
Izofluran (začetni odmerek 0,5 MAK)	1	0,25	0,06 do 0,9

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

Če je remifentanil injiciran v bolusu, mora injiciranje trajati vsaj 30 sekund. Če sočasno ni injiciran bolus, se kirurškega posega ne sme začeti prej kot 5 minut po začetku infundiranja remifentanila.

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 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. Za preprečitev ojačanja hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzije in bradikardije) je zato treba izofluran, halotan in sevofluran dajati po navedenih priporočilih. Za oblikovanje priporočil za odmerjanje med sočasno uporabo remifentanila in drugih hipnotikov ni podatkov (glejte zgoraj, poglavje *Ročno kontrolirano infundiranje (MCI)*, *Sočasno uporabljena zdravila*).

Smernice za vodenje bolnikov neposredno po kirurškem posegu/uvredba alternativne analgezije pred prenehanjem uporabe remifentanila

Remifentanil neha delovati zelo hitro in že 5 do 10 minut po koncu uporabe ni več nobene preostale aktivnosti. Pri kirurških posegih, po katerih je mogoče pričakovati pooperativne bolečine, morajo bolniki dobiti analgetike pred prenehanjem uporabe remifentanila. Pustiti je treba dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem

doseže terapevtski učinek. Izbiro učinkovine oz. učinkovin, odmerek in čas uporabe je treba načrtovati vnaprej in jih individualno prilagoditi tako, da ustrezajo bolnikovemu kirurškemu posegu in predvideni ravni pooperativne oskrbe (glejte poglavje 4.4).

4.2.1.3 Novorojenčki/dojenčki (do 1 leta starosti)

Izkušenj z uporabo remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih (do 1 leta starosti) iz kliničnih preskušanj je malo (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetične značilnosti remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih (do 1 leta starosti) so podobne kot pri odraslih (ob korekciji zaradi razlik v telesni masi; glejte poglavje 5.2). Vendar uporaba remifentanila v tej starostni skupini ni priporočljiva, ker ni dovolj kliničnih podatkov.

Uporaba za totalno intravensko anestezijo (TIVA): Pri dojenčkih je izkušenj z uporabo remifentanila za TIVA iz kliničnih preskušanj malo (glejte poglavje 5.1). Vendar kliničnih podatkov ni dovolj, da bi lahko dali priporočila za odmerjanje.

4.2.1.4 Posebne skupine bolnikov

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

4.2.2 Kirurški posegi na srcu

Ročno kontrolirano infundiranje

Za priporočila za odmerjanje pri bolnikih, ki so podvrženi kirurškemu posegu na srcu, glejte preglednico 4, spodaj:

Preglednica 4: Smernice za odmerjanje pri kardiološki anesteziji:

INDIKACIJA	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA (µg/kg/min)	
		Začetna hitrost	Tipične hitrosti infundiranja
Indukcija anestezije	Ni priporočljivo	1	–
Vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih:	 		
• Izofluran (začetni odmerek 0,4 MAK)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
• Propofol (začetni odmerek 50 µg/kg/min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
Nadaljevanje pooperativne analgezije, pred ekstubacijo	Ni priporočljivo	1	0 do 1

Indukcija anestezije

Po uporabi hipnotika, ki povzroči izgubo zavesti, 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 infundiranja.

Vzdrževanje anestezije

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost infundiranja remifentanila prilagoditi bolnikovim potrebam. Po potrebi je mogoče dati dodatne bolusne odmerke. Srčni

bolniki z velikim tveganjem, npr. s kirurškim posegom na zaklopkah ali slabim delovanjem levega prekata, smejo v bolusu dobiti največ 0,5 µg/kg.

Ta priporočila za odmerjanje veljajo tudi med izvajanjem hipotermičnega kardiopulmonalnega posega premoščanja (»bypass«) (glejte poglavje 5.2).

Sočasno uporabljena zdravila

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Za preprečitev ojačanja hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzije in bradikardije) je zato treba izofluran in propofol dajati po navedenih priporočilih. Za oblikovanje priporočil za odmerjanje med sočasno uporabo remifentanila in drugih hipnotikov ni podatkov (glejte zgoraj, poglavje: *Ročno kontrolirano infundiranje (MCI), 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 nego še naprej dobiva remifentanil z enako hitrostjo kot na koncu kirurškega posega. Po prihodu v pooperativno nego je treba raven analgezije in sedacije pri bolniku natančno kontrolirati, hitrost infundiranja remifentanila pa prilagoditi bolnikovim individualnim potrebam (za dodatne informacije o vodenju bolnikov v intenzivni negi glejte poglavje 4.2.3).

Uvedba alternativne analgezije pred prenehanjem uporabe remifentanila

Remifentanil neha delovati zelo hitro in že 5 do 10 minut po koncu uporabe ni več nobene preostale opioidne aktivnosti. Pred prenehanjem uporabe remifentanila morajo bolniki pravočasno dobiti druge analgetike in sedative, da se terapevtski učinki teh zdravil lahko razvijejo. Zato je izbiro učinkovine oz. učinkovin, odmerka in časa uporabe priporočljivo načrtovati pred odklapanjem bolnika z ventilatorja.

Smernice za prenehanje uporabe remifentanila

Zaradi zelo hitrega prenehanja delovanja remifentanila so bili pri kardioloških bolnikih tik po prenehanju njegovega dajanja opisani hipertenzija, drgetanje in bolečine (glejte poglavje 4.8). Da bi tveganje tega čim bolj zmanjšali, je treba pred prenehanjem infundiranja remifentanila uvesti ustrezno drugo analgezijo (kot je opisano zgoraj). Hitrost infundiranja je treba 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, to pa je treba dopolniti z drugimi analgetiki, kot je potrebno. Hemodinamske spremembe, npr. hipertenzijo in tahikardijo, je treba ustrezno zdraviti z drugimi zdravili.

Če so med prehodom na drugo analgezijo uporabljena druga opioidna zdravila, je treba bolnika skrbno nadzirati. Koristi ustrezne pooperativne analgezije je treba vedno pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem depresije dihanja zaradi teh zdravil.

Ciljno kontrolirano infundiranje

Indukcija in vzdrževanje anestezije

Med indukcijo in vzdrževanjem anestezije pri ventiliranih odraslih bolnikih je treba ciljno kontrolirano infundiranje remifentanila uporabljati skupaj z intravenskim ali inhalacijskim hipnotikom (glejte preglednico 4, *Smernice za odmerjanje pri kardiološki anesteziji, v poglavju 4.2.2*). Skupaj s temi zdravili je ustrezna analgezija v kardiokirurgiji praviloma dosežena v zgornjem delu tistega razpona ciljnih koncentracij remifentanila v krvi, ki se uporabljajo za splošne kirurške posege. Po prilagoditvi remifentanila odzivu

posameznega bolnika 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. Za preprečitev ojačanja hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzije in bradikardije) je zato treba izofluran in propofol dajati po navedenih priporočilih (glejte preglednico 4, *Smernice za odmerjanje pri kardiološki anesteziji*). Za informacije o koncentraciji remifentanila v krvi, doseženi z ročno kontroliranim 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 kontrolirano infundiranje konča ali se ciljna koncentracija zmanjša, se spontano dihanje običajno spet pojavi pri izračunani koncentraciji remifentanila od 1 do 2 ng/ml. Tako kot pri ročno kontroliranem infundiranju je treba tudi v tem primeru analgezijo med pooperativnim obdobjem zagotoviti z analgetiki z dolgotrajnejšim delovanjem pred koncem kirurškega posega (glejte *Smernice za prenehanje uporabe remifentanila* v poglavju 4.2.1.1).

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

4.2.3 Intenzivna nega

4.2.3.1 Odrasli

Remifentanil je mogoče uporabiti za analgezijo pri mehanično ventiliranih bolnikih v intenzivni negi. Po potrebi je treba dodatno uporabiti sedative.

Remifentanil je pri bolnikih v intenzivni negi raziskan z dobro kontroliranimi kliničnimi preskušnji, ki so trajala do tri dni. Ker raziskave niso trajale dalj kot tri dni, dokazov o varnosti in učinkovitosti dolgotrajnejšega zdravljenja ni. Več kot tridnevna uporaba zato ni priporočljiva.

Zaradi pomanjkanja podatkov remifentanila ni priporočljivo uporabljati s ciljno kontroliranim infundiranjem pri bolnikih v enotah za intenzivno nego.

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 v korakih 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 prilagoditi. Če je dosežena hitrost infundiranja 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/uro), zelena raven sedacije pa še ne, je priporočljivo uvesti ustrezen sedativ (glejte spodaj). Odmerek sedativa je treba prilagoditi tako, da je dosežena zelena raven sedacije. Če je potrebna dodatna analgezija, je mogoče hitrost infundiranja remifentanila potem povečevati v korakih po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/uro).

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

Preglednica 5: Smernice za odmerjanje remifentanila v intenzivni negi

NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA µg/kg/min (µg/kg/uro)	
Začetna hitrost	Razpon

0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,38) do 0,74 (44,4)
---------------------	-----------------------------

V intenzivni negi remifentanila ni priporočljivo uporabljati v bolusnih odmerkih.

Remifentanil zmanjša potrebne odmerke morebitnih sočasno uporabljenih sedativov. Značilni 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

Sedativov se ne sme dajati v mešanici, da je omogočeno ločeno titriranje posameznih zdravil.

Dodatna analgezija za ventilirane bolnike, podvržene bolečim posegom

Hitrost infundiranja remifentanila je včasih treba povečati, da bi dosegli dodatno analgetično kritje ventiliranih bolnikov pri stimulirajočih in/ali bolečih posegih, npr. endotrahealni sukuciji, previjanju ran ali fizioterapiji. Vsaj 5 minut pred začetkom stimulirajočega posega je priporočljivo hitrost infundiranja remifentanila vzdrževati pri najmanj 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/uro). Odmerek je potem mogoče prilagajati na 2 do 5 minut v korakih po 25 do 50 %, če je verjetno, da bo potrebna dodatna analgezija, ali v odziv na takšno potrebo. Za zagotavljanje dodatne analgezije med stimulirajočimi 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 alternativne analgezije pred prenehanjem uporabe remifentanila

Remifentanil neha delovati zelo hitro in že 5 do 10 minut po koncu uporabe ni več nobene preostale opioidne aktivnosti, ne glede na trajanje infundiranja. Po uporabi remifentanila je treba upoštevati možnost pojava tolerance in hiperanalgezije. Zato morajo bolniki pred prenehanjem uporabe remifentanila dobiti druge analgetike in sedative, in sicer pravočasno, da se lahko terapevtski učinki teh zdravil razvijejo ter se ne pojavijo hiperanalgezija in sočasne hemodinamske spremembe. Izbiro učinkovine oz. učinkovin, odmerek in čas uporabe je zato priporočljivo načrtovati pred prenehanjem uporabe remifentanila. Druga možnost analgezije so dolgodelujoči analgetiki ali intravenski ali lokalni analgetiki, ki jih lahko kontrolira zdravstveno osebje ali bolnik; pri izbiri je treba natančno upoštevati bolnikove potrebe.

Dolgotrajna uporaba µ-opioidnih agonistov lahko povzroči toleranco.

Smernice za ekstubacijo in prenehanje uporabe remifentanila

Za gladek prehod z uporabe remifentanila je priporočljivo pred ekstubacijo hitrost infundiranja remifentanila postopoma (v trajanju do 1 ure) titrirati do hitrosti 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/uro).

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

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

Če so med prehodom na drugo analgezijo uporabljena druga opioidna zdravila, je treba bolnika natančno nadzirati. Koristi ustrezne analgezije je treba vedno pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem depresije dihanja.

4.2.3.2 Pediatrični bolniki v intenzivni negi

Uporaba remifentanila v intenzivni negi pediatričnih bolnikov ni priporočljiva, ker podatkov za to populacijo ni.

4.2.3.3 Bolniki z okvaro ledvic v intenzivni negi

Bolnikom z okvaro ledvic (vključno s tistimi na nadomestnem ledvičnem zdravljenju) zgoraj priporočenih odmerkov ni treba prilagoditi. Zavedati pa se je treba, da je očistek karboksilnokislinskega presnovka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic zmanjšan (glejte poglavje 5.2).

4.2.4 Posebne skupine bolnikov

4.2.4.1 Starejši (po 65. letu starosti)

Splošna anestezija

Pri uporabi remifentanila v tej populaciji je potrebna previdnost.

Začetni odmerek remifentanila za bolnike po 65. letu mora biti polovica priporočenega odmerka za odrasle. Potem je treba odmerek prilagajati potrebam posameznega bolnika. V tej populaciji bolnikov so namreč opažali večjo občutljivost za farmakodinamske učinke remifentanila. To prilagajanje odmerka velja za dajanje v vseh fazah anestezije, vključno z indukcijo, vzdrževanjem in analgezijo neposredno po kirurškem posegu.

Zaradi večje občutljivosti starejših bolnikov za remifentanil mora biti med uporabo remifentanila s ciljno kontroliranim infundiranjem začetna ciljna koncentracija od 1,5 do 4 ng/ml, potem pa jo je treba prilagajati odzivu posameznega bolnika.

Anestezija med kirurškimi posegi na srcu

Začetnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2.2).

Intenzivna nega

Začetnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte poglavje *Intenzivna nega*, zgoraj).

4.2.4.2 Debeli bolniki

Pri ročno kontroliranem infundiranju je odmerek remifentanila priporočljivo zmanjšati, tako da 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 puste telesne mase uporabljen Mintov model, bo pusta telesna masa verjetno podcenjena pri bolnicah z indeksom telesne mase (ITM) nad 35 kg/m² in bolnikih z ITM nad 40 kg/m². Da bi preprečili premajhno odmerjanje, je treba ciljno kontrolirano infundiranje remifentanila pri teh bolnikih prilagoditi odzivu posameznega bolnika.

4.2.4.3 Bolniki z okvaro ledvic

Doslej opravljene raziskave kažejo, da bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic (vključno z bolniki v intenzivni negi) odmerka ni treba prilagoditi, vendar pa imajo ti bolniki manjši očistek karboksilnokislinskega presnovka.

4.2.4.4 Bolniki z okvaro jeter

Začetnega odmerka v primerjavi s tistim za zdrave osebe ni treba spremeniti, ker se farmakokinetične značilnosti remifentanila v tej populaciji bolnikov ne spremenijo.

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

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

4.2.4.6 Bolniki, razvrščeni v ASA III/IV razred

Splošna anestezija

Pri bolnikih stopenj III/IV po ASA je mogoče pričakovati izrazitejše hemodinamske učinke močnih opioidov. Zato je treba remifentanil v tej populaciji uporabljati previdno. Odmerek je ugodoma priporočljivo zmanjšati in ga potem prilagoditi do učinka. Zaradi nezadostnih podatkov ni mogoče dati priporočil za odmerjanje pri otrocih. Med ciljno kontroliranim infundiranjem je treba za bolnike stopenj III in IV po ASA ugodoma uporabiti manjšo ciljno koncentracijo, od 1,5 do 4 ng/ml, in jo potem titrirati do odziva.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Začetno zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2.2).

4.2.5 Smernice za hitrost infundiranja remifentanila z ročno kontroliranim infundiranjem

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

Hitrost dajanja zdravila (µg/kg/min)	Hitrost infundiranja (ml/kg/uro) za koncentracijo raztopine			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	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) za raztopino 20 µg/ml

Hitrost infundiranja (µg/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: Hitrost infundiranja remifentanila (ml/uro) za raztopino 25 µg/ml

Hitrost infundiranja (µg/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: Hitrost infundiranja remifentanila (ml/uro) za raztopino 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) za raztopino 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

Zdravilo Remifentanil Kabi vsebuje glicin, zato je kontraindicirano za epiduralno in intratekalno uporabo (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Remifentanil Kabi je kontraindicirano pri bolnikih, preobčutljivih za remifentanil, druge analoge fentanila ali katerokoli drugo sestavino zdravila.

Remifentanil je kontraindiciran kot edina učinkovina za indukcijo anestezije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Remifentanil se sme uporabljati le tam, kjer je na voljo vsa potrebna oprema za nadzor in podporo dihanja in delovanja srčnožilnega sistema. Dajati ga smejo samo osebe, posebej usposobljene za uporabo anestetikov ter prepoznavanje in obvladovanje pričakovanih neželenih učinkov močnih opioidov, vključno z dihalno in srčno reanimacijo. Usposabljanje takšnih oseb mora vključevati vzpostavljanje in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti in asistirano ventilacijo.

Ker mehanično ventiliranih bolnikov v intenzivni negi niso raziskovali dalj kot tri dni, dokazov o varnosti in učinkovitosti dolgotrajnejšega zdravljenja ni. Zato daljša uporaba pri bolnikih v intenzivni negi ni priporočljiva.

Hitro prenehanje delovanja

Remifentanil neha delovati zelo hitro, zato se bolniki lahko iz anestezije prebudijo hitro in 5 do 10 minut po prenehanju uporabe remifentanila ni več nobene preostale opioidne aktivnosti. Tako kot med uporabo drugih µ-opioidnih agonistov je treba biti tudi med uporabo remifentanila pozoren na možnost nastanka tolerance in hiperalgezije. Zato morajo bolniki pred prenehanjem uporabe remifentanila dobiti druge analgetike in sedative, in sicer pravočasno, da se lahko terapevtski učinki teh zdravil razvijejo ter se ne pojavijo hiperalgezija in sočasne hemodinamske spremembe.

Pri kirurških posegih, po katerih je mogoče pričakovati bolečine, morajo bolniki dobiti analgetike pred prenehanjem uporabe remifentanila. Pustiti je treba dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem doseže največji učinek. Izbira analgetika mora ustrezati bolnikovemu kirurškemu posegu in ravni pooperativne oskrbe. Če so med prehodom na drugo analgezijo uporabljena druga opioidna zdravila, je treba koristiti zadostne pooperativne analgezije vedno pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem depresije dihanja zaradi teh zdravil.

Prenehanje zdravljenja

V redkih primerih so se po nenadni prekinitvi remifentanila (zlasti po dolgotrajnem, več kot 3-dnevnem dajanju) pojavili simptomi, med drugim tahikardija, hipertenzija in agitiranost. V opisanih primerih je koristila ponovna uvedba in nato postopno zmanjševanje infundiranja zdravila. Pri mehanično ventiliranih bolnikih v intenzivni negi zdravila Remifentanil Kabi ni priporočljivo uporabljati dalj kot 3 dni.

Togost mišic – preprečevanje in obvladovanje

Med uporabo priporočenih odmerkov se lahko pojavi togost (rigidnost) mišic. Incidenca togosti mišic je povezana z odmerkom in hitrostjo uporabe, tako kot pri drugih opioidih. Zato mora injiciranje bolusa trajati vsaj 30 sekund.

Togost mišic zaradi remifentanila je treba zdraviti v okviru bolnikovega kliničnega stanja z ustreznimi podpornimi ukrepi, vključno z ventilacijsko podporo. Čezmerno togost mišic, ki se pojavi med indukcijo anestezije, je treba zdraviti z živčnomišičnim blokatorjem in/ali dodatnimi hipnotiki. Togost mišic med uporabo remifentanila kot analgetika je mogoče zdraviti s prenehanjem ali upočasnitvijo dajanja remifentanila. Togost mišic izgine v nekaj minutah po koncu infundiranja remifentanila. Druga možnost je uporaba μ -opioidnega antagonista, ki pa lahko odpravi ali zmanjša analgetični učinek remifentanila.

Depresija dihanja – preprečevanje in zdravljenje

Globoko analgezijo spremlja izrazita depresija dihanja, tako kot pri vseh močnih opioidih. Zato je remifentanil dovoljeno uporabljati le tam, kjer sta mogoča nadzor in ukrepanje v primeru depresije dihanja. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem pljuč in hudo okvaro jeter. Ti bolniki so lahko nekoliko bolj občutljivi za zaviralni učinek remifentanila na dihanje. Takšne bolnike je treba natančno nadzirati, odmerek remifentanila pa prilagoditi potrebam posameznega bolnika.

Če se pojavi depresija dihanja, jo je treba ustrezno obvladati; to obsega tudi zmanjšanje hitrosti infundiranja za 50 % ali začasno prekinitvev infuzije. Ugotovljeno je, da remifentanil v nasprotju z drugimi analogi fentanila niti po dolgotrajni uporabi ne povzroči 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 okrevanje po kirurškem posegu vplivajo številni dejavniki, je pomembno, da je bolnik pred odpustom iz prostora za okrevanje povsem pri zavesti in da ustrezno spontano diha.

Učinki na srce in ožilje

Hipotenzijo in bradikardijo, ki lahko povzročita asistolijo in zastoj srca (glejte poglavji 4.5 in 4.8), je mogoče obvladati s počasnejšim infundiranjem remifentanila ali odmerka sočasno uporabljenih anestetikov, ali z uporabo intravenske tekočine, vazopresorjev ali antiholinergikov, kot je primerno.

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

Nenamerna aplikacija

V mrtvem prostoru intravenskega dovoda in/ali kanile je lahko dovolj remifentanila, da v primeru spiranja z intravensko tekočino ali drugimi zdravili povzroči depresijo dihanja, apnejo in/ali togost mišic. Temu se je mogoče izogniti z dajanjem remifentanila v intravenski dovod s hitrim pretokom ali v namenski intravenski dovod, ki se ga po koncu dajanja remifentanila odstrani.

Novorojenčki in dojenčki

Podatkov o uporabi pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 1 leta, je malo (glejte poglavji 4.2.1.3 in 5.1).

Zloraba zdravil

Tako kot drugi opiodi lahko tudi remifentanil povzroči odvisnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Podatkov o medsebojnem delovanju z drugimi opiodi pri anesteziji je zelo malo.

Sočasna uporaba zdravil, ki delujejo zaviralno na srce, npr. zaviralcev beta ali zaviralcev kalcijevih kanalčkov, lahko poslabša kardiovaskularne učinke remifentanila (hipotenzijo in bradikardijo – glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij o uporabi remifentanila.

Študije na živalih so pokazale 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 Kabi med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nedvomno potrebno.

Varnostne značilnosti remifentanila med porodom in porajanjem niso ugotovljene.

Podatkov ni dovolj, da bi lahko priporočili uporabo remifentanila med porodom in carskim rezom. Remifentanil prehaja skozi placentarno pregrado, analogi fentanila pa lahko povzročijo depresijo dihanja pri otroku.

Dojenje

Ni znano, ali se remifentanil izloča v mleko pri človeku. A ker se pri človeku v mleku izločajo analogi fentanila in ker so remifentanilu podobne snovi po uporabi remifentanila našli v mleku podgan, je potrebna previdnost. Doječim materam je treba naročiti, naj 24 ur potem, ko dobijo remifentanil, ne dojijo.

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 dobil anestetike, je bolniku treba naročiti, naj ne vozi in ne upravlja s stroji. Priporočljivo je, da ima bolnik med vrnitvijo domov spremstvo in da ne pije alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki remifentanila so neposredna posledica μ -opiodnega agonističnega delovanja.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi:

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

Incidence so navedene spodaj po organskih sistemih:

Bolezni imunskega sistema

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

Psihiatrične motnje

neznana: odvisnost

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: togost skeletnih mišic

Redki: sedacija (med prebujanjem iz splošne anestezije)

Srčne bolezni

Pogosti: bradikardija

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

Žilne bolezni

Zelo pogosti: hipotenzija

Pogosti: pooperativna hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: akutna depresija dihanja, apneja

Občasni: hipoksija

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea, bruhanje

Občasni: zaprtje

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: srbenje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: pooperativno drgetanje

Občasni: pooperativna bolečina

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje remifentanila bi se kazalo s povečanjem njegovih farmakološko predvidljivih učinkov, tako kot pri vseh močnih opioidnih analgetikih. Zaradi zelo kratkotrajnega delovanja remifentanila je možnost hudih škodljivih učinkov zaradi prevelikega odmerjanja omejena na čas neposredno po uporabi zdravila. Odziv na prenehanje uporabe zdravila je hiter; vrnitev v izhodiščno stanje je dosežena v desetih minutah.

V primeru prevelikega odmerjanja ali suma nanj je treba uporabiti naslednje ukrepe: prekiniti je treba odmerjanje remifentanila, vzdrževati proste dihalne poti, začeti asistirano ali kontrolirano ventilacijo s kisikom in vzdrževati ustrezno kardiovaskularno

funkcijo. Če depresijo dihanja spremlja togost mišic, bo za olajšanje asistiranega ali kontroliranega dihanja morda treba uporabiti živčnomišični blokator. Uporabi se lahko intravenske tekočine in vazopresorje (za zdravljenje hipotenzije) ter druge podpirne ukrepe.

Poleg ventilacijske podpore je mogoče kot specifičen antidot za obvladanje hude depresije dihanja intravensko dati enega od opioidnih antagonistov, npr. nalokson. Ni verjetno, da bi depresija dihanja po prevelikem odmerjanju remifentanila trajala dalj časa kot delovanje opioidnega antagonistista.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidni anestetiki

Oznaka ATC: N01A H06

Remifentanil je selektiven μ -opioidni agonist, ki začne delovati hitro in deluje zelo kratek čas. μ -opioidno delovanje remifentanila antagonizirajo narkotični antagonist, npr. nalokson.

Testi za ugotavljanje histamina pri bolnikih in zdravih prostovoljcih niso pokazali povečane koncentracije histamina po uporabi remifentanila v bolusih do 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Novorojenčki/dojenčki (mlajši od 1 leta):

Opravljen je bila randomizirana (razmerje 2:1, remifentanil:halotan), odprta multicentrična študija vzporednih skupin, ki je zajela 60 mladih dojenčkov in novorojenčkov, starih ≤ 8 tednov (povprečje 5,5 tedna) s telesnim stanjem I-II po ASA in jim je bila narejena pilorotomija. Študija je primerjala učinkovitost in varnost remifentanila (kot 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ v uvodni stalni infuziji ter z dodatnimi odmerki ali spremembo hitrosti infundiranja, kot je bilo potrebno) in halotana (uporabljenega kot 0,4 % z dodatnimi povečanji, kot je bilo potrebno). Vzdrževanje anestezije je bilo doseženo z dodatno uporabo 70 % dušikovega oksida (N_2O) in 30 % kisika. Časi okrevanja so bili v skupini, ki je dobila remifentanil, boljši kot v skupini, ki je dobila halotan (razlika ni bila statistično značilna).

Uporaba za totalno intravensko anestezijo (TIVA) – otroci, stari od 6 mesecev do 16 let: V otroški kirurgiji so TIVA z remifentanilom primerjali z inhalacijsko anestezijo v treh randomiziranih, odprtih študijah. Rezultati so povzeti v spodnji preglednici.

Kirurški poseg	Starost (let), (n)	Študijski pogoji (vzdrževanje)	Ekstubacija (min) (povprečje (std. odklon))
Operacije v spodnjem delu trebuha/urološke operacije	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/uro) + remifentanil (0,125-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	11,8 (4,2)
		inhalacijska anestezija: sevofluran (1,0-1,5 MAC) in remifentanil (0,125-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	15,0 (5,6) ($p < 0,05$)
ORL-operacije	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/uro) + remifentanil (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	11 (3,7)
		inhalacijska anestezija: mešanica desflurana (1,3 MAC) in N_2O	9,4 (2,9) ni značilno

Splošne operacije ali ORL-operacije	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) + propofol (100-200 µg/kg/min)	primerljivi ekstubacijski časi (na podlagi maloštevilnih podatkov)
		inhalacijska anestezija: mešanica sevoflurana (1-1,5 MAC) + N ₂ O	

V študiji pri operacijah v spodnjem delu trebuha/uroloških operacijah, ki je primerjala kombinacijo remifentanil/propofol s kombinacijo remifentanil/sevofluran, se je hipotenzija pojavila značilno pogosteje s kombinacijo remifentanil/sevofluran, bradikardija pa značilno pogosteje s kombinacijo remifentanil/propofol.

V študiji ORL-operacij, ki je primerjala kombinacijo remifentanil/propofol s kombinacijo desfluran/dušikov oksid, so v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi zabeležili značilno večjo srčno frekvenco pri bolnikih, ki so dobili kombinacijo desfluran/dušikov oksid, kot med bolniki, ki so dobili kombinacijo remifentanil/propofol.

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 v krvi za 2,5 ng/ml. Remifentanil je približno 70 % vezan na beljakovine v plazmi.

Presnova

Remifentanil je opioid, ki ga presnavljajo esteraze, in je dovzeten za presnovo z nespecifičnimi krvnimi in tkivnimi esterazami. S presnovo remifentanila nastane skoraj neaktiven karboksilnokislinski presnovek (njegova učinkovitost je 1/4600 učinkovitosti remifentanila).

Študije pri človeku 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 človeku 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 presnovo remifentanila v novorojenčkovem telesu. Remifentanilu podobne snovi prehajajo v mleko doječih podgan.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

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

Okvara ledvic

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

Farmakokinetika remifentanila pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic ni pomembno spremenjena, tudi po uporabi do 3 dni v intenzivni negi ne. Očistek karboksilnokislinskega presnovka je pri bolnikih z okvaro ledvic manjši. Pri bolnikih v intenzivni negi 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. Za zdaj ni podatkov o varnosti in farmakokinetičnem delovanju presnovkov po infundiranju remifentanila več kot 3 dni.

Ni znakov, da bi se remifentanil odstranil med ledvičnim nadomestnim zdravljenjem. Se pa s hemodializo odstrani od 25 do 35 % karboksilnokislinskega presnovka. Pri anuričnih bolnikih se razpolovni čas karboksilnokislinskega presnovka podaljša na 30 ur.

Okvara jeter

Farmakokinetika remifentanila se ne spremeni 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 zaviralni učinek remifentanila na dihanje. Takšne bolnike je treba natančno nadzirati, odmerek remifentanila pa prilagoditi potrebam posameznega bolnika.

Pediatrični bolniki

Povprečni očistek in volumen porazdelitve remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja sta pri mlajših otrocih večja in se do 17. leta zmanjšata na vrednosti, kakršne so pri mladih zdravih odraslih. Eliminacijski razpolovni čas 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 v starosti od 2 do 17 let je podobna kot pri odraslih (po korekciji zaradi razlike v telesni masi).

Starejši

Očistek remifentanila je pri starejših bolnikih (starejših od 65 let) nekoliko manjši (približno 25 %) kot pri mladih bolnikih. Farmakodinamično delovanje remifentanila se s starostjo povečuje. EC_{50} remifentanila za nastanek valov delta na elektroencefalogramu je pri starejših bolnikih 50 % manjša kot pri mlajših bolnikih; zato je treba starejšim bolnikom začetni odmerek remifentanila 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 neventiliranih miših, podganah in psih po velikih posamičnih bolusnih odmerkih remifentanila. V teh študijah je najobčutljivejša vrsta, podgani samec, preživela po uporabi 5 mg/kg. Pri psih so se intrakranialne krvavitve zaradi hipoksije zmanjšale v 14 dneh po prenehanju uporabe remifentanila.

Kronična toksičnost

Bolusni odmerki remifentanila so pri neventiliranih podganah in psih povzročili depresijo dihanja v vseh odmernih skupinah in reverzibilne intrakranialne krvavitve pri psih. Nadaljnje proučevanje je pokazalo, da so bile mikrokrvavitve posledica hipoksije in niso bile specifične za remifentanil. V študijah z infundiranjem pri neventiliranih podganah in psih niso opazili možganskih mikrokrvavitev, ker so te študije izvedli z odmerki, ki niso

povzročili hude 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 človeku.

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 razredčenja in majhne koncentracije glicina v zdravilu Remifentanil Kabi ta izsledek ni klinično pomemben za intravensko uporabo tega zdravila.

Študije škodljivih 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 podobne snovi prehajajo v mleko doječih podgan.

Ugotovljeno je, da remifentanil zmanjša plodnost podganjih samcev, če je vsaj 70 dni vsak dan uporabljen v intravenskem odmerku 0,5 mg/kg (kar je približno 250-krat več od največjega priporočenega bolusnega odmerka 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 generacije F1.

Genotoksičnost

Remifentanil ni dal pozitivnih rezultatov v skupini testov genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo*, razen v *in vitro* preizkusu na limfomu miši na lokusu tk, v katerem je povzročil pozitiven rezultat s presnovno aktivacijo. Ker rezultatov mišjega limfoma ni bilo mogoče potrditi v nadaljnjih testih *in vitro* in *in vivo*, velja, da zdravljenje z remifentanilom ne pomeni 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 prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

Ne smemo ga mešati z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata in glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje. Zdravila Remifentanil Kabi ne smemo mešati v isti intravenski raztopini s propofolom. Glede kompatibilnosti med dajanjem v intravenski kateter s pretokom glejte poglavje 6.6.

Zdravila Remifentanil Kabi ni priporočljivo dajati v isti intravenski dovod s krvjo, serumom ali plazmo, ker lahko nespecifične esterase v krvnih izdelkih hidrolizirajo remifentanil v neaktivni presnovek.

Zdravila Remifentanil Kabi pred uporabo ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

V originalni ovojnini:

Remifentanil Kabi 1 mg: 2 leti

Remifentanil Kabi 5 mg: 2 leti

Po rekonstituciji/redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur na 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 ni priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega/razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

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

Velikosti pakiranja: pakiranje z 1 ali 5 vialami

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija:

Zdravilo Remifentanil Kabi je treba za intravensko uporabo pripraviti z dodatkom ustrezne količine (kot je navedeno v spodnji preglednici) ene od spodaj navedenih raztopin za redčenje, tako da je dobljena koncentracija rekonstituirane raztopine približno 1 mg/ml.

Pakiranje	Količina raztopine za redčenje, ki jo je treba dodati (ml)	Koncentracija rekonstituirane raztopine
Remifentanil Kabi 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil Kabi 5 mg	5 ml	1 mg/ml

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

Nadaljnje razredčenje:

Po rekonstituciji se zdravila Remifentanil Kabi 1 mg/5 mg ne sme uporabiti brez nadaljnega razredčenja na koncentracijo od 20 do 250 µg/ml (50 µg/ml je priporočeno razredčenje za odrasle, od 20 do 25 µg/ml pa za pediatrične bolnike, stare 1 leto ali več). Za razredčenje je treba uporabiti eno od spodaj naštetih intravenskih raztopin.

Priporočeno razredčenje zdravila Remifentanil Kabi za ciljno kontrolirano infundiranje (TCI) je od 20 do 50 µg/ml.

Razredčenje je odvisno od tehnične kapacitete pripomočka za infundiranje in od predvidenih bolnikovih potreb.

Za razredčenje je treba uporabiti eno od naslednjih raztopin:

vodo za injekcije

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

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

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

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

Med dajanjem v intravenski kateter s pretokom se lahko uporabita tudi naslednji intravenski raztopini:

Raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje

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

Zdravilo Remifentanil Kabi je kompatibilno s propofolom, če je dano v intravenski kateter s pretokom.

Drugih raztopin za redčenje se ne sme uporabljati.

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

Uporabiti se sme le bistro raztopino 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

D-61346 Bad Homburg v.d.H.

Nemčija

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

Remifentanil Kabi 1 mg, pakiranje 1 viala: 5363-I-560/11

Remifentanil Kabi 1 mg, pakiranje 5 vial: 5363-I-561/11

Remifentanil Kabi 5 mg, pakiranje 1 viala: 5363-I-562/11

Remifentanil Kabi 5 mg, pakiranje 5 vial: 5363-I-563/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 14. 5. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 6. 2011