

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Remifentanil Mylan 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje  
Remifentanil Mylan 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).

Po navodilih pripravljena raztopina po rekonstituciji vsebuje 1 mg remifentanila (v obliki remifentanilijevega klorida) na mililiter raztopine (glejte poglavje 6.6).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

bel do belkast prašek

pH rekonstituirane raztopine: 2,5 do 3,5

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Remifentanil Mylan se uporablja kot analgetik pri uvedbi in/ali vzdrževanju splošne anestezije. Zdravilo Remifentanil Mylan se uporablja za zagotavljanje analgezije pri bolnikih, starejših od 18 let, na oddelku za intenzivno nego, ki so umetno ventilirani.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

**Zdravilo Remifentanil Mylan se lahko uporablja le v ustanovah, ki so popolnoma opremljene z opremo za nadzor in podporo dihanja in delovanja srčnožilnega sistema, pri čemer sme zdravilo aplicirati samo oseba, ki je posebej usposobljena za dajanje anestetikov ter za prepoznavanje in zdravljenje pričakovanih neželenih učinkov močnih opioidov, vključno z oživljanjem srca in vzpostavljanjem dihanja. Tako usposobljanje mora zajemati tudi vzpostavitev in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti pri bolniku in umetno ventiliranje pljuč.**

Zdravilo Remifentanil Mylan dajemo v neprekinjeni infuziji s pomočjo kalibrirane infuzijske naprave v pospešeni intravenski dovod ali z namenskim intravenskim dovodom.

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

Zdravilo je mogoče aplicirati tudi s ciljno krmiljeno infuzijo (TCI = 'target-controlled infusion') z odobreno infuzijsko napravo, ki vključuje farmakokinetični model Minto s sospremenljivkama starostjo in mršavo telesno maso (LBM = 'lean body mass') (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

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

Zdravilo Remifentanil Mylan je namenjeno samo za intravensko uporabo in ga ni dovoljeno injicirati epiduralno ali intratekalno (glejte poglavje 4.3).

**Razredčenje**

Zdravilo Remifentanil Mylan je po rekonstituciji treba še bolj razredčiti (glejte poglavji 6.3 in 6.6).

Za ročno upravljanje infuzije je mogoče zdravilo Remifentanil Mylan razredčiti do koncentracije 20 do 250 µg/ml (50 µg/ml je priporočeno razredčenje za odrasle, 20 do 25 µg/ml pa za pediatrične bolnike, stare 1 leto in več).

Za TCI se priporoča razredčenje zdravila Remifentanil Mylan 20 do 50 µg/ml.

**Splošna anestezija**

Zdravilo Remifentanil Mylan je treba odmerjati individualno glede na odziv posameznega bolnika.

**Odrasli****Odmerjanje z ročnim upravljanjem infuzije**

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

**Smernice za odmerjanje pri odraslih**

| INDIKACIJA  | BOLUSNA INJEKCIJA (µg/kg)                          | NEPREKINJENA INFUZIJA (µg/kg/min) |           |
|---|--|-----------------------------------|-----------|
|   |  | začetni pretok                    | razpon    |
| indukcija anestezije                                    | 1 (trajanje vnosa ne sme biti krajše od 30 sekund) | 0,5 do 1                          | –         |
| vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih |  |                                   |           |
| • dušikov oksid (66 %)                                  | 0,5 do 1   | 0,4                               | 0,1 do 2  |
| • izofluran (začetni odmerek 0,5 MAC)                   | 0,5 do 1   | 0,25                              | 0,05 do 2 |
| • propofol (začetni odmerek 100 µg/kg/min)              | 0,5 do 1   | 0,25                              | 0,05 do 2 |

Pri dajanju zdravila Remifentanil Mylan s počasno bolusno injekcijo čas injiciranja **ne sme biti krajši od 30 sekund**.

Ob upoštevanju zgoraj priporočenih odmerkov, remifentanil znatno zmanjša količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato moramo izofluran in propofol dajati v skladu z zgoraj navedenimi priporočili, da ne bi prišlo do povečanja hemodinamičnih učinkov, kot sta hipotenzija in bradikardija (glejte odstavek Sočasna uporaba drugih zdravil).

Ni podatkov o priporočilih za odmerjanje drugih hipnotikov, razen tistih, ki so navedeni v tabeli, ob sočasni uporabi z remifentanilom.

**Indukcija anestezije:**

Zdravilo Remifentanil Mylan moramo za indukcijo anestezije dajati skupaj s standardnim odmerkom hipnotika, kot je propofol, tiopental ali izofluran.

Apliciranje zdravila Remifentanil Mylan po apliciranju hipnotika zmanjša pojavnost mišične otrplosti. Zdravilo Remifentanil Mylan je mogoče infundirati s hitrostjo 0,5 do 1 µg/kg/min, z začetno počasno bolusno injekcijo 1 µg/kg, ki teče 30 sekund ali več, ali brez take injekcije. Če je endotrahealna intubacija predvidena po več kot 8 do 10 minutah po začetku infundiranja zdravila Remifentanil Mylan, bolusni odmerek ni potreben.

**Vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih:**

Po uvedbi endotrahealne intubacije je treba infuzijski pretok z zdravilom Remifentanil Mylan zmanjšati skladno z anestezijsko tehniko, kot je navedeno v zgornji preglednici.

Zaradi hitrega, a kratkotrajnega učinka zdravila Remifentanil Mylan, lahko hitrost apliciranja v času anestezije vsaki 2 do 5 minut prilagajamo navzgor v 25 % do 100 % stopnjah ali navzdol v 25 % do 50 % stopnjah ter tako dosežemo željeno stopnjo  $\mu$ -opioidnega odziva.

V odgovor na blago anestezijo lahko dovajamo dodatne počasne bolusne injekcije vsakih 2 do 5 minut.

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

Pri anesteziranih bolnikih, ki dihajo spontano in imajo zavarovano dihalno pot, zelo verjetno pride do depresije dihanja. Obstaja tudi tveganje za pojav mišične otrplosti. Zato je treba biti pozoren na učinke zdravila na dihanje, ki lahko nastopijo v kombinaciji z mišično otrplostjo. Odmerek je treba zelo skrbno prilagajati bolnikovim potrebam, mogoče bo potrebna podpora dihanju in/ali urgentna intubacija. Za spremljanje bolnika, ki prejema zdravilo Remifentanil Mylan, mora biti na voljo ustrezen prostor. Bistveno je, da je tak prostor opremljen z vso potrebno opremo za ukrepanje pri vseh stopnjah depresije dihanja, kar vključuje intubacijo in/ali ukrepe v primeru mišične otrplosti (glejte poglavje 4.4).

Priporočljiv začetni infuzijski pretok za dodatno analgezijo pri anesteziranih bolnikih, ki dihajo spontano, je 0,04  $\mu$ g/kg/min s titriranjem do učinka.

Razpon infuzijskih pretokov so proučevali v razponu od 0,025 do 0,1  $\mu$ g/kg/min.

Pri anesteziranih bolnikih, ki dihajo spontano, ni priporočeno dajanje bolus injekcij.

Zdravila Remifentanil Mylan ni dovoljeno uporabljati za analgezijo pri posegih, pri katerih so bolniki pri zavesti ali nimajo zavarovane dihalne poti.

**Sočasna uporaba drugih zdravil:**

Uporaba remifentanila znižuje količino ali odmerek inhaliranih anestetikov, hipnotikov in benzodiazepinov, ki so potrebni za anestezijo (glejte poglavje 4.5).

Odmerki zdravilnih učinkovin, ki se uporabljajo za anestezijo, kot so izofluran, tiopenton, propofol in temazepam, se ob sočasni uporabi z remifentanilom znižajo za do 75 %.

**Smernice za prekinitev/nadaljevanje uporabe v neposrednem pooperativnem obdobju:**

Ker zdravilo Remifentanil Mylan zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ne zasledimo več opioidnega učinka.

Bolnikom, pri katerih je po kirurškem posegu mogoče pričakovati pooperativno bolečino, je treba uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja zdravila Remifentanil Mylan.

Dopustiti je treba dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem doseže svojo maksimalno učinkovitost. Izbira analgetika mora biti primerna vrsti kirurškega posega pri bolniku in stopnji pooperativne nege.

V primeru, da bolniku dolgodelujoči analgetik ni bil uveden že pred zaključkom operacije, je morda treba za vzdrževanje analgezije v neposrednem pooperativnem obdobju nadaljevati z apliciranjem zdravila Remifentanil Mylan, dokler dolgodelujoči analgetik ne doseže svojega največjega učinka.

Navodila za uporabo pri mehansko ventiliranih bolnikih na oddelku za intenzivno nego so navedena v poglavju Uporaba na oddelku za intenzivno nego.

Pri bolnikih, ki dihajo spontano, moramo infuzijski pretok zdravila Remifentanil Mylan sprva zmanjšati na 0,1  $\mu$ g/kg/min, nato pa ga je vsakih 5 minut mogoče zvečati ali zmanjšati v korakih, ki niso večji od 0,025  $\mu$ g/kg/min, da bi uravnovesili stopnjo analgezije in frekvenco dihanja pri bolniku.

Zdravilo Remifentanil Mylan je dovoljeno uporabljati samo v enotah s popolno opremo za nadzorovanje in podporo dihalne in kardiovaskularne funkcije bolnika, pod strogim nadzorom oseb, ki so posebej usposobljene za prepoznavanje in zdravljenje učinkov močnih opioidov na dihanje.

Pri bolnikih, ki dihajo spontano, uporaba zdravila Remifentanil Mylan v bolus injekciji za obvladovanje bolečine v pooperativnem obdobju ni priporočljiva.

**Apliciranje zdravila s ciljno krmiljeno infuzijo (s tehniko TCI)****Uvajanje in vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih**

Pri uvajanju in vzdrževanju anestezije pri ventiliranih odraslih bolnikih je treba s tehniko TCI aplicirano zdravilo Remifentanil Mylan uporabljati v povezavi z intravenskim ali inhalacijskim hipnotikom (glejte preglednico v poglavju Odrasli).

V povezavi s temi učinkovinami je večinoma mogoče doseči zadostno analgezijo za uvajanje anestezije in kirurški poseg s ciljno koncentracijo remifentanila v krvi od 3 do 8 ng/ml.

Koncentracijo zdravila Remifentanil Mylan je treba titrirati glede na odziv posameznega bolnika.

Pri kirurških posegih s povečano stopnjo stimulacije bolnika je včasih potrebna ciljna koncentracija v krvi do 15 ng/ml.

Pri uporabi zgoraj priporočenih odmerkov remifentanil bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije, zato je treba izofluran in propofol odmerjati po zgornjih priporočilih, da bi se izognili izrazitejšim hemodinamičnim učinkom, kot sta hipotenzija in bradikardija (glejte preglednico in odstavek Sočasna uporaba drugih zdravil v poglavju Odrasli).

Za podatke o koncentracijah remifentanila v krvi pri ročnem upravljanju infuzije glejte preglednico 6.

Pri anesteziranih bolnikih, ki dihajo spontano, apliciranje zdravila Remifentanil Mylan s tehniko TCI ni priporočljivo, ker o taki uporabi ni dovolj podatkov.

**Smernice za prekinitev/nadaljevanje uporabe v neposrednem pooperativnem obdobju:**

Po koncu kirurškega posega in prekinitvi infundiranja s TCI ali znižanju ciljne koncentracije, se spontano dihanje z veliko verjetnostjo vzpostavi pri izračunanih koncentracijah remifentanila v krvi v območju od 1 do 2 ng/ml.

Tako kot pri ročnem upravljanju infuzije je treba vzpostaviti pooperativno analgezijo z dolgodelujočimi analgetiki še pred zaključkom kirurškega posega (glejte smernice za prekinitev pod naslovom Odmerjanje z ročnim upravljanjem infuzije v poglavju Odrasli).

Za zagotavljanje pooperativne analgezije apliciranje zdravila Remifentanil Mylan s TCI ni priporočeno, ker o taki uporabi ni dovolj podatkov.

**Pediatrični bolniki (stari 1 do 12 let)**

Sočasne aplikacije zdravila Remifentanil Mylan z intravenskimi anestetičnimi sredstvi za uvajanje anestezije niso podrobno preučevali in je zato ne priporočajo.

Apliciranja zdravila Remifentanil Mylan s tehniko TCI pediatričnim bolnikom niso preučevali, zato taka uporaba pri teh bolnikih ni priporočena.

Za vzdrževanje anestezije so priporočeni naslednji odmerki zdravila Remifentanil Mylan:

**Smernice za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (1 do 12 let starosti)**

| *SOČASNO UPORABLJEN ANESTETIK           | BOLUSNA INJEKCIJA (µg/kg) | NEPREKINJENA INFUZIJA (µg/kg/min) |                              |
|---|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|   |                           | začetni pretok                    | običajni vzdrževalni pretoki |
| halotan<br>(začetni odmerek 0,3 MAC)    | 1                         | 0,25                              | 0,05 do 1,3                  |
| sevofluran<br>(začetni odmerek 0,3 MAC) | 1                         | 0,25                              | 0,05 do 0,9                  |
| izofluran<br>(začetni odmerek 0,5 MAC)  | 1                         | 0,25                              | 0,06 do 0,9                  |

\*s sočasno uporabo dušikovega oksida/kiska v razmerju 2:1

Pri dajanju zdravila Remifentanil Mylan z bolus injekcijo čas injiciranja **ne sme biti krajši od 30 sekund.**

S kirurškim posegom ni dovoljeno pričeti še najmanj 5 minut po začetku infuzije zdravila Remifentanil Mylan, če bolnik ni sočasno prejel bolusnega odmerka.

Pri dajanju samo dušikovega oksida (70-odstotnega) z zdravilom Remifentanil Mylan je vzdrževalni pretok običajno med 0,4 in 3 µg/kg/min. Čeprav tega niso posebej proučevali, podatki na odraslih nakazujejo, da je 0,4 µg/kg/min primeren začetni pretok.

Pediatrične bolnike je treba skrbno nadzirati in odmerke titrirati glede na globino anestezije, ki ustreza kirurškemu posegu.

### Sočasna uporaba drugih zdravil

Pri uporabi zgoraj priporočenih odmerkov remifentanil pomembno zniža odmerek hipnotika potrebnega za vzdrževanje anestezije, zato je treba izofluran, halotan in sevofluran odmerjati po zgornjih priporočilih, da bi se izognili izrazitejšim hemodinamskim učinkom, kot sta hipotenzija in bradikardija. Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje pri hkratni uporabi remifentanila z drugimi hipnotiki, ki niso navedeni v preglednici (glejte poglavje Odrasli – sočasna uporaba drugih zdravil).

### Smernice za oskrbo bolnikov v neposrednem pooperativnem obdobju

#### Vzpostavitev alternativne analgezije pred prekinitvijo dajanja zdravila Remifentanil Mylan:

Ker zdravilo Remifentanil Mylan zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ni več mogoče zaslediti učinka. Bolnikom, pri katerih je po kirurškem posegu mogoče pričakovati pooperativno bolečino, je treba uvesti analgetike še pred prenehanjem dajanja zdravila Remifentanil Mylan. Potrebno je zagotoviti dovolj časa, da dolgodelujoči analgetik doseže terapevtsko učinkovitost. Izbiro učinkovine, odmerka in trajanja dajanja je treba načrtovati vnaprej in jih prilagoditi posameznemu bolniku, tako da ustrezajo kirurškemu posegu in predvideni stopnji pooperativne nege (glejte poglavje 4.4).

#### Nedonošenčki/dojenčki (stari manj kot 1 leto)

Izkušnje iz kliničnih študij o uporabi remifentanila pri nedonošenčkih in dojenčkih (starih manj kot 1 leto) so omejene (glejte poglavje 5.1). Farmakokinetični profil remifentanila pri nedonošenčkih/dojenčkih (starih manj kot 1 leto) je ob upoštevanju razlik v telesni masi primerljiv s tistim pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Vendar dajanje zdravila Remifentanil Mylan bolnikom v tej starostni skupini ni priporočljivo saj o tem ni dovolj kliničnih podatkov.

Uporaba pri totalni intravenski anesteziji (Total Intravenous Anaesthesia – TIVA): izkušnje iz kliničnih študij o uporabi remifentanila pri totalni intravenski anesteziji pri otrocih so omejene (glejte poglavje 5.1). Za pripravo navodil za odmerjanje je na voljo premalo kliničnih podatkov.

#### Anestezija pri kirurških posegih na srcu

#### Odmerjanje z ročnim upravljanjem infuzije

##### Smernice za odmerjanje za anestezijo pri kirurških posegih na srcu

| INDIKACIJA  | BOLUSNA INJEKCIJA (µg/kg) | NEPREKINJENA INFUZIJA (µg/kg/min) |                             |
|---|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
|   |                           | začetni pretok                    | običajni vzdrževalni pretok |
| indukcija anestezije  | se ne priporoča           | 1                                 | –                           |
| vzdrževanje anestezije  |                           |                                   |                             |
| • izofluran (začetni odmerek 0,4 MAC)                           | 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 odstranitvijo tubusa | ni priporočljiva          | 1                                 | 0 do 1                      |

Priporočil za odmerjanje pri kirurških posegih na srcu pri bolnikih, ki so stari manj kot 18 let, ni mogoče oblikovati saj o uporabi pri tej skupini bolnikov ni dovolj podatkov.

Uporaba zdravila Remifentanil Mylan ni priporočljiva pri bolnikih z oslABLjeno funkcijo levega prekata (z iztisnim deležem levega prekata manj kot 0,35) saj ni ugotovljeno, ali je uporaba zdravila pri tej skupini bolnikov varna.

#### **Indukcija anestezije:**

Po aplikaciji hipnotika za povzročitev izgube zavesti je treba aplicirati zdravilo Remifentanil Mylan z začetno hitrostjo pretoka infuzije 1 µg/kg/min. Uporaba bolusnih injekcij zdravila Remifentanil Mylan med uvajanjem anestezije pri bolnikih za kirurški poseg na srcu ni priporočljiva.

Z endotrahealno intubacijo se ne sme pričeti še najmanj 5 minut po začetku infuzije.

#### **Vzdrževanje anestezije:**

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost pretoka infuzije zdravila Remifentanil Mylan titrirati glede na bolnikove potrebe. Če je potrebno, se lahko aplicira dodatne odmerke v bolusu. Bolnikom z visokim tveganjem, kot so tisti z oslABLjeno funkcijo prekatov ali tisti, ki bodo imeli kirurški poseg na zaklopkah, se sme v bolusu dati maksimalno 0,5 µg/kg. Enaka priporočila za odmerjanje veljajo tudi med izvajanjem hipotermičnih kardiopulmonalnih kirurških posegov premostitve (glejte poglavje 5.2).

#### **Sočasna uporaba drugih zdravil:**

V zgoraj priporočenih odmerkih, remifentanil pomembno zniža odmerek hipnotika, potrebnega za vzdrževanje anestezije, zato je treba izofluran in propofol odmerjati po zgornjih priporočilih, da bi se izognili izrazitejšim hemodinamskim učinkom, kot sta hipotenzija in bradikardija.

Na voljo ni podatkov za oblikovanje priporočil za odmerjanje pri hkratni uporabi remifentanila z drugimi hipnotiki, ki niso navedeni v preglednici (glejte poglavje Odrasli – sočasna uporaba drugih zdravil).

#### **Smernice za oskrbo bolnikov v pooperativnem obdobju**

##### **Nadaljevanje dajanja zdravila Remifentanil Mylan v pooperativnem obdobju za zagotavljanje analgezije pred odstranitvijo tubusa:**

Med transferom bolnika v pooperacijske prostore je priporočeno vzdrževanje infuzije zdravila Remifentanil Mylan z enako hitrostjo pretoka kot ob zaključku kirurškega posega. Ob prihodu v pooperacijske prostore je treba skrbno nadzorovati raven analgezije in sedacije bolnika ter prilagajati hitrost pretoka infuzije zdravila Remifentanil Mylan potrebam posameznega bolnika (za nadaljnja navodila o oskrbi bolnikov na oddelku za intenzivno nego glejte poglavje Uporaba na oddelku za intenzivno nego).

##### **Vzpostavitev alternativne analgezije pred prekinitvijo dajanja zdravila Remifentanil Mylan:**

Ker zdravilo Remifentanil Mylan zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ne zasledimo več opioidnega učinka. Še pred prenehanjem dajanja zdravila Remifentanil Mylan, mora bolnik pravočasno prejeti alternativni analgetik in sedativ, da se lahko razvije polni terapevtski učinek obeh. Zato se priporoča, da so izbira učinkovin(e), odmerek in čas aplikacije načrtovani še preden se bolnika preneha umetno ventilirati.

##### **Smernice za prekinitve dajanja zdravila Remifentanil Mylan:**

Ker zdravilo Remifentanil Mylan zelo hitro preneha delovati, so pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg na srcu, poročali o hipertenziji, drhtenju in bolečinah takoj po prekinitvi infuzije zdravila Remifentanil Mylan. Za zmanjšanje tveganja za pojav teh težav, je treba zagotoviti ustrezno alternativno analgezijo (kot je opisano zgoraj) še pred zaključkom infuzije zdravila Remifentanil Mylan.

Pretok infundizije je treba zmanjševati v korakih po 25 % v najmanj 10-minutnih intervalih vse do zaključka infuzije.

Pri ukinjanju podpornega umetnega ventiliranja se ne sme povečati infuzije zdravila Remifentanil Mylan, sme se jo samo zmanjševati in po potrebi uvesti alternativne analgetike. Hemodinamične spremembe, kot sta hipertenzija in tahikardija, je treba ustrezno zdraviti s primernimi zdravili.

**Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi druge opioidne učinkovine, je treba bolnika skrbno nadzorovati. Koristi ustrezne pooperativne analgezije je treba pretehtati glede na potencialno tveganje nastopa depresije dihanja zaradi opioidnih učinkovin.**

### **Apliciranje zdravila s ciljno krmiljeno infuzijo (s tehniko TCI)**

#### **Uvajanje in vzdrževanje anestezije:**

Pri uvajanju in vzdrževanju anestezije pri ventiliranih odraslih bolnikih je treba s TCI aplicirano zdravilo Remifentanil Mylan uporabljati v povezavi z intravenskim ali inhalacijskim hipnotikom (glejte preglednico v poglavju Anestezija pri kirurških posegih na srcu).

V povezavi s temi zdravili je večinoma mogoče doseči zadostno analgezijo za kirurški poseg na srcu s ciljno koncentracijo remifentanila v zgornjem delu razpona koncentracij pri splošnih kirurških posegih. V kliničnih študijah so po titraciji koncentracije remifentanila glede na odziv posameznega bolnika uporabljali koncentracije v krvi do 20 ng/ml.

Pri uporabi zgoraj priporočenih odmerkov remifentanil bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije, zato je treba izofluran in propofol odmerjati po zgornjih priporočilih, da bi se izognili izrazitejšim hemodinamskim učinkom, kot sta hipotenzija in bradikardija (glejte preglednico in odstavek Sočasna uporaba drugih zdravil v poglavju Anestezija pri kirurških posegih na srcu).

Za podatke o koncentracijah remifentanila v krvi pri ročnem upravljanju infuzije glejte preglednico 6.

#### **Navodila za prekinitev/nadaljevanje uporabe v neposrednem pooperativnem obdobju:**

Ob koncu kirurškega posega, ko se prekine infundiranje s TCI ali zniža ciljna koncentracija se spontano dihanje z veliko verjetnostjo vzpostavi pri izračunanih koncentracijah remifentanila v krvi v območju od 1 do 2 ng/ml.

Tako kot pri ročnem upravljanju infuzije je treba vzpostaviti pooperativno analgezijo z dolgodelujočimi analgetiki še pred zaključkom kirurškega posega (glejte smernice za prekinitev pod naslovom Odmerjanje z ročnim upravljanjem infuzije v poglavju Anestezija pri kirurških posegih na srcu).

Za zagotavljanje pooperativne analgezije apliciranje zdravila Remifentanil Mylan s TCI ni priporočeno saj o taki uporabi ni dovolj podatkov.

### **Uporaba na oddelku za intenzivno nego**

Zdravilo Remifentanil Mylan se lahko uporablja za zagotavljanje analgezije na oddelku za intenzivno nego pri mehansko ventiliranih bolnikih, starih 18 let in več. Sedativi se dodajajo skladno s smernicami.

V dobro kontroliranih kliničnih študijah so proučevali učinkovitost in varnost remifentanila pri mehansko ventiliranih bolnikih v enotah intenzivne nege, pri čemer so zdravilo uporabljali do 3 dni (glejte poglavje Bolniki z okvaro ledvic na oddelku za intenzivno nego in poglavje 5.2). Zato uporabe zdravila Remifentanil Mylan za obdobje, daljše od 3 dni, ne priporočamo.

Apliciranja zdravila Remifentanil Mylan s TCI bolnikom na oddelku za intenzivno nego niso proučevali, zato taka uporaba zdravila Remifentanil Mylan pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pri odraslih je priporočen začetni pretok infuzije zdravila Remifentanil Mylan od 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) do 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Za doseg želene stopnje analgezije je treba pretok infuzije titrirati v korakih po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h). Interval med posameznimi prilagoditvami odmerka mora biti najmanj 5 minut. Redno je treba ocenjevati stanje bolnika in ustrezno prilagajati pretok infuzije zdravila Remifentanil Mylan.

Če je pretok infuzije že 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) in je potrebna sedacija, je priporočljivo uvesti ustrezen sedativ (glejte spodaj). Odmerek sedativa je treba titrirati za doseg želene ravni sedacije. Če je potrebna dodatna analgezija, je mogoče nadalje povečevati pretok infuzije zdravila Remifentanil Mylan v korakih po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h).

Naslednja preglednica povzema začetne infuzijske pretoke in običajni razpon odmerkov za zagotavljanje analgezije pri posameznih bolnikih:

**Smernice za odmerjanje zdravila Remifentanil Mylan na oddelku za intenzivno nego**

| NEPREKINJENA INFUZIJA   |                             |
|---|-----------------------------|
| $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) |                             |
| začetna hitrost pretoka   | razpon                      |
| 0,1(6) do 0,15 (9)  | 0,006 (0,36) do 0,74 (44,4) |

Uporaba bolusnih injekcij zdravila Remifentanil Mylan na oddelku za intenzivno nego ni priporočljiva.

Pri sočasni uporabi zdravila Remifentanil Mylan in sedativov je treba zmanjšati odmerke sedativov. Običajni začetni odmerki sedativov, v kolikor so potrebni, so navedeni spodaj.

**Priporočeni začetni odmerki sedativov, če so potrebni:**

| sedativ   | bolus (mg/kg) | infuzija (mg/kg/h) |
|-----------|---------------|--------------------|
| propofol  | do 0,5        | 0,5                |
| midazolam | do 0,03       | 0,03               |

Za omogočanje ustrezne ločene titracije posamičnega sedativa, se sedativov ne sme dajati v obliki mešanice.

**Dodatna analgezija pri kirurških posegih s povečano stopnjo stimulacije pri ventiliranih bolnikih:**

Pri umetno ventiliranih bolnikih v stimulacijskih posegih in/ali bolečih posegih, kot so endotrahealna intubacija, prevezovanje ran in fizioterapija, je lahko potrebno povečati hitrost infuzijskega pretoka zdravila Remifentanil Mylan.

Priporoča se vzdrževanje infuzijskega pretoka zdravila Remifentanil Mylan  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ( $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) najmanj v trajanju 5 minut pred pričetkom stimulacijskega posega. V pričakovanju povečane potrebe po analgeziji ali kot odgovor nanjo, se lahko nadaljnje prilagajanje odmerka izvaja na vsakih 2 do 5 minut v stopnjah po 25 % do 50 %. Za zagotavljanje dodatne anestezije pri stimulacijskih posegih, je bila povprečna hitrost infuzijskega pretoka  $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ( $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) in maksimalna hitrost  $0,74 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ( $45 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ).

**Vzpostavitev alternativne analgezije pred prekinitvijo dajanja zdravila Remifentanil Mylan:**

Ker zdravilo Remifentanil Mylan zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ne zasledimo več opioidnega učinka, ne glede na predhodno trajanje infuzije.

Po dajanju zdravila Remifentanil Mylan je treba računati z možnostjo tolerance in hiperanalgezije. Zato je treba bolnikom dati druge analgetike in sedative še pred prenehanjem dajanja zdravila Remifentanil Mylan, da bi preprečili hiperanalgezijo in z njo povezane hemodinamske spremembe.

Ta zdravila morajo bolniki dobiti dovolj zgodaj, da se lahko razvije njihov terapevtski učinek. Možna sredstva za analgezijo so dolgo delujoči peroralni, intravenski in lokalni analgetiki, ki jih daje medicinska sestra ali jih bolnik uporablja sam. Po zmanjšanju infuzije zdravila Remifentanil Mylan je treba način dajanja teh zdravil vedno prilagoditi potrebam posameznega bolnika. Priporočljivo je, da se zdravilo(a), odmerek in čas dajanja izbere že pred prekinitvijo dajanja zdravila Remifentanil Mylan.

Pri dolgotrajnem dajanju  $\mu$ -opioidnih agonistov obstaja sčasoma možnost razvoja tolerance.

**Smernice za odstranjevanje tubusa in prekinitve dajanja zdravila Remifentanil Mylan:**

Za zagotavljanje nemotenega okrevanja po dajanju zdravila Remifentanil Mylan se priporoča titracija hitrosti pretoka infuzije zdravila Remifentanil Mylan v korakih po  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ( $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) v obdobju do 1 ure pred odstranitvijo tubusa.

Po odstranitvi tubusa je treba pretok infuzije zmanjševati v korakih po 25 % v najmanj 10-minutnih intervalih vse do zaključka infuzije. Med odklapljanjem z ventilatorja se ne sme povečevati hitrosti infuzije zdravila Remifentanil Mylan, sme se jo samo zmanjševati in po potrebi uvesti dodatni alternativni analgetik.

Po končanem dajanju zdravila Remifentanil Mylan je treba intravensko kanilo očistiti ali odstraniti, da se prepreči poznejši nenamerni vnos.

**Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi druga opioidna učinkovina, je treba bolnika skrbno nadzorovati in pretehtati koristi ustrezne analgezije glede na potencialno tveganje za pojav depresije dihanja zaradi opioidne učinkovine.**



**Pediatrični bolniki na oddelku za intenzivno nego**

Na oddelku intenzivne nege pri bolnikih, starih manj kot 18 let, se uporaba remifentanila ne priporoča, saj podatkov o uporabi pri tej skupini bolnikov ni.

**Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic na oddelku za intenzivno nego**

Pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno s tistimi ki so vključeni v nadomestno zdravljenje ledvic, ni potrebno prilagajanje zgoraj navedenih priporočljivih odmerkov, čeprav imajo bolniki z okvaro ledvic zmanjšan očistek karboksilne kisline, ki je presnovek remifentanila. (glejte poglavje 5.2).

**Posebne skupine bolnikov****Starejši (stari več kot 65 let)****Splošna anestezija:**

Prvi začetni odmerek remifentanila pri bolnikih po 65. letu starosti naj znaša polovico tistega, ki ga priporočajo za odrasle, nato pa je odmerjanje treba titrirati glede na potrebe posameznega bolnika, saj so pri tej skupini bolnikov opazili povečano občutljivost na farmakološke učinke remifentanila. Prilagajanje odmerka velja za vse faze anestezije, vključno z uvajanjem in vzdrževanjem anestezije ter z neposredno pooperativno analgezijo.

Pri dajanju zdravila Remifentanil Mylan s TCI pri tej skupini naj bo zaradi povečane občutljivosti starejših bolnikov na zdravilo Remifentanil Mylan začetna ciljna koncentracija od 1,5 do 4 ng/ml z nadaljnjo titracijo do odziva.

**Anestezija pri kirurških posegih na srcu:**

Začetno zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje Anestezija pri kirurških posegih na srcu).

**Intenzivna nega:**

Začetno zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje Uporaba na oddelku za intenzivno nego).

**Bolniki s prekomerno telesno maso**

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso je treba pri ročno kontrolirani infuziji odmerek zdravila Remifentanil Mylan znižati in prilagoditi na idealno telesno maso, saj je bilo ugotovljeno, da sta očistek in volumen porazdelitve remifentanila bolj sorazmerna z idealno kot z dejansko telesno maso.

Na podlagi izračuna mršave telesne mase (LBM), ki je vključena v model Minto, pri ženskah z indeksom telesne mase ( $BMI = \text{body mass index}$ ) nad  $35 \text{ kg/m}^2$  in pri moških z BMI nad  $40 \text{ kg/m}^2$  pogosto pride do prenizke ocene LBM. Da bi se izognili odmerjanju premajhne količine zdravila pri teh bolnikih, je treba pri apliciranju remifentanila s tehniko TCI odmerek skrbno titrirati glede na odziv posameznega bolnika.

**Okvara ledvic**

Na podlagi do sedaj opravljenih študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z bolniki na oddelku za intenzivno nego, odmerkov ni potrebno prilagajati.

**Okvara jeter**

Rezultati študij z omejenim številom bolnikov z okvaro delovanja jeter ne utemeljujejo oblikovanja posebnih priporočil za odmerjanje. Treba pa je vedeti, da so lahko bolniki s hudo okvaro jeter nekoliko bolj dovzetni za depresivni učinek remifentanila na dihanje (glejte poglavje 4.4).

Te bolnike je treba skrbno nadzorovati in odmerek remifentanila prilagajati potrebam posameznega bolnika.

**Nevrokirurgija**

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

**Bolniki z ASA (American Society of Anaesthesiologists) III/IV****Splošna anestezija:**

Ker pri bolnikih z ASA III/IV pričakujemo izrazitejši hemodinamični učinek močnih opioidov, je pri uporabi zdravila Remifentanil Mylan pri tej populaciji potrebna previdnost.

Zato je priporočeno uporabiti nižji začetni odmerek in ga nato titrirati do učinka.

Pri pediatričnih bolnikih ni dovolj izkušenj, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje.

Pri apliciranju s tehniko TCI je treba pri bolnikih z ASA III ali IV začeti z nižjo začetno ciljno koncentracijo 1,5 do 4 ng/ml, nato pa ciljno koncentracijo titrirati do odziva.

#### Anestezija pri kirurških posegih na srcu:

Začetno zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje Anestezija pri kirurških posegih na srcu).

V spodnjih preglednicah so prikazane smernice za infuzijske pretoke zdravila Remifentanil Mylan pri ročnem upravljanju infuzije:

**Preglednica 1 Infuzijski pretoki zdravila Remifentanil Mylan za injiciranje (ml/kg/h)**

| dotok zdravila<br>( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) | infuzijski dotok (ml/kg/h) pri navedenih koncentracijah raztopine |  |  |  |
|--|---|--|--|--|
|  | 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$<br>1 mg/50 ml                          | 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$<br>1 mg/40 ml | 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$<br>1 mg/20 ml | 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$<br>10 mg/40 ml |
| 0,0125   | 0,038   | 0,03                                     | 0,015                                    | ni priporočeno                             |
| 0,025  | 0,075   | 0,06                                     | 0,03                                     | ni priporočeno                             |
| 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 2 Infuzijski pretok zdravila Remifentanil Mylan za injiciranje (ml/h) pri koncentraciji raztopine 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$**

| infuzijski pretok<br>( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) | telesna masa bolnika (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 3 Infuzijski pretok zdravila Remifentanil Mylan za injiciranje (ml/h) pri koncentraciji raztopine 25 µg/ml**

| infuzijski pretok<br>(µg/kg/min) | telesna masa bolnika (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 4 Infuzijski pretoki zdravila Remifentanil Mylan za injiciranje (ml/h) pri koncentraciji raztopine 50 µg/ml**

| infuzijski pretok<br>(µg/kg/min) | telesna masa bolnika (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 5 Infuzijski pretoki zdravila Remifentanil Mylan za injiciranje (ml/h) pri koncentraciji raztopine 250 µg/ml**

| infuzijski pretok<br>(µg/kg/min) | telesna masa bolnika (kg) |       |       |       |       |       |       |       |
|----------------------------------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                  | 30                        | 40    | 50    | 60    | 70    | 80    | 90    | 100   |
| 0,1                              | 0,72                      | 0,96  | 1,20  | 1,44  | 1,68  | 1,92  | 2,16  | 2,40  |
| 0,15                             | 1,08                      | 1,44  | 1,80  | 2,16  | 2,52  | 2,88  | 3,24  | 3,60  |
| 0,2                              | 1,44                      | 1,92  | 2,40  | 2,88  | 3,36  | 3,84  | 4,32  | 4,80  |
| 0,25                             | 1,80                      | 2,40  | 3,00  | 3,60  | 4,20  | 4,80  | 5,40  | 6,00  |
| 0,5                              | 3,60                      | 4,80  | 6,00  | 7,20  | 8,40  | 9,60  | 10,80 | 12,00 |
| 0,75                             | 5,40                      | 7,20  | 9,00  | 10,80 | 12,60 | 14,40 | 16,20 | 18,00 |
| 1,0                              | 7,20                      | 9,60  | 12,00 | 14,40 | 16,80 | 19,20 | 21,60 | 24,00 |
| 1,25                             | 9,00                      | 12,00 | 15,00 | 18,00 | 21,00 | 24,00 | 27,00 | 30,00 |
| 1,5                              | 10,80                     | 14,40 | 18,00 | 21,60 | 25,20 | 28,80 | 32,40 | 36,00 |
| 1,75                             | 12,60                     | 16,80 | 21,00 | 25,20 | 29,40 | 33,60 | 37,80 | 42,00 |
| 2,0                              | 14,40                     | 19,20 | 24,00 | 28,80 | 33,60 | 38,40 | 43,20 | 48,00 |

V spodnji preglednici so prikazane ekvivalentne koncentracije remifentanila v krvi v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi TCI za različne hitrosti infuzije pri ročnem upravljanju:

**Preglednica 6 Ocenjene koncentracije remifentanila v krvi v stanju dinamičnega ravnovesja (ng/ml) z uporabo farmakokinetičnega modela Minto (1997) pri 70 kg težkem in 170 cm visokem 40-letnem moškem bolniku za različne hitrosti ročno upravljane infuzije ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )**

| Infuzijski pretok<br>zdravila Remifentanil Mylan<br>( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) | koncentracija remifentanila v krvi<br>(ng/ml) |
|--|---|
| 0,05   | 1,3   |
| 0,10   | 2,6   |
| 0,25   | 6,3   |
| 0,40   | 10,4  |
| 0,50   | 12,6  |
| 1,0  | 25,2  |
| 2,0  | 50,5  |

### 4.3 Kontraindikacije

Zaradi vsebnosti glicina v dani formulaciji je zdravilo Remifentanil Mylan kontraindicirano za epiduralno in intratekalno uporabo (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Remifentanil Mylan je kontraindicirana pri bolnikih s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino, na druge analoge fentanila ali na katerokoli pomožno snov.

Zdravilo Remifentanil Mylan je kontraindicirano uporabljati kot edino zdravilo za uvajanje anestezije.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

**Zdravilo Remifentanil Mylan smejo uporabljati le v ustanovah, kjer so popolnoma opremljeni z opremo za nadzor in podporo dihanja in delovanja srčnožilnega sistema, in to le osebe, ki so posebej usposobljene za dajanje anestetikov in znajo prepoznati pričakovane neželene učinke močnih opioidov ter ob njihovem pojavu ustrezno ukrepati, vključno z oživljanjem (CPR). Tako usposabljanje mora vključevati tudi vzpostavitev in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti in umetno ventiliranje pljuč. Uporaba zdravila Remifentanil Mylan pri mehansko ventiliranih bolnikih, ki se zdravijo na oddelku za intenzivno nego, ni priporočljiva za obdobje daljše od 3 dni.**

#### Hitro prenehanje delovanja/prehod na drugo vrsto analgezije

Ker zdravilo Remifentanil Mylan zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ne zasledimo več opioidnega učinka.

Pri bolnikih, ki so imeli operativni poseg, po katerem je pričakovan pojav pooperativne bolečine, moramo uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja zdravila Remifentanil Mylan. Pri uporabi v enoti intenzivne nege je treba upoštevati možnost tolerance, hiperalgezije in pridruženih hemodinamskih sprememb.

Preden se dajanje zdravila Remifentanil Mylan prekine, morajo bolniki prejeti alternativna zdravila z analgetičnim in sedativnim učinkom. Potrebno je zagotoviti dovolj časa da se doseže terapevtski učinek dolgo delujočih analgetikov. Izbiro zdravil(a), odmerka in čas aplikacije je treba načrtovati vnaprej, ter jih individualno prilagoditi vrsti kirurškega posega ter pričakovani stopnji pooperativne nege bolnika. Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi drug opioidni analgetik, je treba pretehtati koristi ustrezne pooperativne analgezije glede na potencialno tveganje nastopa depresije dihanja zaradi teh zdravil.

#### Prekinitev zdravljenja

Do pooperativnih dogodkov, kot so drgetanje, agitacija, tahikardija in hipertenzija, ki so sicer pogosti pri prebujanju iz splošne anestezije, lahko po prekinitvi infundiranja zdravila Remifentanil Mylan pride bolj zgodaj.

V redkih primerih je po nenadni prekinitvi uporabe remifentanila, zlasti po dolgotrajnem, več kot 3-dnevnem dajanju, prišlo do simptomov, ki so vključevali tahikardijo, hipertenzijo in agitacijo. V opisanih primerih je koristila ponovna uvedba in nato postopno zmanjševanje infundiranja zdravila. Pri mehansko ventiliranih bolnikih v enoti intenzivne nege remifentanila ni priporočljivo uporabljati več kot 3 dni.

### **Mišična otrplost - preprečevanje in zdravljenje**

Pri priporočenih odmerkih lahko pride do mišične okorelosti, ki je včasih huda. Kot pri drugih opioidih je pojavnost mišične otrplosti odvisna od odmerka in hitrosti apliciranja. Zato injiciranje počasne bolusne injekcije ne sme trajati manj kot 30 sekund.

Mišično otrplost, ki jo povzroči remifentanil, moramo zdraviti glede na klinično stanje bolnika. Prekomerno mišično rigidnost, ki bi se pojavila ob indukciji anestezije, moramo zdraviti z nevro-muskularnimi blokatorji in/ali dodatnimi hipnotiki. Mišično otrplost, povezano z uporabo remifentanila kot analgetika, lahko zdravimo z ukinitvijo ali zmanjšanjem dovajanja remifentanila. Mišična otrplost popusti v nekaj minutah po ukinitvi infuzije remifentanila. Alternativno lahko uporabimo opioidni antagonist, vendar pa lahko zaradi tega pride do spremenjenega ali oslabiljenega analgetičnega učinka remifentanila.

### **Depresija dihanja - preprečevanje in zdravljenje**

Kot pri vseh močnih opioidih je popolna analgezija povezana z opazno depresijo dihanja. Obstajajo poročila o bolnikih, pri katerih je prišlo do zakasnele depresije dihanja 20-30 minut po prekinitvi infundiranja remifentanila. Zato smejo remifentanil uporabljati le v ustanovah, kjer so popolnoma opremljeni za spremljanje in zdravljenje depresije dihanja. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih z moteno dihalno funkcijo. Pojav depresije dihanja zahteva ustrezno ukrepanje, vključno z zmanjšanjem infuzijskega pretoka za 50 % ali začasno ukinitvijo infuzije. V nasprotju z drugimi analogi fentanila, remifentanil tudi po dolgotrajnejši uporabi ne povzroča ponavljajočih se depresij dihanja. Ker lahko na okrevanje v pooperativnem obdobju vplivajo mnogi dejavniki, je pomembno zagotoviti, da je bolnik pred odpustom iz prebujevalnice popolnoma prebujen in da spontano diha.

### **Učinki na srce in ožilje**

Tveganje srčno-žilnih učinkov, kot sta hipotenzija in bradikardija, ki redko lahko povzročijo asistolijo/zastoj srca (glejte poglavji 4.5 in 4.8), je mogoče zmanjšati s počasnejšim infundiranjem zdravila Remifentanil Mylan, z znižanjem odmerka sočasno uporabljenih anestetikov ali z uporabo intravenskih tekočin, vazopresornih ali antiholinergičnih zdravil, kot je primerno.

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

### **Nenamerno dajanje**

V mrtvem prostoru intravenskega dovoda in/ali kanile lahko ostane še zadostna količina zdravila Remifentanil Mylan, da pri spiranju z intravensko raztopino ali drugimi zdravili povzroči depresijo dihanja, apnejo in/ali mišično otrplost. Temu se je mogoče izogniti z dajanjem zdravila Remifentanil Mylan z intravenskim dovodom s hitrim pretokom ali z namenskim intravenskim dovodom, ki ga je po koncu infundiranja zdravila Remifentanil Mylan treba odstraniti.

### **Nedonošenčki/dojenčki**

Na voljo je omejeno število podatkov o uporabi pri nedonošenčkih/dojenčkih, starih manj kot 1 leto (glejte poglavji 4.2 – Nedonošenčki/dojenčki (stari manj kot eno leto) in 5.1).

### **Zloraba zdravila**

Kot drugi opioidi lahko tudi remifentanil povzroči odvisnost.

### **Športniki**

Zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino, zaradi katere so lahko rezultati doping testiranja pozitivni.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Remifentanil se ne presnavlja s plazemsko holinesterazo, zato medsebojnega delovanja z zdravili, ki jih presnavlja ta encim, ni pričakovati.

Kot drugi opiodi tudi remifentanil, dan bodisi z ročnim upravljanjem ali s TCI, znižuje odmerke inhalacijskih ali intravenskih anestetikov in benzodiazepinov, ki so potrebni za anestezijo (glejte poglavje 4.2). Če odmerkov sočasno danih depresorjev centralnega živčnega sistema (CNS = 'central nervous system') ne bi znižali, bi se pri bolnikih povečala pojavnost neželenih učinkov, povezanih s temi zdravili. Informacije o medsebojnem delovanju z drugimi opiodi v povezavi z anestezijo so zelo omejene.

Kardiovaskularni učinki zdravila Remifentanil Mylan (hipotenzija in bradikardija – glejte poglavji 4.4 in 4.8) so lahko še bolj izraženi pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zaviralno delujejo na srce, kot so antagonist adrenergičnih receptorjev beta in blokatorji kalcijevih kanalčkov.

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

Ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah niso izvajali.

V klinični študiji pri ljudeh je bila koncentracija remifentanila v plodovi krvi približno 50 % koncentracije v materini krvi. Pri plodu je bilo razmerje med koncentracijama remifentanila v arterijah in venah približno 30 %, kar kaže, da se remifentanil pri novorojenčku presnavlja.

Zdravilo Remifentanil Mylan je primerno uporabljati med nosečnostjo samo v primeru, da pričakovana korist upravičuje morebitno tveganje za plod.

Ni znano, ali se remifentanil izloča v materino mleko. Ker pa se v materino mleko izločajo analogi fentanila in ker so v mleku podgan, ki so prejele odmerek remifentanila, našli remifentanilu sorodne snovi, je treba doječim materam svetovati, naj po prejemu remifentanila prekinijo dojenje za 24 ur.

#### Rojevanje in porod

Podatkov, na podlagi katerih bi lahko priporočili uporabo remifentanila med porodom in carskim rezom, ni dovolj. Znano je, da remifentanil prehaja placentarno bariero in da analogi fentanila lahko pri otroku povzročijo depresijo dihanja.

Rezultati študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja so povzeti v poglavju 5.3.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Po anesteziji z remifentanilom bolnik ne sme voziti motornih vozil ali upravljati s stroji. Zdravnik določi, kdaj se te dejavnosti lahko začnejo. Priporočljivo je, da ima bolnik ob odpustu iz bolnišnice spremstvo in da se izogiba pitju alkoholnih pijač.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z remifentanilom, so neposredno povezani s farmakologijo  $\mu$ -opioidnih agonistov. Ti neželeni dogodki izzvenijo v nekaj minutah po prekinitvi ali zmanjšanju hitrosti dajanja remifentanila.

Spodaj navedene pogostnosti so opredeljene kot: 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  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

##### Bolezni imunskega sistema

redki:

O alergijskih reakcijah vključno z anafilakso so poročali pri bolnikih, ki so skupaj z remifentanilom prejemali enega ali več anestetikov.

##### Bolezni živčevja

zelo pogosti:

otrplost skeletnih mišic

redki:

sedacija (med prebujanjem iz splošne anestezije)

##### Srčne bolezni

pogosti:

bradikardija

redki: O asistoliji/zastoju srca, običajno s predhodno bradikardijo, so poročali pri bolnikih, ki so prejemali remifentanil v povezavi 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 drhtenje  
občasni: pooperativne bolečine

**Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Tako kot pri vseh močnih opioidnih analgetikih se tudi pri remifentanilu preveliko odmerjanje odraža v podaljšanju njegovih farmakološko predvidljivih učinkov.

Zaradi izredno kratkotrajnega delovanja zdravila Remifentanil Mylan je možnost nastopa škodljivih učinkov zaradi prevelikega odmerjanja omejena na čas neposredno po vnosu zdravila. Odziv na prekinitev vnosa zdravila je hiter, stanje se v 10 minutah povrne na prvotno raven.

V primeru prevelikega odmerjanja oziroma suma nanj izvajajte naslednje ukrepe: prekinite dajanje zdravila Remifentanil Mylan, vzdržujte prehodnost dihalnih poti, začnite z mehanskim ali nadzorovanim predihavanjem s kisikom in vzdržujte ustrezno delovanje srčnožilnega sistema. Če je depresija dihanja povezana z mišično rigidnostjo, bo morda potrebno dodajanje blokatorja živčnomišičnega prenosa, kar bo olajšalo izvajanje asistiranega ali nadzorovanega predihavanja.

Za zdravljenje hipotenzije je lahko koristno dajanje intravenskih tekočin in vazopresivnega sredstva ter izvajanje drugih podpornih ukrepov.

V primeru hude depresije dihanja in mišične rigidnosti je koristno kot specifični antidot intravensko aplicirati enega od opioidnih antagonistov, kot je nalokson. Depresija dihanja po prekomernem odmerjanju zdravila Remifentanil Mylan skorajda ne more trajati dlje od delovanja opioidnega antagonistu.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidni anestetiki, oznaka ATC: N01A H06.

Remifentanil je selektivni  $\mu$ -opioidni agonist s hitrim začetkom delovanja in zelo kratkotrajnim učinkom. Učinku remifentanila na  $\mu$ -opioidnih receptorjih nasprotujejo narkotični antagonisti, kot je nalokson.

Testi za ugotavljanje histamina pri bolnikih in zdravih prostovoljcih niso pokazali zvišanih vrednosti histamina po aplikaciji do 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  remifentanila v bolusu.

Nedonošenčki/dojenčki (stari manj kot eno leto):

V randomizirani (remifentanil : halotan v razmerju 2 : 1), odprti, paralelni multicentrični študiji pri 60 mlajših dojenčkih in nedonošenčkih, starih  $\leq 8$  tednov (povprečje 5.5 tedna) z ASA fizikalnim statusom I/II, po piloromiotomiji, so primerjali učinkovitost in varnost remifentanila (apliciranega v začetnem odmerku 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  v obliki neprekinjene infuzije in, če je bilo potrebno v dodatnih odmerkih ali s spremenjeno hitrostjo infuzije) s halotanom (apliciranim v 0,4 % in z dodatnim povečanjem, kadar je bilo potrebno). Vzdrževanje anestezije je bilo deseženo z odmerjanjem 70 % dušikovega oksida ( $\text{N}_2\text{O}$ ) in 30 % kisika. Časi okrevanja so bili v remifentanilni skupini boljši od halotanske skupine (ne signifikantno). Uporaba pri totalni intravenski anesteziji (TIVA) – v treh randomiziranih, odprtih študijah pri pediatričnih operacijah, so pri otrocih, starih od 6 mesecev do 16 let primerjali TIVA z remifentanilom z inhalacijsko anestezijo. Rezultati so zbrani v spodnji tabeli.

| Operacija                                      | Starost (leta), (N) | Pogoji raziskave (vzdrževanje)  | Ekstubiranje (min)   |
|--|---------------------|---|--|
| Operacija spodnjega abdomna/urološka operacija | 0,5 – 16 (120)      | TIVA: propofol (5 – 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ ) + 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)<br>( $p < 0.05$ )                                       |
| ORL operacija                                  | 4 – 11 (50)         | TIVA: propofol (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ ) + remifentanil (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )                   | 11 (3,7)   |
|  |                     | Inhalacijska anestezija: desfluran (1.3 MAC) in zmes $\text{N}_2\text{O}$   | 9.4 (2.9)<br>nesignifikantno                                       |
| Splošna ali ORL operacija                      | 2 – 12 (153)        | TIVA: remifentanil (0.2 – 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) + propofol (100 – 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) | Primerljivi ekstubacijski časi (glede na omejeno število podatkov) |
|  |                     | Inhalacijska anestezija: sevofluran (1 – 1.5 MAC) + zmes $\text{N}_2\text{O}$   |  |

Pri študiji operacij spodnjega abdomna/urološke operacije, ki je primerjala remifentanil/propofol z remifentanilom/sevofluranom, je bila pojavnost hipotenzije signifikantno pogostejša v skupini remifentanil/sevofluran, pojavnost bradikardije pa signifikantno pogostejša v skupini remifentanil/propofol. V raziskavi ORL operacij, ki je primerjala remifentanil/propofol z desfluranom/dušikovim oksidom, so opazili signifikantno povečan srčni utrip pri osebah, ki so prejele desfluran/dušikov oksid glede na remifentanil/propofol in glede na osnovne vrednosti.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti



Po apliciranju priporočenih odmerkov je učinkoviti razpolovni čas remifentanila 3 do 10 minut. Povprečni očistek remifentanila pri mladih zdravih odraslih osebah je 40 ml/min/kg, osrednji volumen porazdelitve je 100 ml/kg, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 350 ml/kg. Koncentracije remifentanila v krvi so v celotnem okviru priporočenega odmerjanja sorazmerne z danim odmerkom. Ob vsakem povečanju hitrosti infundiranja za 0,1 µg/kg/min se koncentracije remifentanila v krvi zviša za 2,5 ng/ml. Vezava remifentanila na plazemske beljakovine je približno 70 %.

### **Metabolizem**

Remifentanil je opioid, ki ga presnavljajo nespecifične esteraze v krvi in tkivih. Rezultat presnavljanja remifentanila je nastanek presnovka karboksilne kisline, ki ima pri psih 4.600-krat manjšo učinkovitost od remifentanila. Študije na ljudeh kažejo, da vse farmakološke učinke povzroča matična spojina. Aktivnost presnovka torej ni klinično pomembna. Razpolovna doba tega presnovka pri zdravih odraslih je 2 uri. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se 95 % primarnega presnovka remifentanila izloči preko ledvic v približno 7 do 10 urah. Holinesteraza v plazmi ne presnavlja remifentanila.

### **Anestezija pri kirurškem posegu na srcu**

Pri hipotermičnem (28 °C) kardiopulmonalnem posegu premostitve, je očistek remifentanila zmanjšan za približno 20 %. Znižanje telesne temperature zmanjša očistek izločanja za 3 % na stopinjo Celzija.

### **Okvara ledvic**

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

Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic, tudi pri tistih, ki na oddelku intenzivne nege prejemajo zdravilo do 3 dni, farmakokinetika remifentanila ni bistveno spremenjena.

Očistek presnovka karboksilne kisline je pri bolnikih z okvaro ledvic zmanjšan. Pri bolnikih z anurijo je razpolovni čas izločanja presnovka karboksilne kisline podaljšan do 30 ur. Pri bolnikih v enoti intenzivne nege z zmerno/hudo okvaro ledvic je pričakovati, da koncentracija presnovka karboksilne kisline doseže približno 100-kratno koncentracijo remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja. Razpoložljivi klinični podatki kažejo, da kopičenje presnovka pri teh bolnikih ne povzroča klinično pomembnih učinkov na µ-opioidne receptorje tudi po dajanju infuzije remifentanila do 3 dni. O varnosti in farmakokinetičnih lastnostih presnovka po infundiranju zdravila Remifentanil Mylan več kot 3 dni ni razpoložljivih podatkov.

Ni dokazov, da se remifentanil izloča med nadomestnim zdravljenjem ledvic.

Pri hemodializi se izloči najmanj 30 % presnovka karboksilne kisline.

### **Okvara jeter**

Farmakokinetika remifentanila se pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ki čakajo na presaditev jeter, ali med samo nehepatično fazo posega presaditve ne spremeni. Bolniki s hudo okvaro jeter so lahko nekoliko bolj dovzetni za depresivni učinek remifentanila na dihanje. Take bolnike je treba skrbno nadzorovati in odmere remifentanila prilagajati potrebam posameznega bolnika.

### **Pediatrični bolniki**

Pri otrocih sta povprečni očistek remifentanila in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja povečana in se do 17. leta starosti zmanjšata na vrednosti pri mladostnikih. Pri novorojenčkih sta vrednosti teh dveh parametrov približno dvakrat višji kot pri mladostnikih. Razpolovni čas izločanja remifentanila pri novorojenčkih se ne razlikuje bistveno od tistega pri mladostnikih. Spreminjanje analgetičnega učinka s spreminjanem hitrosti infundiranja remifentanila je hitro in podobno tistemu pri mladostnikih. Po korekciji zaradi razlik v telesni masi je farmakokinetika presnovka karboksilne kisline pri otrocih, starih od 2 do 11 let, in pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, podobna kot pri odraslih.

### **Starejši**

V primerjavi z mladimi bolniki je pri starejših (> 65 let) očistek remifentanila nekoliko zmanjšan. Farmakodinamična aktivnost remifentanila se s starostjo povečuje. Pri starejših bolnikih je koncentracija EC<sub>50</sub> remifentanila za formacijo delta valov na elektroencefalogramu (EEG) za 50 % nižja kot pri mladih bolnikih, zato je treba začetni odmerek remifentanila pri starejših bolnikih znižati za 50 % in nato odmerek skrbno prilagajati potrebam posameznega bolnika.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Remifentanil je tako kot nekateri drugi analogi fentanila povzročil podaljšanje trajanja akcijskega potenciala (ADP) v izoliranih pasjih Purkinjejevih vlaknih.

Pri koncentraciji 0,1 mikromola (38 ng/ml) ni bilo nobenega učinka. Učinke so opazili pri koncentraciji 1 mikromola (377 ng/ml), statistično značilnost pa so dosegli pri koncentraciji 10 mikromolov (3770 ng/ml). Navedeni koncentraciji sta 12-krat in 119-krat višji od najbolj verjetnih prostih koncentracij (oziroma 3-krat in 36-krat višji od najbolj verjetnih koncentracij v polni krvi) po odmerjanju najvišjega priporočenega odmerka.

#### Akutna toksičnost

Pri miših, podganah in psih, ki niso bili ventilirani, so po enkratnem velikem odmerku remifentanila v obliki bolusa opazili pričakovane znake  $\mu$ -opioidne intoksikacije. V teh študijah je primerek najobčutljivejše vrste, podganji samec, preživel po odmerku 5 mg/kg. Pri psih so s hipoksijo povzročene možganske mikrokrvavitve izzvenele v 14 dneh po zaključku odmerjanja.

#### Toksičnost po večkratnih odmerkih

Bolusni odmerki remifentanila so pri podganah in psih, ki niso bili ventilirani, povzročili pri vseh skupinah odmerkov depresijo dihanja, pri psih pa še reverzibilne mikrokrvavitve v možganih. Nadaljne raziskave so pokazale, da so mikrokrvavitve posledica hipoksije in niso specifične za remifentanil. V študijah z infundiranjem na psih in podganah, ki niso bili ventilirani, niso opazili možganskih mikrokrvavitev, ker so v teh študijah uporabljali odmerke, ki ne povzročajo hude depresije dihanja.

Na podlagi predkliničnih študij je mogoče sklepati, da so depresija dihanja in njene posledice najbolj verjetni vzrok potencialno resnih neželenih dogodkov pri ljudeh.

Intratekalna aplikacija samo glicinskega pripravka (brez remifentanila) je pri psih povzročila vznemirjenost, bolečine, disfunkcijo zadnjih okončin ter izgubo koordinacije. Te učinke pripisujejo ekspicijentu, ki vsebuje glicin. Zaradi boljše puferske sposobnosti krvi, hitrejšega redčenja in nizke koncentracije glicina v zdravilu Remifentanil Mylan ti podatki niso klinično pomembni za intravensko uporabo zdravila Remifentanil Mylan.

#### Študije toksičnega vpliva na razmnoževanje

Po vsakodnevnem injiciranju remifentanila najmanj 70 dni se je zmanjšala plodnost podganjih samcev. Višine odmerka brez škodljivega vpliva niso določili. Plodnost podganjih samic ni bila prizadeta. Pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov. Dajanje remifentanila podganam v poznem obdobju gestacije in v obdobju laktacije ni bistveno vplivalo na preživetje, razvoj ali reproduktivne sposobnosti generacije F<sub>1</sub>.

#### Prehajanje placentalne bariere in izločanje v mleko

Rezultati študij prehajanja placentarne bariere na podganah in kuncih so pokazali, da so mladiči v času rasti in razvoja izpostavljeni remifentanilu in/ali njegovim presnovkom. Remifentanilu sorodne snovi se izločajo v mleko doječih podgan. V klinični študiji pri ljudeh je koncentracija remifentanila v plodovi krvi dosegala približno 50 % koncentracije v materini krvi. Pri plodu je bilo razmerje med koncentracijama remifentanila v arterijah in venah približno 30 %, kar kaže, da se remifentanil pri novorojenčku presnavlja.

#### Genotoksičnost

V seriji *in vivo* ter *in vitro* preizkusov genotoksičnosti remifentanil ni dal pozitivnih rezultatov, razen pri *in vitro* testu na limfomu miši, kjer je bil pozitiven rezultat z metabolično aktivacijo. Ker rezultatov testa na limfomu miši ni bilo mogoče potrditi z nadaljnimi *in vitro* ter *in vivo* testi, velja, da zdravljenje z remifentanilom za bolnike ne predstavlja nevarnosti za genotoksično delovanje.

#### Karcinogenost

Dolgoročnih študij karcinogenosti niso opravili.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

## 6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin

37 % klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

## 6.2 Inkompatibilnosti

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

Zdravila ne smemo primešati raztopini Ringerjevega laktata za injiciranje ali raztopini Ringerjevega laktata in glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje.

Zdravila Remifentanil Mylan ne smemo primešati propofolu v isto intravensko raztopino.

Dajanje zdravila Remifentanil Mylan v isti intravenski infuziji skupaj s krvjo/serumom/plazmo ni priporočljivo, saj bi nespecifične esteraze v krvnih pripravkih lahko povzročile hidrolizo remifentanila v neaktivni metabolit.

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

## 6.3 Rok uporabnosti

1 mg – 18 mesecev

5 mg – 3 leta

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine je bila dokazana za 24 ur pri 25 °C.

Kemijska in fizikalna stabilnost razredčene raztopine je bila dokazana za 4 ure pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila, pripravljene za uporabo, ne uporabimo takoj, je za čas shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik sam. Običajno naj ta čas ne bi bil daljši od 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/razredčitev izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega/razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3 ml viala (iz prozornega stekla tipa I) z 1 mg remifentanila, s klorobutilnim zamaškom in dvižno zaporko.

6 ml viala (iz prozornega stekla tipa I) s 5 mg remifentanila, s klorobutilnim zamaškom in dvižno zaporko.

Pakiranja po 1, 5, 10, 20, 25 in 50 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Remifentanil Mylan je treba pripraviti za intravensko uporabo z dodajanjem 1 ml [5 ml] topila, tako da ima rekonstituirana raztopina koncentracijo remifentanila 1 mg/ml.

Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna in praktično ne vsebuje delcev.

Po rekonstituciji je treba raztopino pregledati (če vsebnik to dopušča) glede morebitne vsebnosti delcev, razbarvanja ter preveriti, da vsebnik ni poškodovan. V primeru katere od navedenih nepravilnosti je treba raztopino zavreči. Rekonstituirana raztopina je namenjena le za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Zdravilo Remifentanil Mylan je za ročno upravljanje infundiranja primerno uporabiti samo po nadaljnem razredčenju do koncentracij 20 do 250 µg/ml (priporočeno razredčenje za odrasle je 50 µg/ml, pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 1 leto ali več, pa 20 do 25 µg/ml).

Zdravilo Remifentanil Mylan je za infundiranje s tehniko TCI primerno uporabiti samo po nadaljnem razredčenju (priporočeno razredčenje pri uporabi tehnike TCI je 20 do 50 µg/ml).

Izbira razredčenja je odvisna od tehničnih zmožnosti infuzijskega sistema in predvidenih potreb bolnika.

Za razredčenje je treba uporabiti eno od naslednjih intravenskih tekočin:

- voda za injicije,
- 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje,
- 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze in 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje,
- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje,
- 0,45 % (4,5 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje.

Po razredčenju je treba raztopino pregledati, če je bistra, brezbarvna in praktično ne vsebuje delcev ter preveriti, da vsebnik ni poškodovan. V primeru katere od navedenih nepravilnosti je treba raztopino zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Izkazalo se je, da je zdravilo Remifentanil Mylan pri dodajanju v že uveden intravenski kateter kompatibilno z naslednjimi infuzijskimi raztopinami:

- raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje,
- raztopina Ringerjevega laktata in glukoze 5 % (50 mg/ml) za injiciranje.

Izkazalo se je, da je zdravilo Remifentanil Mylan pri dodajanju v že uveden intravenski kateter kompatibilno s propofolom.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Mylan S.A.S  
117 allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

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

H/11/01332/001-012

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 15. 2. 2011

## **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. 4. 2016