

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1 IME ZDRAVILA

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

### 2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Remifentanil hameln 1 mg*

Ena viala vsebuje remifentaniljev klorid, kolikor ga ustreza 1 mg remifentanila.

*Remifentanil hameln 2 mg*

Ena viala vsebuje remifentaniljev klorid, kolikor ga ustreza 2 mg remifentanila.

*Remifentanil hameln 5 mg*

Ena viala vsebuje remifentaniljev klorid, kolikor ga ustreza 5 mg remifentanila.

Po rekonstituciji, opravljeni po navodilih, 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 1 mg remifentanila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3 FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje  
(prašek za koncentrat)

Čvrst, bel do skoraj bel ali rumenkast prašek.

### 4 KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Remifentanil hameln je indicirano kot analgetik za uporabo med indukcijo in/ali vzdrževanjem splošne anestezije.

Zdravilo Remifentanil hameln je indicirano za zagotavljanje analgezije pri mehansko ventiliranih bolnikih v intenzivni negi, starih 18 let ali več.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Remifentanil se sme uporabljati le v okoljih, kjer je na voljo vsa oprema za nadzor in podporo dihanja ter srčno-žilnega delovanja. Zdravilo smejo dajati le osebe, posebej usposobljene za uporabo anestetikov ter za prepoznavo in obvladovanje pričakovanih neželenih učinkov močnih opioidov, vključno z dihalno in srčno reanimacijo. Usposabljanje takšnih oseb mora vključevati vzpostavitev in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti in asistirano ventilacijo.

## Odmerjanje

### **4.2.1 Splošna anestezija**

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

#### 4.2.1.1 Odrasli

#### Ročno kontrolirano infundiranje (MCI – manually controlled infusion)

*Preglednica 1: Smernice za odmerjanje pri odraslih*

	<b>BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>)</b>	<b>STALNO INFUNDIRANJE REMIFENTANILA (<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math>)</b>	
		<b>Začetna hitrost</b>	<b>Razpon</b>
	<b>Indukcija anestezije</b>		
	1 (dajanje mora trajati vsaj 30 sekund)	0,5 do 1	-
<b>Sočasni anestetik</b>	<b>Vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih</b>		
dušikov(I) oksid (didušikov oksid; $\text{N}_2\text{O}$ ) (66 %)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
izofluran (začetni odmerek 0,5 MAC (minimum alveolar concentration))	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
propofol (začetni odmerek 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

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

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, potrebno za vzdrževanje anestezije. Zato je treba izofluran in propofol dajati po zgornjih priporočilih, da bi preprečili povečanje hemodinamskih učinkov remifentanila (hipotenzije in bradikardije).

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

#### *Indukcija anestezije*

Za indukcijo anestezije je treba remifentanil uporabiti skupaj s standardnim odmerkom hipnotika, npr. propofola, tiopentala ali izoflurana. Uporaba remifentanila po hipnotiku zmanjša pojavnost mišične togosti. Remifentanil je mogoče infundirati s hitrostjo od 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  do 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , z začetno bolusno injekcijo 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ali brez nje; injiciranje bolusa mora trajati vsaj 30 sekund. Bolusna injekcija ni potrebna, če je endotrahealna intubacija predvidena več kot 8 do 10 minut po začetku infundiranja remifentanila.

#### *Vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih*

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost infundiranja remifentanila zmanjšati glede na tehniko anestezije, kot navaja zgornja preglednica. Remifentanil začne delovati hitro, a deluje kratkotrajno. Zato je treba hitrost njegovega dajanja med anestezijo, v presledkih od 2 do 5 minut, povečevati po 25 % do 100 %, ali zmanjševati po 25 % do 50 %, tako da je dosežena zelena raven odziva  $\mu$ -opioidnih receptorjev. V odziv na blago anestezijo je mogoče na 2 do 5 minut injicirati dodatne bolusne injekcije.

#### *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, je verjetno, da bo prišlo do depresije dihanja. Zato je treba pozornost nameniti učinkom na dihanje; ti se lahko pojavijo v kombinaciji s togostjo mišic. Odmerek je treba zelo pazljivo prilagoditi bolnikovim potrebam; mogoče bo potrebna ventilacijska podpora. Za nadzor bolnikov, ki dobijo remifentanil, morajo biti na voljo ustrezno opremljeni prostori. Ti morajo biti nujno opremljeni z vsem, kar je potrebno za obvladovanje vseh stopenj depresije dihanja (na voljo mora biti oprema za intubiranje) in/ali mišične togosti (za več informacij glejte poglavje 4.4).

Priporočena začetna hitrost infundiranja za komplementarno analgezijo anesteziranih bolnikov, ki dihajo spontano, je 0,04  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  s titriranjem do učinka. Raziskani razpon odmerkov je od 0,025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  do 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Anesteziranim bolnikom, ki dihajo spontano, zdravila ni priporočljivo injicirati v obliki bolusnih injekcij.

#### *Sočasna 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 v anesteziji uporabljenih zdravil: izoflurana, tiopentala, propofola, midazolama in temazepama.

#### *Smernice za ukinitve dajanja v obdobju takoj po operaciji*

Remifentanil neha delovati zelo hitro in že 5 do 10 minut po ukinitvi uporabe ne bo več prisotnega rezidualnega opioidnega delovanja. Pri operacijah, po katerih je mogoče pričakovati bolečine, je treba bolnikom pred prenehanjem uporabe remifentanila dati druge analgetike. Zagotoviti je treba dovolj časa, da dlje delujoči analgetik doseže največji učinek. Izbira analgetika mora ustrezati bolnikovi operaciji in ravni pooperacijske oskrbe.

Če dlje delujoči analgetik pred koncem operacije ne doseže ustreznega učinka, je lahko za vzdrževanje analgezije v obdobju takoj po operaciji potrebno nadaljnje dajanje remifentanila, dokler dlje delujoči analgetik ne doseže največjega učinka.

Po priporočilih je treba bolnike po operaciji pozorno spremljati glede pojava bolečin, hipotenzije in bradikardije.

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

Bolnikom, ki dihajo spontano, je mogoče začetno hitrost infundiranja remifentanila zmanjšati na 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  in jo potem na 5 minut povečevati ali zmanjševati po 0,025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , da je doseženo ravnovesje med izrazitostjo analgezije in stopnjo depresije dihanja.

Bolnikom, ki dihajo spontano, v obdobju po operaciji za analgezijo ni priporočljivo dajati bolusnih odmerkov.

## Ciljno kontrolirano infundiranje (TCI – target-controlled infusion)

### *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 (glejte preglednico 1, zgoraj, za ročno kontrolirano infundiranje (MCI)). Skupaj s temi zdravili je mogoče ustrezno analgezijo za indukcijo anestezije in operacijo praviloma doseči s ciljnimi koncentracijami remifentanila v krvi v razponu od 3 ng/ml do 8 ng/ml. Odmerek remifentanila je treba titrirati glede na bolnikov odziv. Med kirurškimi posegi, ki povzročajo izrazito stimulacijo, bodo lahko potrebne ciljne koncentracije v krvi do 15 ng/ml.

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, potrebno za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je zato treba dajati po priporočilih, da bi preprečili povečanje hemodinamskih učinkov (hipotenzije in bradikardije) remifentanila (glejte preglednico 1 zgoraj za ročno kontrolirano infundiranje (MCI)).

Naslednja preglednica prikazuje koncentracije remifentanila v krvi pri uporabi ciljno kontroliranega infundiranja (TCI), ki so enakovredne tistim ob različnih hitrostih ročno kontroliranega infundiranja v stanju dinamičnega ravnovesja:

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

<b>Hitrost infundiranja remifentanila (mikrogrami/kg/min)</b>	<b>Koncentracija remifentanila v krvi (nanogrami/ml)</b>
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 (TCI) za anestezijo pri spontani ventilaciji, ker o tem ni dovolj podatkov.

### *Smernice za ukinitve/nadaljevanje uporabe v obdobju takoj po operaciji*

Na koncu operacije, ko se ciljno kontrolirano infundiranje (TCI) konča, ali se ciljna koncentracija zmanjša, se spontano dihanje po navadi spet pojavi pri izračunani koncentraciji remifentanila v razponu od 1 ng/ml do 2 ng/ml. Tako kot pri ročno kontroliranem infundiranju (MCI) je treba tudi v tem primeru analgezijo v obdobju po operaciji zagotoviti z dlje delujočimi analgetiki pred koncem operacije (glejte tudi *Smernice za ukinitve dajanja v obdobju takoj po operaciji* v poglavju Ročno kontrolirano infundiranje (MCI – manually controlled infusion), zgoraj).

Ciljno kontroliranega infundiranja (TCI) remifentanila ni priporočljivo uporabljati za pooperacijsko analgezijo, ker o tem ni dovolj podatkov.

#### 4.2.1.2 Pediatrični bolniki (stari od 1 do 12 let)

Čeprav je več študij nakazovalo možnost sočasne uporabe remifentanila in intravenskega anestetika, na primer propofola, razpoložljivi podatki ne zadoščajo za priporočila za odmerjanje. Ciljno kontroliranega infundiranja (TCI) remifentanila pri pediatričnih bolnikih niso raziskali, zato pri teh bolnikih ni priporočljivo.

##### *Vzdrževanje anestezije*

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

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

SOČASNI ANESTETIK*	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	STALNO INFUNDIRANJE REMIFENTANILA (µg/kg/min)	
		Začetna hitrost	Hitrost za vzdrževanje
halotan** (začetni odmerek 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 1,3
sevofluran (začetni odmerek 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 0,9
izofluran (začetni odmerek 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 do 0,9

\*Sočasna uporaba z dušikovim(I) oksidom/kisikom v razmerju 2:1.

\*\*Kjer je na trgu.

Če je remifentanil dan v obliki bolusne injekcije, mora injiciranje **trajati vsaj 30 sekund**. Če sočasno ni bil injiciran odmerek v obliki bolusa, se operacije ne sme začeti prej kot vsaj 5 minut po začetku infundiranja remifentanila.

V primeru izključne uporabe dušikovega(I) oksida (70 %) in remifentanila morajo biti hitrosti infundiranja za vzdrževanje anestezije med 0,4 µg/kg/m in 3 µg/kg/min. Podatki pridobljeni pri odraslih kažejo, da je lahko primeren začetni odmerek 0,4 µg/kg/min, vendar specifičnih študij ni. Pediatrične bolnike je treba nadzirati in odmerek titrirati glede na globino anestezije, primerno za operacijo.

##### *Sočasna zdravila*

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, potrebno za vzdrževanje anestezije. Izofluran, halotan in sevofluran je zato treba dajati po zgornjih priporočilih, da bi preprečili povečanje hemodinamskih učinkov (hipotenzije in bradikardije) remifentanila.

Ni prepričljivih podatkov, ki bi omogočali priporočila za odmerjanje med sočasno uporabo drugih hipnotikov skupaj z remifentanilom. Odmerek in trajanje sočasne uporabe benzodiazepinov in sorodnih zdravil je treba omejiti na najmanjši učinkoviti odmerek, zdravljenje pa mora biti čim krajše (glejte zgoraj ter poglavji 4.4 in 4.5).

##### *Smernice za vodenje bolnikov v obdobju takoj po operaciji / uvedba alternativne analgezije pred ukinitvijo dajanja remifentanila*

Remifentanil neha delovati zelo hitro in že 5 do 10 minut po ukinitvi uporabe ne bo več prisotnega rezidualnega delovanja. Pri operacijah, po katerih je mogoče pričakovati bolečine, morajo bolniki pred ukinitvijo uporabe remifentanila dobiti druge analgetike. Zagotoviti je treba dovolj časa, da dlje delujoči analgetik doseže terapevtski učinek. Izbiro zdravila/zdravil, odmerek in čas uporabe je treba načrtovati vnaprej in jih individualno prilagoditi, da ustrezajo bolnikovi operaciji in predvideni ravni pooperacijske oskrbe (glejte poglavje 4.4).

#### 4.2.1.3 Novorojenčki in dojenčki (mlajši od 1 leta)

Kljub nekaj podpornim kliničnim podatkom, je pri novorojenčkih in dojenčkih (mlajših od 1 leta; glejte poglavje 5.1) izkušenj z remifentanilom malo. Farmakokinetične značilnosti remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih (mlajših od 1 leta starosti) so po korekciji za razlike v telesni masi primerljive tistim pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Kljub temu uporaba remifentanila v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Uporaba za totalno intravensko anestezijo (TIVA - total intravenous anaesthesia): Pri dojenčkih je izkušenj z uporabo remifentanila za TIVA iz kliničnih preskušanj malo (glejte poglavje 5.1), vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati, ker ni dovolj kliničnih podatkov.

#### 4.2.1.4 Posebne skupine bolnikov

Za priporočila za odmerjanje v posebnih skupinah bolnikov (starejši bolniki in bolniki z debelostjo, bolniki z okvaro ledvic ali jeter, nevrokirurški bolniki in bolniki s stanjem kategorije III/IV po ASA (american society of anesthesiology classification)) glejte poglavje 4.2.4.

### **4.2.2 Anestezija pri kardiokirurških posegih**

#### Ročno kontrolirano infundiranje (MCI – manually controlled infusion)

Za priporočila za odmerjanje pri kardiokirurških bolnikih glejte preglednico 4, spodaj:

*Preglednica 4: Smernice za anestezijo pri kardiokirurških operacijah:*

INDIKACIJA	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	STALNO INFUNDIRANJE REMIFENTANILA (µg/kg/min)	
		Začetna hitrost	Tipične hitrosti infundiranja
<b>Indukcija anestezije</b>	ni priporočljivo	1	-
<b>Vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih</b>			
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
<b>Nadaljevanje pooperacijske analgezije, pred ekstubacijo</b>	ni priporočljivo	1	0 do 1

#### *Obdobje indukcije anestezije*

Po dajanju hipnotika za doseganje izgube zavesti je treba remifentanil infundirati z začetno hitrostjo 1 µg/kg/min. Kardiokirurškim bolnikom med indukcijo ni priporočljivo dajati remifentanila v obliki bolusnih injekcij. Bolnika se ne sme endotrahealno intubirati prej kot vsaj 5 minut po začetku infundiranja.

#### *Obdobje vzdrževanja anestezije*

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost infundiranja remifentanila titrirati glede na bolnikove potrebe. Po potrebi se lahko da dodatne bolusne odmerke. Srčni bolniki pri katerih obstaja veliko tveganje, npr. tisti pri katerih bo opravljena operacija na zaklopkah ali tisti, ki imajo oslabljeno delovanje levega prekata, smejo v obliki bolusnega odmerka dobiti največ 0,5 µg/kg.

Ta priporočila za odmerjanje veljajo tudi med hipotermičnim zunajtelesnim krvnim obtokom (CPB - cardiopulmonary bypass) (glejte poglavje 5.2).

### *Sočasna zdravila*

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, potrebno za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je zato treba dajati po zgornjih priporočilih, da bi preprečili povečanje hemodinamskih učinkov (hipotenzije in bradikardije) remifentanila.

Ni podatkov za priporočila za odmerjanje med sočasno uporabo drugih hipnotikov skupaj z remifentanilom (glejte zgoraj, poglavje: Ročno kontrolirano infundiranje (MCI), Sočasna zdravila).

### *Smernice za vodenje bolnikov po operaciji*

#### *Nadaljevanje pooperacijske analgezije z remifentanilom pred ekstubacijo*

Priporočljivo je, da bolnik med transportom v pooperacijsko nego remifentanil še naprej dobiva z enako hitrostjo kot na koncu operacije. Po prihodu v pooperacijsko nego je treba bolnikovo raven analgezije in sedacije pozorno spremljati, 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 ukinitvijo dajanja remifentanila*

Remifentanil neha delovati zelo hitro in že 5 do 10 minut po koncu uporabe ne bo več prisotnega rezidualnega opioidnega delovanja. Pred ukinitvijo dajanja remifentanila morajo bolniki dovolj časa prej dobiti druge analgetike in sedative, da se terapevtski učinki teh zdravil lahko razvijejo. Zato je izbiro zdravila/zdravil, odmerek in čas uporabe priporočljivo načrtovati pred odklapanjem bolnika z ventilatorja.

#### *Smernice za ukinitve dajanja remifentanila*

Zaradi zelo hitrega prenehanja delovanja remifentanila so bili pri kardioloških bolnikih tik po ukinitvi dajanja remifentanila opisani hipertenzija, drgetanje in bolečina (glejte poglavje 4.8). Da bi tveganje za pojav teh neželenih učinkov čim bolj zmanjšali, je treba pred ukinitvijo infundiranja remifentanila uvesti drugo ustrezno analgezijo (kot je opisano zgoraj). Hitrost infundiranja je treba zmanjševati po 25 % v najmanj 10-minutnih presledkih, do ukinitve 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 zdraviti z drugimi zdravili, kot je ustrezno.

**Če so v okviru sheme za prehod na drugo analgezijo uporabljeni drugi opioidi, je treba bolnika skrbno nadzirati. Koristi ustrezne pooperacijske analgezije je treba vedno pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem za depresijo dihanja zaradi teh zdravil.**

### Ciljno kontrolirano infundiranje (TCI – target-controlled infusion)

#### *Indukcija in vzdrževanje anestezije*

Med indukcijo in vzdrževanjem anestezije pri ventiliranih odraslih bolnikih je treba ciljno kontrolirano infundiranje (TCI) remifentanila uporabljati skupaj z intravenskim ali inhalacijskim hipnotikom (glejte preglednico 4: *Smernice za anestezijo pri kardiokirurških operacijah*, v poglavju 4.2.2). Zadostna analgezija je skupaj s temi zdravili v kardiokirurgiji praviloma dosežena v zgornjem delu razpona tistih ciljnih koncentracij remifentanila v krvi, ki zadostujejo za splošne kirurške posege. Po titriranju remifentanila glede na individualni bolnikov odziv so bili v kliničnih študijah uporabljeni odmerki s katerimi so bile dosežene koncentracije v krvi vse do 20 ng/ml.

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih bistveno zmanjša količino hipnotika, potrebno za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je zato treba dajati po zgornjih priporočilih, da bi preprečili povečanje hemodinamskih učinkov (hipotenzije in bradikardije) remifentanila (glejte preglednico 4: *Smernice za anestezijo pri kardiokirurških operacijah*, zgoraj). Za informacije o koncentraciji remifentanila v krvi, doseženi z ročno kontroliranim infundiranjem (MCI), glejte preglednico 2: *Koncentracija remifentanila v krvi (nanogrami/ml), ocenjena z Mintovim (1997) farmakokinetičnim modelom*, v poglavju 4.2.1.1).

#### *Smernice za ukinitve/nadaljevanje uporabe v obdobju takoj po operaciji*

Na koncu operacije, ko se ciljno kontrolirano infundiranje (TCI) konča, ali se ciljna koncentracija zmanjša, se spontano dihanje po navadi spet pojavi pri izračunani koncentraciji remifentanila v razponu od 1 ng/ml do 2 ng/ml. Tako kot pri ročno kontroliranem infundiranju (MCI) je treba tudi v tem primeru analgezijo med obdobjem po operaciji zagotoviti z dlje delujočimi analgetiki pred koncem operacije (glejte *Smernice za ukinitve dajanja v obdobju takoj po operaciji*, v poglavju 4.2.1.1).

Ciljno kontroliranega infundiranja (TCI) remifentanila ni priporočljivo uporabljati za pooperacijsko analgezijo, ker o tem ni dovolj podatkov.

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

Čeprav obstaja več primerov uporabe remifentanila pri srčnih operacijah, priporočil o odmerjanju ni mogoče dati, ker ni dovolj podatkov.

### **4.2.3 Uporaba v intenzivni negi**

#### 4.2.3.1 Odrasli

Remifentanil je mogoče uporabljati za zagotavljanje analgezije pri mehansko ventiliranih bolnikih v intenzivni negi. Če je to potrebno, je treba dati dodatna sedativna zdravila.

Remifentanil so pri bolnikih v intenzivni negi v dobro kontroliranih kliničnih preskušanjih zadostno raziskali v obdobju uporabe do tri dni. Ker obstajajo le sporadična poročila o zdravljenju daljšem od treh dni, varnost in učinkovitost pri daljšem zdravljenju nista bili dokazani. Več kot tridnevna uporaba zato ni priporočljiva.

Zaradi pomanjkanja podatkov remifentanila ni priporočljivo uporabljati s ciljno kontroliranim infundiranjem (TCI) 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 titrirati 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 temu ustrezno prilagoditi. Če je dosežena hitrost infundiranja 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/uro), zelena raven sedacije pa ni dosežena, je priporočljivo uvesti ustrezen sedativ (glejte spodaj). Odmerek sedativa je treba titrirati tako, da je dosežena zelena raven sedacije. Če je potrebna dodatna analgezija, je mogoče hitrost infundiranja remifentanila povečevati po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/uro).

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

*Preglednica 5: Smernice za odmerjanje remifentanila na intenzivni negi*

<b>STALNO INFUNDIRANJE REMIFENTANILA</b>	
<b>µg/kg/min (µg/kg/h)</b>	
<b>Začetna hitrost</b>	<b>Razpon</b>
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,36) do 0,74 (44,4)

V intenzivni negi remifentanila ni priporočljivo uporabljati v bolusnih odmerkih.



Uporaba remifentanila bo zmanjšala potrebni odmerek katerega koli sočasno uporabljenega sedativa. Tipični začetni odmerki sedativnih zdravil (če so potrebna) so navedeni spodaj:

*Preglednica 6: Priporočeni začetni odmerek sedativnih zdravil, če so potrebna*

<b>Sedativno zdravilo</b>	<b>Bolus (mg/kg)</b>	<b>Hitrost infundiranja (mg/kg/uro)</b>
propofol	do 0,5	0,5
midazolam	do 0,03	0,03

Da je posamezna zdravila mogoče titrirati ločeno, sedativnih zdravil ne smete dajati v mešanici.

*Dodatna analgezija za ventilirane bolnike, pri katerih se izvajajo boleči posegi*

Za zagotavljanje dodatne analgetične zaščite ventiliranih bolnikov pri stimulirajočih in/ali bolečih posegih, npr. endotrahealni sukciji, previjanju ran ali fizioterapiji, bo treba obstoječo hitrost infundiranja remifentanila mogoče povečati. Vsaj 5 minut pred začetkom stimulirajočega posega je priporočljivo vzdrževati hitrost infundiranja remifentanila vsaj 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/uro). Odmerek je nato mogoče na 2 do 5 minut prilagajati po 25 do 50 %, če je potreba po dodatni analgeziji verjetna, ali če se takšna potreba pojavi. Za zagotavljanje dodatne analgezije med bolečimi in stimulirajočimi posegi so zdravilo infundirali s povprečno hitrostjo 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/uro) in največjo hitrostjo 0,74 µg/kg/min (44,4 µg/kg/uro).

*Uvedba alternativne analgezije pred ukinitvijo dajanja remifentanila*

Remifentanil neha delovati zelo hitro in že 5 do 10 minut po koncu uporabe ne bo več prisotnega rezidualnega opioidnega delovanja, ne glede na trajanje infundiranja. Po uporabi remifentanila je treba upoštevati možnost za razvoj tolerance in pojav hiperalgezije. Zato je treba bolnikom pred ukinitvijo uporabe remifentanila dati druge analgetike in sedative, in sicer dovolj časa prej, da se lahko terapevtski učinki teh zdravil razvijejo in se prepreči pojav hiperalgezije in sočasnih hemodinamskih sprememb. Zato je izbiro zdravila/zdravil, odmerek in čas uporabe priporočljivo načrtovati pred ukinitvijo uporabe remifentanila. Alternativne možnosti analgezije so dolgodelujoči ali intravenski ali lokalni analgetiki, ki jih lahko uravnava zdravstveno osebje ali bolnik sam; pri izbiri je treba natančno upoštevati bolnikove potrebe.

Dolgotrajna uporaba agonistov µ-opioidnih receptorjev lahko povzroči toleranco.

*Smernice za ekstubacijo in ukinitve uporabe remifentanila*

Za gladek prehod s sheme na podlagi remifentanila je priporočljivo hitrost infundiranja remifentanila v obdobju do 1 uro pred ekstubacijo titrirati po korakih do 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/uro).

Po ekstubaciji je treba hitrost infundiranja zmanjševati po 25 % v najmanj 10-minutnih presledkih do ukinitve infundiranja. Med odklapljanjem z ventilatorja se infundiranja remifentanila ne sme povečati, temveč le zmanjševati, to pa je treba dopolniti z drugimi analgetiki, kot je potrebno. Po ukinitvi infundiranja remifentanila je treba intravensko kanilo izprazniti ali odstraniti, da bi preprečili poznejše nenamerno dajanje.

Če so med prehodom na alternativno analgezijo uporabljeni drugi opiodi, je treba bolnika skrbno nadzirati. Koristi zagotavljanja zadostne analgezije je treba vedno pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem za depresijo dihanja zaradi teh zdravil.

#### 4.2.3.2 Pediatrični bolniki v intenzivni negi

Čeprav obstaja več primerov uporabe remifentanila pri pediatričnih bolnikih v intenzivni negi, priporočil o odmerjanju ni mogoče dati, ker podatkov ni dovolj.

#### 4.2.3.3 Bolniki z okvaro ledvic v intenzivni negi

Bolnikom z okvaro ledvic (vključno z bolniki na nadomestnem ledvičnem zdravljenju (RRT - renal replacement therapy) zgoraj priporočenih odmerkov ni treba prilagoditi. Vedeti pa je treba, da imajo bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic zmanjšan očistek karboksilnokislinskega presnovka (glejte poglavje 5.2).

### **4.2.4 Posebne skupine bolnikov**

#### 4.2.4.1 Starejše osebe (starejši od 65 let)

##### *Splošna anestezija*

V tej populaciji je treba remifentanil uporabljati previdno.

Začetni odmerek remifentanila za bolnike po 65. letu mora biti polovica priporočenega odmerka za odrasle. Potem je treba odmerek titrirati glede na potrebe posameznega bolnika. V tej populaciji bolnikov so namreč opazili večjo občutljivost za farmakodinamične učinke remifentanila. To prilagajanje odmerka velja za dajanje v vseh fazah anestezije, vključno z indukcijo, vzdrževanjem in analgezijo neposredno po operaciji.

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

##### *Anestezija med kardiokirurškimi posegi*

Začetnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2.2).

##### *Intenzivna nega*

Začetnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte poglavje Uporaba v intenzivni negi, zgoraj).

#### 4.2.4.2 Bolniki z debelostjo

Pri ročno kontroliranem infundiranju (MCI) je odmerek remifentanila pri bolnikih z debelostjo 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 idealne (vitke) telesne mase (LBM – lean body mass) uporabljen Mintov model, bo vitka telesna masa verjetno podcenjena pri bolnicah z indeksom telesne mase (ITM; BMI – body mass index) nad 35 kg/m<sup>2</sup> in pri bolnikih z ITM nad 40 kg/m<sup>2</sup>. Da bi preprečili premajhno odmerjanje, je treba pri teh bolnikih ciljno kontrolirano infundiranje (TCI) remifentanila pazljivo titrirati glede na bolnikov odziv.

#### 4.2.4.3 Bolniki z okvaro ledvic

Glede na doslej opravljene raziskave bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic (vključno z bolniki v intenzivni negi) odmerka ni treba prilagoditi, vendar pa je očistek karboksilnokislinskega presnovka pri teh bolnikih manjši.

#### 4.2.4.4 Bolniki z okvaro jeter

Začetnega odmerka v primerjavi s tistim za zdrave odrasle osebe ni treba spremeniti, ker farmakokinetične značilnosti remifentanila v tej populaciji bolnikov niso spremenjene. Vendar so lahko bolniki s hudo okvaro jeter nekoliko bolj občutljivi na učinek depresije dihanja zaradi remifentanila (glejte poglavje 4.4). Takšne bolnike je treba pozorno nadzirati, odmerek remifentanila pa titrirati glede na potrebe posameznega bolnika.

#### 4.2.4.5 Nevrokirurški bolniki

Kliničnih izkušenj pri nevrokirurških bolnikih je malo, a kažejo, da posebna priporočila za odmerjanje niso potrebna.

#### 4.2.4.6 Bolniki s stanjem kategorije III/IV po ASA

##### *Splošna anestezija*

Pri bolnikih s stanjem kategorije III/IV po ASA (american society of anesthesiology classification) je mogoče pričakovati izrazitejše hemodinamske učinke močnih opioidov, zato je treba remifentanil v tej populaciji uporabljati previdno. Priporočljivo je zmanjšanje začetnega odmerka in poznejše titriranje do učinka.

Podatki o uporabi remifentanila pri pediatričnih bolnikih s stanjem kategorije III/IV po ASA ne omogočajo dokončnih sklepov, zato priporočila za odmerjanje niso dana.

Med ciljno kontroliranim infundiranjem (TCI) je treba za bolnike s stanjem kategorije III ali IV po ASA uvodoma uporabiti manjšo ciljno koncentracijo, od 1,5 ng/ml do 4 ng/ml, in jo potem titrirati do odziva.

##### *Anestezija pri kardiokirurških posegih*

Začetnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2.2).

#### **4.2.5 Smernice za hitrost infundiranja remifentanila med ročno kontroliranim infundiranjem (MCI)**

*Preglednica 7: Hitrosti infundiranja remifentanila (ml/kg/h)*

<b>Hitrost dajanja zdravila</b>	<b>Hitrost infundiranja (ml/kg/uro) za raztopine s koncentracijo:</b>			
<b>(µg/kg/min)</b>	<b>20 µg/ml 1 mg/50 ml</b>	<b>25 µg/ml 1 mg/40 ml</b>	<b>50 µg/ml 1 mg/20 ml</b>	<b>250 µg/ml 10 mg/40 ml</b>
<b>0,0125</b>	0,038	0,03	0,015	ni priporočljivo
<b>0,025</b>	0,075	0,06	0,03	ni priporočljivo
<b>0,05</b>	0,15	0,12	0,06	0,012
<b>0,075</b>	0,23	0,18	0,09	0,018
<b>0,1</b>	0,3	0,24	0,12	0,024
<b>0,15</b>	0,45	0,36	0,18	0,036
<b>0,2</b>	0,6	0,48	0,24	0,048
<b>0,25</b>	0,75	0,6	0,3	0,06
<b>0,5</b>	1,5	1,2	0,6	0,12
<b>0,75</b>	2,25	1,8	0,9	0,18
<b>1,0</b>	3,0	2,4	1,2	0,24
<b>1,25</b>	3,75	3,0	1,5	0,3
<b>1,5</b>	4,5	3,6	1,8	0,36
<b>1,75</b>	5,25	4,2	2,1	0,42
<b>2,0</b>	6,0	4,8	2,4	0,48

*Preglednica 8: Hitrosti infundiranja remifentanila (ml/h) za raztopine s koncentracijo 20 µg/ml*

<b>Hitrost infundiranja</b>	<b>Bolnikova telesna masa (kg):</b>						
<b>(µg/kg/min)</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>60</b>
<b>0,0125</b>	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
<b>0,025</b>	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
<b>0,05</b>	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
<b>0,075</b>	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
<b>0,1</b>	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
<b>0,15</b>	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
<b>0,2</b>	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
<b>0,25</b>	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
<b>0,3</b>	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
<b>0,35</b>	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
<b>0,4</b>	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

Preglednica 9: Hitrosti infundiranja remifentanila (ml/h) za raztopine s koncentracijo 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: Hitrosti infundiranja remifentanila (ml/h) za raztopine s koncentracijo 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: Hitrosti infundiranja remifentanila (ml/h) za raztopine s koncentracijo 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

## Način uporabe

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

Stalno infuzijo remifentanila je treba izvajati s kalibrirano napravo za infundiranje v intravensko linijo s hitrim pretokom ali v namensko intravensko linijo. To infuzijsko linijo je treba priključiti na vensko kanilo ali v njeno bližino in jo uvodoma ustrezno pripraviti, da je morebitni mrtvi prostor čim manjši (glejte poglavje 4.2.5 za preglednice s primeri hitrosti infundiranja glede na telesno maso, namenjene kot pomoč za titiranje odmerka remifentanila glede na bolnikove potrebe po anesteziji).

Paziti je treba, da se infuzijske linije ne zamašijo in ne odpnejo; prav tako je treba paziti, da so po uporabi ustrezno prečiščene in so tako vsi ostanki remifentanila povsem odstranjeni (glejte poglavje 4.4). Intravenske linije/infuzijske sisteme je treba po prenehanju uporabe odstraniti, da bi preprečili nenamerno dajanje.

Remifentanil je mogoče dajati tudi s ciljno kontroliranim infundiranjem (TCI) z odobreno napravo za infundiranje, ki upošteva Mintov farmakokinetični model s sospremenljivkami za starost in vitko telesno maso.

Po rekonstituciji liofiliziranega praška se remifentanila ne sme uporabiti brez nadaljnega redčenja. Za navodila glede rekonstitucije/redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, druge analoge fentanila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba remifentanila kot edinega zdravila za indukcijo anestezije je kontraindicirana.

Zdravilo Remifentanil hameln vsebuje glicin, zato je njegova epiduralna in intratekalna uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 5.3).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Remifentanil se sme uporabljati le v okoljih, kjer je na voljo vsa potrebna oprema za nadzor in podporo dihanja in srčno-žilnega delovanja. Dajati ga smejo samo osebe, posebej usposobljene za uporabo anestetikov ter za prepoznavanje in obvladovanje pričakovanih neželenih učinkov močnih opioidov, vključno z dihalno in srčno reanimacijo. Takšno usposabljanje mora vključevati vzpostavitev in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti in asistirano ventilacijo.

Ker pri mehansko ventiliranih bolnikih v intenzivni negi ni bilo dovolj študij, ki bi trajale dlje kot tri dni, varnost in učinkovitost dolgotrajnejšega zdravljenja nista bili dokazani. Daljša uporaba pri bolnikih v intenzivni negi zato ni priporočljiva.

Remifentanila se ne sme uporabiti kot analgetika pri posegih, med katerimi bolniki ostanejo pri zavesti, ali med katerimi nimajo zavarovane dihalne poti.

### Hitro prenehanje delovanja

Remifentanil neha delovati zelo hitro, zato se bolniki lahko hitro zbudijo iz anestezije in že 5 do 10 minut po ukinitvi dajanja remifentanila ne bo več prisotnega rezidualnega opioidnega delovanja. Med dajanjem remifentanila kot agonista  $\mu$ -opioidnih receptorjev je treba upoštevati možnost razvoja tolerance in pojava hiperalgezije. Zato je treba bolnikom pred ukinitvijo uporabe remifentanila dati druge analgetike in sedative, in sicer dovolj časa prej, da se lahko terapevtski učinki teh zdravil razvijejo ter se prepreči pojav hiperalgezije in sočasnih hemodinamskih sprememb.

Pri operacijah, po katerih je mogoče pričakovati bolečine, morajo bolniki pred ukinitvijo uporabe remifentanila dobiti druge analgetike. Zagotoviti je treba dovolj časa, da dlje delujoči analgetik doseže največji učinek. Izbira analgetika mora ustrezati bolnikovi operaciji in ravni pooperacijske oskrbe.

Če so v shemi za prehod na drugo analgezijo uporabljeni drugi opioidi, je treba koristi zadostne pooperacijske analgezije vedno pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem za depresijo dihanja zaradi teh zdravil.

### Ukinitivni sindrom in odtegnitveni sindrom

Ponavljajoče se dajanje v kratkih časovnih intervalih skozi daljša obdobja lahko povzroči razvoj odtegnitvenega sindroma po koncu zdravljenja. V redkih primerih so po nenadnem prenehanju dajanja (zlasti po dolgotrajnem, več kot 3-dnevnem dajanju) poročali o simptomih po odtegnitvi remifentanila, med drugim o tahikardiji, hipertenziji in agitiranosti. V opisanih primerih je koristila ponovna uvedba in nato postopno zmanjševanje infundiranja zdravila. Pri mehansko ventiliranih bolnikih v intenzivni negi remifentanila ni priporočljivo uporabljati več kot 3 dni.

### Togost mišic – preprečevanje in obvladovanje

Med uporabo priporočenih odmerkov se lahko pojavi togost (rigidnost) mišic. Pojavnost togosti mišic je povezana z odmerkom in hitrostjo dajanja. Zato mora injiciranje bolusa trajati vsaj 30 sekund.

Togost mišic, ki se pojavi zaradi uporabe remifentanila, je treba zdraviti v okviru bolnikovega kliničnega stanja z ustreznimi podpornimi ukrepi, vključno z ventilacijsko podporo. Prekomerno togost mišic, ki se pojavi med indukcijo anestezije, je treba zdraviti z mišičnimi relaksanti (NMBA - neuromuscular blocking agents) in/ali dodatnimi hipnotiki. Togost mišic, do katere pride med uporabo remifentanila kot analgetika, je mogoče zdraviti s prenehanjem ali upočasnitvijo dajanja remifentanila. Togost mišic izgine v nekaj minutah po prenehanju infundiranja remifentanila. Druga možnost je uporaba antagonistov  $\mu$ -opioidnih receptorjev, a to lahko odpravi ali zmanjša analgetični učinek remifentanila.

### Depresija dihanja – preprečevalni ukrepi in zdravljenje

Globoko analgezijo spremlja izrazita depresija dihanja. Zato je remifentanil dovoljeno uporabljati le v okoljih, kjer sta mogoča nadzor in ukrepanje v primeru depresije dihanja. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem pljuč in bolnikih s hudo okvaro jeter. Ti bolniki so lahko nekoliko bolj občutljivi na učinek depresije dihanja, ki se pojavi zaradi uporabe remifentanila. Takšne bolnike je treba skrbno spremljati, odmerek remifentanila pa titrirati glede na bolnikove individualne potrebe.

Če se pojavi depresija dihanja, jo je treba ustrezno obvladati; to vključuje tudi zmanjšanje hitrosti infundiranja za 50 % ali začasno prekinitve infundiranja. Remifentanil niti po dolgotrajni uporabi ne povzroča ponavljajoče se depresije dihanja. Toda v prisotnosti prispevajajočih dejavnikov (npr. nenamernega dajanja bolusnih odmerkov (glejte spodaj) in sočasne uporabe dlje delujočih opioidov) so poročali o depresiji dihanja, ki se je pojavila do 50 minut po prenehanju infundiranja. Ker lahko na okrevanje po operaciji vplivajo številni dejavniki, je pomembno zagotoviti, da je bolnik pred odpustom iz prostora za okrevanje povsem pri zavesti in ustrezno spontano diha.

#### Srčno-žilni učinki

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 intravenskih tekočin, vazopresorjev ali antiholinergikov, kot je primerno. Oslabeli, hipovolemični in starejši bolniki so lahko bolj dovzetni za srčno-žilne učinke remifentanila.

#### Nenamerno dajanje

V mrtvem prostoru intravenske linije 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 intravensko linijo s hitrim pretokom ali v namensko intravensko linijo, ki se jo po ukinitvi dajanja remifentanila odstrani.

#### Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajočem se dajanju opioidov se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihološka odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD - opioid use disorder). Zloraba ali namerna nepravilna uporaba opioidov lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj OUD je večje pri bolnikih z osebno ali družinsko (starši ali sorojenci) anamnezo motenj uporabe substanc (vključno z motnjo uporabe alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. klinične depresije, anksioznosti in osebnostnih motenj).

#### Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, na primer benzodiazepinov ali sorodnih zdravil

Sočasna uporaba zdravila Remifentanil hameln in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje s takšnimi sedativnimi zdravili pridržano za bolnike, za katere ni na voljo drugih terapevtskih možnosti. V primeru odločitve za uporabo zdravila Remifentanil hameln sočasno s sedativnimi zdravili je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, zdravljenje pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba pozorno spremljati glede morebitnega pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. V tem pogledu je močno priporočljivo, da se bolnike in njihove negovalce opozori, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

#### Novorojenčki in dojenčki

Podatkov o uporabi pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 1 leta, je malo (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

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

Remifentanil se ne presnavlja s plazemsko holinesterazo, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zdravili, katerih presnova poteka s tem encimom.

Remifentanil (uporabljen z ročno ali ciljno kontroliranim infundiranjem) zmanjša količino ali odmerke inhalacijskih in intravenskih anestetikov ter benzodiazepinov, potrebnih za anestezijo (glejte spodaj ter poglavji 4.2 in 4.4). Če odmerki sočasno uporabljenih zdravil, ki imajo depresoren učinek na osrednje živčevje, niso zmanjšani, se lahko pojavnost neželenih učinkov povezanih z uporabo teh zdravil poveča.

Sočasna uporaba zdravil, ki imajo depresoren učinek na srce in ožilje, npr. antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralcev kalcijevih kanalčkov, lahko poslabša srčno-žilne učinke remifentanila (hipotenzijo in bradikardijo) (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).



Sočasno dajanje remifentanila s serotonergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), zaviralci ponovnega privzema serotonina in norepinefrina (SNRI - Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors) ali zaviralci monoamin-oksidade (MAOI - Monoamine Oxidase Inhibitors), lahko zvečajo tveganje za serotoniniski sindrom, ki je lahko smrtno nevaren. Pri sočasni uporabi MAOI je potrebna previdnost. Ireverzibilne MAOI je treba ukiniti vsaj 2 tedna pred uporabo remifentanila.

Če je sočasna uporaba drugih serotoninergičnih zdravil potrebna, je bolnike treba nadzorovati glede morebitnega pojava serotoniniskega sindroma, zlasti med uvedbo zdravljenja in pri povečanjih odmerka. V primeru suma na serotoniniski sindrom je treba zdravljenje z remifentanilom, drugimi opioidi in/ali sočasnimi serotoninergičnimi zdravili ukiniti.

Sedativi, na primer benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba opioidov in sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, zaradi aditivnega depresornega učinka na osrednje živčevje poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba opioidov in gabapentinoidov (gabapentina in pregabalina) zvečuje tveganje za preveliko odmerjanje opioidov, respiratorno depresijo in smrt.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj (glejte poglavje 5.3).

Remifentanil lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če možne koristi upravičujejo možno tveganje za plod.

Varnostnega profila remifentanila med rojevanjem/porodom niso raziskali. Podatkov ni dovolj, da bi lahko priporočili uporabo remifentanila med porodom in carskim rezom. Remifentanil prehaja skozi placentalno pregrado, analogi fentanila lahko pri otroku povzročijo depresijo dihanja. Če se remifentanil kljub temu daje, je treba bolnico in novorojenčka spremljati glede znakov prevelike sedacije ali respiratorne depresije (glejte poglavje 4.4).

##### Dojenje

Ni znano, ali se remifentanil pri človeku izloča v materino mleko. A ker se analogi fentanila pri človeku izločajo v materino mleko, in ker so po uporabi remifentanila našli z remifentanilom povezane snovi v mleku podgan, je treba doječim materam naročiti, naj v času 24 ur potem, ko so dobile remifentanil, ne dojijo.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri človeku ni. Remifentanil je zmanjšal plodnost pri podganjih samcih (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Remifentanil hameln ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če je po uporabi remifentanila predviden zgoden odpust bolnika, ki je dobil anestetike, je bolniku treba naročiti, naj ne vozi in ne upravlja strojev. Priporočljivo je, da ima bolnik med vrnitvijo domov spremstvo in da ne pije alkohola.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši z uporabo remifentanila povezani neželeni učinki so neposredna posledica delovanja agonistov  $\mu$ -opioidnih receptorjev. Ti neželeni učinki minejo v nekaj minutah po ukinitvi dajanja ali zmanjšanju hitrosti dajanja remifentanila.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljene naslednje pogostnosti:

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

Pojavnost je navedena spodaj pri vsakem organskem sistemu:

##### Bolezni imunskega sistema

Redki: Pri bolnikih, ki so dobivali remifentanil skupaj z enim ali več anestetiki, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo.

##### Psihiatrične motnje

Neznana: odvisnost od zdravila, odtegnitveni sindrom

##### Bolezni živčevja

Zelo pogosti: togost skeletnih mišic  
Redki: sedacija (med prebujanjem po splošni anesteziji)  
Neznana: konvulzije

##### Srčne bolezni

Pogosti: bradikardija  
Redki: asistolija/zastoj srca s predhodno bradikardijo pri bolnikih, ki so dobivali remifentanil v kombinaciji z drugimi anestetiki  
Neznana: atrioventrikularni blok, aritmija

##### Žilne bolezni

Zelo pogosti: hipotenzija  
Pogosti: pooperacijska hipertenzija

##### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: akutna depresija dihanja, apneja, kašelj  
Občasni: hipoksija

### Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea, bruhanje

Občasni: zaprtje

### Bolezni kože in podkožja

Pogosti: pruritus (srbenje)

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: pooperacijsko mraženje

Občasni: pooperacijska bolečina

Neznana: toleranca na zdravilo

### Ukinitev zdravljenja

Redko so po nenadnem prenehanju uporabe (zlasti po dolgotrajnem, več kot 3-dnevnem dajanju) poročali o simptomih po odtegnitvi remifentanila, vključno s tahikardijo, hipertenzijo in agitiranostjo (glejte poglavje 4.4).

### 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje remifentanila bi se kazalo s povečanim obsegom njegovih farmakološko predvidljivih učinkov. Zaradi zelo kratkotrajnega delovanja remifentanila je možnost škodljivih učinkov zaradi prevelikega odmerjanja omejena na obdobje neposredno po uporabi zdravila. Odziv na ukinitve uporabe zdravila je hiter, vrnitev na izhodišče pa je dosežena v desetih minutah.

V primeru prevelikega odmerjanja ali suma nanj je treba uporabiti naslednje ukrepe: ukiniti je treba dajanje remifentanila, vzdrževati prehodne dihalne poti, začeti z asistirano ali kontrolirano ventilacijo s kisikom in vzdrževati ustrezno srčno-žilno delovanje. Če depresijo dihanja spremlja togost mišic, bo za olajšanje asistiranega ali kontroliranega dihanja lahko potrebno dajanje mišičnega relaksanta (NMBA). Za zdravljenje hipotenzije je mogoče dati intravenske tekočine in vazopresorska zdravila. Koristijo lahko še drugi podporni ukrepi.

Za obvladanje hude depresije dihanja je lahko poleg ventilacijske podpore indicirana intravenska uporaba antagonistov opioidnih receptorjev, na primer naloksona, kot specifičnega antidota. Ni verjetno, da bi depresija dihanja po prevelikem odmerjanju remifentanila trajala dlje kot delovanje antagonistov opioidnih receptorjev.

## 5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: splošni anestetiki, opioidni anestetiki;  
oznaka ATC: N01AH06

Remifentanil je selektiven agonist  $\mu$ -opioidnih receptorjev s hitrim začetkom in zelo kratkim trajanjem delovanja. Delovanje remifentanila na  $\mu$ -opioidne receptorje antagonizirajo narkotični antagonisti, npr. nalokson.

Določitev histamina pri bolnikih in zdravih prostovoljcih ni pokazala povečanja koncentracije histamina po uporabi remifentanila v bolusih do 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

#### Novorojenčki in dojenčki (mlajši od 1 leta)

Izvedli so randomizirano (v razmerju 2:1, remifentanil:halotan), odprto multicentrično študijo vzporednih skupin, ki je zajela 60 mladih dojenčkov in novorojenčkov, starih  $\leq 8$  tednov (povprečna starost 5,5 tedna) s telesnim stanjem kategorije I-II po ASA, pri katerih je bila narejena piloromiotomija. Študija je primerjala učinkovitost in varnost remifentanila (danega v odmerku 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  v začetni stalni infuziji in z dodatnimi odmerki ali spremembo hitrosti infundiranja, kot je bilo potrebno) in halotana (danega v odmerku 0,4 % in z dodatnimi povečanji, kot je bilo potrebno). Vzdrževanje anestezije je bilo doseženo z dodatno uporabo 70 % dušikovega(I) oksida ( $\text{N}_2\text{O}$ ) in 30 % kisika. Časi okrevanja so bili v skupini, ki je dobila remifentanil, boljši kot v skupini, ki je dobila halotan (razlika ni bila značilna).

#### Uporaba totalne intravenske anestezije (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 (leta), (N)	Študijski pogoji (vzdrževanje)	Ekstubacija (min) (povprečje (standardni odklon))
Operacije v spodnjem delu trebuha/urološke operacije	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) Inhalacijska anestezija: sevofluran (1,0-1,5 MAC) + remifentanil (0,125-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	11,8 (4,2)  15,0 (5,6) (p < 0,05)
ORL-operacije (ENT – ears, nose and throat)	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) Inhalacijska anestezija: mešanica desflurana (1,3 MAC) + $\text{N}_2\text{O}$	11 (3,7)  9,4 (2,9) ni značilno
Splošne operacije ali ORL-operacije	2-12 (153)	TIVA: propofol (100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) + remifentanil (0,2-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) Inhalacijska anestezija: mešanica sevoflurana (1,0-1,5 MAC) + $\text{N}_2\text{O}$	primerljivi ekstubacijski čas (na podlagi maloštevilnih podatkov)

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

remifentanil/propofol. V študijo otorinolaringoloških (ORL) operacij, ki je primerjala kombinacijo remifentanil/propofol s kombinacijo desfluran/dušikov(I) oksid, so v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi zabeležili značilno večjo srčno frekvenco pri bolnikih, ki so dobili kombinacijo desfluran/dušikov(I) oksid, kot pri bolnikih, ki so dobili kombinacijo remifentanil/propofol.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

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.

### Porazdelitev

Remifentanil je približno v 70 % vezan na beljakovine v plazmi. Centralni volumen porazdelitve je 100 ml/kg, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 350 ml/kg.

### Prehajanje skozi placento in v materino 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 %; to kaže na presnovo remifentanila v novorojenčkovem telesu. Z remifentanilom povezane snovi prehajajo v mleko podgan v laktaciji.

### Biotransformacija

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 moč je 1/4600 moči remifentanila). Študije pri človeku kažejo, da je vso farmakološko delovanje povezano z matično spojino. Aktivnost tega presnovka torej ni klinično pomembna. Razpolovni čas presnovka je pri zdravih odraslih 2 uri. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se približno 95 % remifentanila pojavi v urinu v obliki karboksilnokislinskega presnovka.

Remifentanil ni substrat plazemske holinesteraze.

### Izločanje

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

Povprečni očistek remifentanila pri mladih zdravih odraslih je 40 ml/min/kg.

### Posebne skupine bolnikov

#### Starejši bolniki

Očistek remifentanila je pri starejših bolnikih (starejših od 65 let) nekoliko manjši (za približno 25 %) kot pri mladih bolnikih. Farmakodinamično delovanje remifentanila se s starostjo povečuje. EC<sub>50</sub> (srednja učinkovita koncentracija) remifentanila za nastanek valov delta na elektroencefalogramu je pri starejših bolnikih 50 % manjša kot pri mlajših bolnikih; zato je treba pri starejših bolnikih začetni odmerek remifentanila zmanjšati za 50 % in ga potem pazljivo titrirati glede na potrebe posameznega bolnika.

#### 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 250-kratno raven remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja. Klinični podatki kažejo, da kopičenje presnovka pri teh bolnikih ne povzroči klinično pomembnih  $\mu$ -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 (RRT). Se pa s hemodializo odstrani od 25 % do 30 % karboksilnokislinskega presnovka. Pri anuričnih bolnikih se razpolovni čas karboksilnokislinskega presnovka podaljša na 30 ur.

#### Okvara jeter

Farmakokinetika remifentanila se pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ki čakajo na presaditev jeter, ali med brezjetno fazo operacije presaditve jeter ne spremeni. Bolniki s hudo okvaro jeter so lahko nekoliko bolj občutljivi za depresijo dihanja zaradi remifentanila. Takšne bolnike je treba pozorno spremljati, odmerki remifentanila pa titrirati glede na potrebe posameznega bolnika.

#### Anestezija pri kardiokirurških posegih

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

#### Pediatrični bolniki

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Remifentanil je podaljšal trajanje akcijskega potenciala (APD - action potential duration) v izoliranih Purkynjevih vlaknih psov. Po dajanju remifentanila so učinke opazili pri koncentracijah 1 mikromol/l ali več (te so večje kot koncentracije v plazmi v klinični praksi). Pri koncentraciji remifentanila 0,1 mikromola/l učinkov ni bilo. Glavni presnovek, remifentanilova kislina, na trajanje akcijskega potenciala ni vplival vse do največje testirane koncentracije 10 mikromolov/l.

#### Akutna toksičnost

Pričakovane znake  $\mu$ -opioidne zastrupitve so opazili pri neventiliranih miših, podganah in psih po velikih enkratnih bolusnih intravenskih odmerkih remifentanila. V teh študijah je najobčutljivejša vrsta, podganji samci, preživela po uporabi 5 mg/kg. Intrakranialne krvavitve zaradi hipoksije so se pri psih zmanjšale v 14 dneh po koncu 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 za potencialno resne neželene učinke pri človeku.

Intratekalna uporaba pripravka samega glicina (tj. brez remifentanila) je pri psih povzročila agitiranost, bolečino ter disfunkcijo zadnjih udov in izgubo koordinacije. Ti učinki so verjetno posledica pomožne snovi glicina. Zaradi boljših puferskih lastnosti krvi, hitrejšega razredčenja in majhne koncentracije glicina v zdravilu Remifentanil hameln ta izsledek za intravensko uporabo zdravila Remifentanil hameln ni klinično pomemben.

#### Študije toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja in razvoj

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

Remifentanil je zmanjšal plodnost podganjih samcev, testiranih po najmanj 70-dnevni vsakodnevni intravenski uporabi odmerka 0,5 mg/kg, kar je pri človeku približno 0,2-kratnik intravenskega infundiranja indukcijskega odmerka 1 µg/kg z vzdrževalnim odmerkom 2 µg/kg, kar zadeva mg/m<sup>2</sup> telesne površine, pri kirurških posegih, ki trajajo 3 ure, **ali** 40-kratnik enkratnega bolusnega odmerka 2 µg/kg pri človeku, kar zadeva mg/m<sup>2</sup> telesne površine.

Plodnost podganjih samic ni bila prizadeta med uporabo intravenskih odmerkov do 1 mg/kg; to je pri človeku 0,4-kratnik intravenskega infundiranja indukcijskega odmerka 1 µg/kg z vzdrževalnim odmerkom 2 µg/kg/min, kar zadeva mg/m<sup>2</sup> telesne površine, pri kirurških posegih, ki trajajo 3 ure, **ali** približno 80-kratnik enkratnega bolusnega odmerka 2 µg/kg pri človeku, kar zadeva mg/m<sup>2</sup> telesne površine, če je bilo zdravilo uporabljano 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 ali sposobnost razmnoževanja generacije F1.

#### Genotoksičnost

Pri uporabi remifentanila ni bilo pridobljenih pozitivnih rezultatov v skupini testov genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo*, razen v mišjem limfomskem TK preizkusu (MLA - mouse lymphoma thymidine kinase assay) *in vitro*, v katerem je bil izkazan pozitiven rezultat s presnovno aktivacijo. Ker rezultatov MLA ni bilo mogoče potrditi v nadaljnjih testih *in vitro* in *in vivo*, velja, da zdravljenje z remifentanilom ne pomeni genotoksične nevarnosti za bolnike.

#### Karcinogenost

Dolgoročnih študij karcinogenosti remifentanila na živalih niso izvedli.

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

glicin  
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 Remifentanil hameln se ne sme mešati z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje; ali raztopino Ringerjevega laktata in glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje. Zdravila Remifentanil hameln se ne sme mešati v isti intravenski raztopini s propofolom. Za kompatibilnost med dajanjem v intravenski kateter z vzpostavljenim pretokom, glejte poglavje 6.6.

Zdravila Remifentanil hameln ni priporočljivo dajati v isto intravensko linijo s krvjo, serumom ali plazmo, ker lahko nespecifične esterase v zdravilih iz krvi hidrolizirajo remifentanil v neaktiven presnovek.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

*Po rekonstituciji/redčenju:*

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C in 2-8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja in pogoji med uporabo odgovornost uporabnika.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Remifentanil hameln 1 mg: 4-ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko

Zdravilo Remifentanil hameln 2 mg: 6-ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko

Zdravilo Remifentanil hameln 5 mg: 10-ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zaporko

Velikost pakiranja: 5 vial na pakiranje



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

### Rekonstitucija:

Zdravilo Remifentanil hameln je treba za intravensko uporabo pripraviti z dodatkom ustreznega volumna (kot je navedeno v spodnji preglednici) enega od spodaj navedenih vehiklov, tako da je koncentracija rekonstituirane raztopine približno 1 mg/ml.

Jakost/pakiranje	Volumen vehikla, ki ga je treba dodati (ml)	Koncentracija rekonstituirane raztopine
Zdravilo Remifentanil hameln 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Zdravilo Remifentanil hameln 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Zdravilo Remifentanil hameln 5 mg	5 ml	1 mg/ml

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

### Nadaljnje redčenje:

Po rekonstituciji se zdravila Remifentanil hameln ne sme uporabiti brez nadaljnega redčenja na koncentracijo od 20 µg/ml do 250 µg/ml (50 µg/ml je priporočena koncentracija po redčenju za odrasle, od 20 µg/ml do 25 µg/ml pa za pediatrične bolnike, stare 1 leto ali več). Za redčenje je treba uporabiti eno od spodaj naštetih raztopin za injiciranje.

Priporočene koncentracije po redčenju zdravila Remifentanil hameln za ciljno kontrolirano infundiranje (TCI) so od 20 µg/ml do 50 µg/ml.

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

Za redčenje je treba uporabiti eno od naslednjih raztopin:

- vodo za injekcije
- 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje
- 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje in 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje
- 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje

Med dajanjem v intravenski kateter z vzpostavljenim pretokom se lahko uporabita tudi naslednji intravenski tekočini:

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

Zdravilo Remifentanil hameln je kompatibilno s propofolom, če je dano v intravenski kateter z vzpostavljenim pretokom.

Drugih vehiklov se ne sme uporabljati.

Raztopino je treba pred uporabo pregledati in preveriti, da ne vsebuje delcev. Uporabiti se sme le bistro raztopino brez delcev.

V idealnem primeru naj bi intravenske infuzije zdravila Remifentanil hameln pripravili ob času uporabe (glejte poglavje 6.3).

Vsebina vial je namenjena samo za enkratno uporabo.

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

**7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Nemčija

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

H/22/02900/001-003

**9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. 3. 2022

**10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 5. 2022