

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Remifentanil Orion 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Remifentanil Orion 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Remifentanil Orion 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Remifentanil Orion 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
1 viala vsebuje 1 mg remifentanila (v obliki remifentanilijevega klorida).

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

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

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 1 mg/ml, če je pripravljena v skladu s priporočili (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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Remifentanil je indiciran kot analgetik med uvajanjem in/ali vzdrževanjem splošne anestezije.

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

To zdravilo je namenjeno izključno za uporabo v bolnišnicah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Remifentanil smete uporabljati samo na oddelkih, ki imajo vso opremo za nadzor in podporo respiratorne in kardiovaskularne funkcije. Smejo ga uporabljati le osebe, ki so posebej usposobljene za uporabo anestetikov ter za prepoznavanje in zdravljenje pričakovanih neželenih učinkov močnih opioidov, vključno s postopkom kardiopulmonalnega oživljanja. Tovrstno usposabljanje mora vključevati tudi ugotavljanje in vzdrževanje odprtosti dihalnih poti ter izvajanje asistirane ventilacije.

Neprekinjeno infuzijo remifentanila je treba dajati z umerjeno infuzijsko napravo v pospešeno intravensko linijo ali z namensko intravensko linijo. Infuzijska linija mora biti priključena na vensko kanilo ali v njeni neposredni bližini, da je potencialni mrtvi prostor čim manjši (glejte poglavje 6.6 za dodatne informacije,

vključno s preglednicami s primeri hitrosti infundiranja glede na bolnikovo telesno maso - te naj vam bodo v pomoč pri titraciji odmerka remifentanila glede na bolnikove potrebe po anesteziji).

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

Paziti je potrebno, da ne pride do zapore ali prekinitve infuzijskih linij, po uporabi pa poskrbeti za pravilno čiščenje, tako da iz linij odstranimo vse ostanke remifentanila (glejte poglavje 4.4).

Remifentanil je namenjen le za intravensko uporabo in ga ne smete dajati v obliki epiduralne ali intratekalne injekcije (glejte poglavje 4.3).

Vsebina ene vial je samo za enkratno uporabo.

Redčenje

Remifentanil morate po rekonstituciji dodatno razredčiti (za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila ter za priporočene raztopine za redčenje glejte poglavji 6.3 in 6.6).

Za ročno nadzorovano infundiranje lahko remifentanil redčite do koncentracije od 20 do 250 mikrogramov/ml (priporočeno redčenje za odrasle je 50 mikrogramov/ml, za pediatrične bolnike, stare 1 leto ali več, pa od 20 do 25 mikrogramov/ml).

Za TCI je priporočeno redčenje remifentanila od 20 do 50 mikrogramov/ml.

Splošna anestezija

Dajanje remifentanila je treba individualno prilagoditi glede na bolnikov odziv.

Odrasli

Dajanje zdravila z ročno nadzorovano infuzijo

Naslednja preglednica povzema začetne hitrosti injiciranja/infundiranja ter razpon odmerkov.

Smernice za odmerjanje zdravila pri odraslih:

Indikacija	Bolusna injekcija (mikrogramov/kg)	Neprekinjena infuzija (mikrogramov/kg/min)	
		Začetna hitrost	Razpon
Uvajanje anestezije	1 (dajte bolniku v času najmanj 30 sekund)	0,5 do 1	-
Vzdrževanje anestezije pri 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 mikrogramov/kg/min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

* minimalna alveolarna koncentracija (MAC – minimum alveolar concentration)

Pri dajanju remifentanila z bolusno injekcijo mora injiciranje trajati vsaj 30 sekund.

Pri zgoraj omenjenih priporočenih odmerkih remifentanil bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije, zato je treba izofluran in propofol dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečite okrepitev hemodinamičnih učinkov, kot sta hipotenzija in bradikardija (glejte tudi poglavje 4.2: Sočasna uporaba drugih zdravil v nadaljevanju).

V spodnjih preglednicah so podane smernice za hitrost infundiranja remifentanila pri ročno nadzorovani infuziji:

Preglednica 1: Remifentanil – hitrosti infundiranja (ml/kg/h)

Hitrost dostave učinkovine ($\mu\text{g/kg/min}$)	Hitrost infundiranja (ml/kg/h) pri dani koncentraciji raztopine			
	20 $\mu\text{g/ml}$	25 $\mu\text{g/ml}$	50 $\mu\text{g/ml}$	250 $\mu\text{g/ml}$
	1 mg/50 ml	1 mg/40 ml	1 mg/20 ml	10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	ni priporočljivo
0,025	0,075	0,06	0,03	ni priporočljivo
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Preglednica 2: Remifentanil - hitrosti infundiranja (ml/h) za raztopino 20 $\mu\text{g/ml}$

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

Preglednica 3: Remifentanil – hitrosti infundiranja (ml/h) za raztopino 25 µg/ml

Hitrost infundiranja (µg/kg/min)	Bolnikova telesna masa (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Preglednica 4: Remifentanil – hitrosti infundiranja (ml/h) za raztopino 50 µg/ml

Hitrost infundiranja µg/kg/min)	Bolnikova telesna masa (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Preglednica 5: Remifentanil – hitrosti infundiranja (ml/h) za raztopino 250 µg/ml

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

V naslednji preglednici so podani podatki o enakovrednih koncentracijah remifentanila v krvi z uporabo pristopa TCI za različne ročno nadzorovane hitrosti infuzije v stanju dinamičnega ravnovesja:

Preglednica 6: Krvne koncentracije remifentanila (nanogramov/ml), ocenjene z uporabo farmakokinetičnega modela Minto (1997) pri 40-letnem moškem s telesno maso 70 kg in višino 170 cm za različne ročno nadzorovane hitrosti infuzije (mikrogramov/kg/min) v stanju dinamičnega ravnovesja

Hitrost infundiranja remifentanila (mikrogramov/kg/min)	Krvna koncentracija remifentanila (nanogramov/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

Podatki za oblikovanje priporočil za odmerjanje zdravila pri sočasni uporabi drugih hipnotikov, razen tistih, ki so navedeni v preglednici, niso na voljo.

Uvajanje anestezije:

Pri uvajanju anestezije je treba remifentanil uporabljati s standardnim odmerkom hipnotikov, kot so na primer propofol, tiopental ali izofluran. Remifentanil lahko bolniku dajete s hitrostjo infuzije od 0,5 do 1 mikrogramov/kg/min, z ali brez začetne bolusne injekcije odmerka 1 mikrogramov/kg, ki jo daste v času najmanj 30 sekund. Če je endotrahealna intubacija pri bolniku opravljena več kot 8 do 10 minut po začetku infuzije remifentanila, bolusna injekcija tega zdravila ni potrebna.

Vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih:

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost infundiranja remifentanila zmanjšati glede na tehniko anestezije, kot je prikazano v zgornji preglednici. Zaradi hitrega nastopa in kratkega delovanja remifentanila lahko hitrost infundiranja zdravila med anestezijo titirate navzgor v korakih po 25 % do 100 % oziroma navzdol v korakih po 25 % do 50 %, na 2 do 5 minut, da boste dosegli željeno stopnjo odziva μ -opioidnih receptorjev. V primeru plitve anestezije lahko bolniku dajete dodatne bolusne injekcije na 2 do 5 minut.

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

Pri anesteziranih bolnikih, ki spontano dihaljo in imajo zavarovano dihalno pot, se bo verjetno pojavila depresija dihanja. Prav tako je prisotno tveganje za pojav mišične rigidnosti. Odmerek je potrebno skrbno prilagajati v skladu z bolnikovimi potrebami, morda pa bo potrebna tudi podpora z umetnim ventiliranjem in/ali urgentna intubacija. Priporočena začetna hitrost infundiranja za dopolnilno analgezijo pri anesteziranih bolnikih, ki spontano dihaljo, je 0,04 mikrogramov/kg/min, s titracijo odmerka do doseganja zadostnega učinka. Proučevali so razpone hitrosti infundiranja od 0,025 do 0,1 mikrogramov/kg/min.

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

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

Sočasna uporaba drugih zdravil:

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

Pri sočasni uporabi z remifentanilom so odmerke naslednjih zdravil: izoflurana, tiopentona, propofola in temazepama pri anesteziji zmanjšali za do 75 %.

Smernice za ukinitvev zdravila/nadaljevanje njegove uporabe v obdobju neposredno po kirurškem posegu: Zaradi zelo hitrega prenehanja delovanja že 5 do 10 minut po ukinitvi remifentanila ni več nobene preostale opioidne aktivnosti. Pri kirurških posegih, po katerih pričakujete pojav pooperativnih bolečin, je treba bolniku pred ukinitvijo remifentanila dati ustrezni analgetik. Analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem morate dati dovolj časa vnaprej, da bo pravočasno dosegel največji učinek. Analgetik izberite glede na vrsto kirurškega posega in potrebno stopnjo pooperativne nege.

Če pred koncem kirurškega posega dolgotrajnejša analgezija še ni dosežena, bo za ohranjanje analgezije v neposrednem pooperativnem obdobju lahko potrebno nadaljnje dajanje remifentanila, dokler analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem ne doseže svojega največjega učinka.

Smernice za uporabo zdravila pri mehanično ventiliranih bolnikih na intenzivni negi so podane v poglavju 4.2: Uporaba zdravila pri intenzivni negi.

Pri bolnikih, ki spontano dihanje, je treba hitrost infundiranja remifentanila najprej zmanjšati na 0,1 mikrogramov/kg/min. Potem lahko hitrost infundiranja povečujete ali zmanjšujete za največ 0,025 mikrogramov/kg/min na vsakih 5 minut, da boste stopnjo analgezije pri bolniku uravnovesili s frekvenco dihanja.

Remifentanil se sme uporabljati samo na oddelkih, ki imajo vso opremo za nadzor in podporo respiratorne in kardiovaskularne funkcije, ter pod strogim nadzorom oseb, ki so posebej usposobljene za prepoznavanje in zdravljenje učinkov močnih opioidov na dihanje.

Pri bolnikih, ki spontano dihanje, uporaba bolusnih injekcij remifentanila za zdravljenje bolečine v pooperativnem obdobju ni priporočljiva.

Dajanje zdravila s ciljno nadzorovano infuzijo (TCI)

Uvedba in vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih:

Med uvajanjem in vzdrževanjem anestezije pri ventiliranih odraslih bolnikih dajanje remifentanila s TCI kombinirajte z intravensko ali inhalacijsko uporabo hipnotika (glejte Smernice za odmerjanje zdravila pri odraslih v poglavju 4.2: Splošna anestezija/Odrasli/ Dajanje zdravila z ročno nadzorovano infuzijo). Skupaj s temi zdravili je ustrezno analgezijo za uvedbo anestezije in kirurški poseg običajno mogoče doseči s ciljnim krvnimi koncentracijami remifentanila v razponu od 3 do 8 nanogramov/ml. Odmerek remifentanila je treba titrirati glede na odziv pri posameznem bolniku. Pri kirurških posegih, ki povzročijo posebno močno stimulacijo, so lahko potrebne ciljne krvne koncentracije do 15 nanogramov/ml.

Pri zgoraj omenjenih priporočenih odmerkih remifentanil bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je torej treba dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečite okrepitev hemodinamičnih učinkov, kot sta hipotenzija in bradikardija (glejte poglavje Smernice za odmerjanje zdravila pri odraslih in Sočasna uporaba drugih zdravil v poglavju 4.2: Splošna anestezija/Odrasli/Dajanje zdravila z ročno nadzorovano infuzijo).

Za informacije o koncentracijah remifentanila v krvi, doseženih z ročno nadzorovano infuzijo, glejte Preglednico 6.

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

Smernice za ukinitvev zdravila/nadaljevanje njegove uporabe v neposrednem pooperativnem obdobju:
Ob koncu kirurškega posega, ko ustavite infuzijo TCI ali zmanjšate ciljno koncentracijo zdravila, se bo pri izračunanih koncentracijah remifentanila v območju od 1 do 2 nanogramov/ml verjetno povrnilo spontano dihanje. Kakor pri ročno nadzorovani infuziji je treba doseči pooperativno analgezijo še pred koncem posega z dajanjem analgetikov z dolgotrajnejšim delovanjem (glejte Smernice za ukinitvev zdravila v poglavju 4.2: Splošna anestezija/Odrasli/Dajanje zdravila z ročno nadzorovano infuzijo).

Zaradi nezadostnih podatkov dajanje remifentanila s TCI za vodenje pooperativne analgezije ni priporočljivo.

Pediatrična populacija (stari od 1 do 12 let)

Sočasne uporabe remifentanila z intravenskimi zdravili za uvajanje anestezije niso podrobno proučevali, zato pri tej populaciji ni priporočljiva. Pri pediatričnih bolnikih dajanja remifentanila s TCI niso proučevali, zato uporaba remifentanila s TCI pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Za vzdrževanje anestezije so priporočeni naslednji odmerki remifentanila:

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

*Sočasni anestetik	Bolusna injekcija (mikrogramov/kg)	Neprekinjena infuzija (mikrogramov/kg/min)	
		Začetna hitrost infundiranja	Razpon odmerkov
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

*pri sočasni uporabi z dušikovim oksidom/kisikom v razmerju 2:1

** minimalna alveolarna koncentracija (MAC – minimum alveolar concentration)

Pri dajanju remifentanila z bolusno injekcijo mora injiciranje trajati **najmanj 30 sekund**. Če bolnik ni prejel sočasnega bolusnega odmerka, smete kirurški poseg začeti šele po preteku najmanj 5 minut po začetku infuzije remifentanila. Pri uporabi samo dušikovega oksida (70 %) z remifentanim naj bodo običajne vzdrževalne hitrosti infundiranja med 0,4 in 3 mikrogramov/kg/min. Čeprav tega niso posebej proučevali, podatki za odrasle bolnike kažejo, da je primeren začetni odmerek 0,4 mikrogramov/kg/min. Pediatrične bolnike je treba nadzirati in jim odmerek titrirati do globine analgezije, ki je ustrezna za kirurški poseg.

Sočasna uporaba drugih zdravil:

Pri zgoraj omenjenih priporočenih odmerkih remifentanil bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran, halotan in sevofluran je torej treba dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečite okrepitev hemodinamičnih učinkov, kot sta hipotenzija in bradikardija. Podatki za oblikovanje priporočil za odmerjanje zdravila pri sočasni uporabi drugih hipnotikov, razen tistih, ki so navedeni v preglednici, niso na voljo (glejte poglavje 4.2: Splošna anestezija /Odrasli/Sočasna uporaba drugih zdravil).

Smernice za obravnavo bolnikov v neposrednem pooperativnem obdobju:

Uvedba drugega ustreznega analgetika pred ukinitvijo remifentanila:

Zaradi zelo hitrega prenehanja delovanja že 5 do 10 minut po ukinitvi remifentanila ni več nobene preostale opioidne aktivnosti. Pri kirurških posegih, po katerih pričakujete pojav pooperativnih bolečin, je treba bolniku pred ukinitvijo remifentanila dati ustreznega analgetika. Analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem morate dati dovolj časa vnaprej, da bo pravočasno dosegel terapevtski učinek. Ustrezno zdravilo(a), odmerek in čas dajanja je treba določiti vnaprej ter jih individualno prilagoditi glede na vrsto kirurškega posega in potrebno stopnjo pooperativne nege (glejte poglavje 4.4).

Novorojenčki/dojenčki (stari manj kot 1 leto)

Izkušnje iz kliničnih preskušanj o uporabi remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih (starih manj kot 1 leto; glejte poglavje 5.1) so omejene. Ob upoštevanju razlik v telesni masi (glejte poglavje 5.2) je farmakokinetični profil remifentanila pri novorojenčkih/dojenčkih (starih manj kot 1 leto) podoben kot pri odraslih, vendar zaradi nezadostnih kliničnih podatkov dajanje remifentanila pri tej starostni skupini ni priporočljivo.

Uporaba pri popolni intravenski anesteziji (TIVA – Total Intravenous anaesthesia); Iz kliničnih izkušenj so na voljo omejene izkušnje o uporabi remifentanila pri popolni intravenski anesteziji, vendar zaradi nezadostnih kliničnih podatkov ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Dajanje zdravila z ročno nadzorovano infuzijo

Smernice za odmerjanje pri anesteziji pri kirurških posegih na srcu:

Indikacija	Bolusna injekcija ($\mu\text{g/kg}$)	Neprekinjena infuzija ($\mu\text{g/kg/min}$)	
		Začetna hitrost infundiranja	Značilne hitrosti infundiranja
Uvedba anestezije	ni priporočljiva	1	-
Vzdrževanje anestezije			
▪ izofluran (začetni odmerek 0,4 MAC*)	0,5 - 1	1	0,003 - 4
▪ propofol (začetni odmerek 50 $\mu\text{g/kg/min}$)	0,5 - 1	1	0,01 - 4,3
Nadaljevanje pooperativne analgezije pred ekstubacijo	ni priporočljiva	1	0 - 1

* minimalna alveolarna koncentracija (MAC – minimum alveolar concentration)

Uporaba remifentanila ni priporočljiva pri bolnikih z oslabljenim delovanjem levega ventrikla (iztisni delež levega ventrikla manj kot 0,35), saj varna uporaba zdravila pri tej skupini bolnikov ni bila ugotovljena. Ni podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, pri kirurškem posegu na srcu.

Uvajanje anestezije:

Po dajanju hipnotika, s katerim želimo doseči izgubo zavesti pri bolniku, je treba remifentanil infundirati z začetno hitrostjo infundiranja 1 $\mu\text{g/kg/min}$. Dajanje bolusnih injekcij remifentanila med uvajanjem anestezije

pri bolnikih, ki imajo kirurški poseg na srcu, ni priporočljivo. Endotrahealno intubacijo smete izvesti šele po preteku najmanj 5 minut od začetka infuzije.

Vzdrževanje anestezije:

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost infundiranja remifentanila titrirati glede na bolnikove potrebe. Po potrebi lahko daste bolniku tudi dodatne počasne bolusne odmerke. Srčnim bolnikom z velikim tveganjem, na primer tistim z oslabljenim delovanjem ventriklov ali tistim, ki imajo kirurški poseg na zaklopkah, se sme dati največji bolusni odmerek zdravila 0,5 mikrogramov/kg.

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

Sočasna uporaba drugih zdravil:

Pri zgoraj omenjenih priporočenih odmerkih remifentanil bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije. Izofluran in propofol je torej treba dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečite okrepitev hemodinamičnih učinkov, kot sta hipotenzija in bradikardija. Podatki za oblikovanje priporočil za odmerjanje zdravila pri sočasni uporabi drugih hipnotikov, razen tistih, ki so navedeni v preglednici, niso na voljo (glejte poglavje 4.2: Splošna anestezija/Odrasli/Sočasna uporaba drugih zdravil).

Smernice za obravnavo bolnikov v pooperativnem obdobju

Pooperativno nadaljevanje uporabe remifentanila za zagotavljanje analgezije pred ekstubacijo:

Med premestitvijo bolnika v sobo za pooperativno nego je priporočljivo ohraniti hitrost infuzije remifentanila na končni hitrosti med operacijo. Po premestitvi je treba skrbno nadzirati njegovo raven analgezije in sedacije ter prilagoditi hitrost infundiranja remifentanila zahtevam posameznega bolnika (za dodatne informacije o oskrbi bolnikov na intenzivni negi glejte poglavje 4.2: Uporaba zdravila pri intenzivni negi).

Uvedba drugega ustreznega analgetika pred ukinitvijo remifentanila:

Zaradi zelo hitrega prenehanja delovanja že 5 do 10 minut po ukinitvi remifentanila ni več nobene preostale opioidne aktivnosti. Pred ukinitvijo remifentanila mora bolnik dovolj časa vnaprej prejeti druga ustrežna analgetična in sedativna zdravila, da bodo pravočasno dosegla terapevtski učinek. Priporočljivo je torej, da izberete ustrezno zdravilo(a) ter odmerek in čas dajanja, še preden boste bolnika odklopili z ventilatorja.

Smernice za ukinitvev remifentanila:

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

Med odklapanjem bolnika z ventilatorja hitrosti infundiranja remifentanila ne smete povečati, ampak jo lahko le zmanjšujete in shemo po potrebi dopolnite z drugim ustreznim analgetikom. Hemodinamične spremembe, kot sta hipertenzija in tahikardija, zdravite z drugim ustreznim zdravilom.

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

Dajanje zdravila s ciljno nadzorovano infuzijo (TCI)

Uvajanje in vzdrževanje anestezije:

Med uvajanjem in vzdrževanjem anestezije pri ventiliranih odraslih bolnikih dajanje remifentanila s TCI kombinirajte z intravensko ali inhalacijsko uporabo hipnotika (glejte preglednico v Smernice za odmerjanje zdravila pri anesteziji pri srčnih operacijah v poglavju 4.2: Anestezija pri srčnih operacijah/Dajanje zdravila z ročno nadzorovano infuzijo). Skupaj s temi zdravili je pri kirurških posegih na srcu običajno mogoče doseči ustrezno analgezijo na zgornjem koncu razpona ciljnih koncentracij remifentanila v krvi, ki se uporabljajo za splošne kirurške posege. Po titraciji remifentanila glede na bolnikov individualni odziv so v kliničnih študijah uporabili krvne koncentracije celo do 20 nanogramov/ml. Pri zgoraj omenjenih priporočenih odmerkih remifentanil bistveno zmanjša količino hipnotika, ki je potrebna za vzdrževanje anestezije, zato je treba izofluran in propofol dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečite okrepitev hemodinamičnih učinkov, kot sta hipotenzija in bradikardija (glejte preglednico v razdelkih Smernice za odmerjanje pri anesteziji pri srčnih operacijah in Sočasna uporaba drugih zdravil v poglavju 4.2: Anestezija pri kirurških posegih na srcu/Dajanje zdravila z ročno nadzorovano infuzijo).

Za informacije o koncentracijah remifentanila v krvi, doseženih z ročno nadzorovano infuzijo, glejte preglednico 6.

Smernice za ukinitvev zdravila/nadaljevanje njegove uporabe v neposrednem pooperativnem obdobju: Ob koncu kirurškega posega, ko ustavite infuzijo TCI ali zmanjšate ciljno koncentracijo zdravila, se bo pri izračunanih koncentracijah remifentanila v območju od 1 do 2 nanogramov/ml verjetno povrnilo spontano dihanje. Kakor pri ročno nadzorovani infuziji je treba doseči pooperativno analgezijo še pred koncem posega z dajanjem analgetikov z dolgotrajnejšim delovanjem (glejte Smernice za ukinitvev remifentanila v poglavju 4.2: Anestezija pri srčnih operacijah/Dajanje zdravila z ročno nadzorovano infuzijo).

Zaradi nezadostnih podatkov dajanje remifentanila s TCI za vodenje pooperativne analgezije ni priporočljivo.

Uporaba pri intenzivni negi

Odrasli

Remifentanil lahko uporabljate za zagotavljanje analgezije pri mehanično ventiliranih bolnikih na intenzivni negi. Po potrebi dodajte tudi sedative.

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih zdravila pri mehanično ventiliranih bolnikih na intenzivni negi so ugotavljali varnost in učinkovitost remifentanila v času do 3 dni (glejte poglavje 4.2: Uporaba pri intenzivni negi/Bolniki z ledvično okvaro na intenzivni negi in poglavje 5.2). Uporaba remifentanila torej ni priporočljiva za zdravljenje, daljše od 3 dni.

Uporabe remifentanila s TCI niso proučevali pri bolnikih na intenzivni negi, zato dajanje zdravila remifentanila s TCI pri teh bolnikih ni priporočljivo.

Priporočljivo je, da bolniku uvedete remifentanil s hitrostjo infundiranja od 0,1 mikrogramov/kg/min (6 mikrogramov/kg/h) do 0,15 mikrogramov/kg/min (9 mikrogramov/kg/h). Za doseganje želene ravni analgezije hitrost infundiranja titrirajte v korakih po 0,025 mikrogramov/kg/min (1,5 mikrogramov/kg/h). Med posameznimi prilagoditvami odmerka naj preteče najmanj 5 minut. Pri bolniku redno ocenjujte stanje in mu ustrezno prilagajajte hitrost infundiranja remifentanila. Če je dosežena hitrost infundiranja že 0,2 mikrogramov/kg/min (12 mikrogramov/kg/h) in je pri bolniku potrebna sedacija, je priporočljivo začeti z dajanjem ustreznega sedativa (glejte spodaj). Odmerek sedativa tudi titrirajte, da boste dosegli želeno stopnjo sedacije. Če je potrebna dodatna analgezija, lahko še naprej povečujete hitrost infundiranja remifentanila v korakih po 0,025 mikrogramov/kg/min (1,5 mikrogramov/kg/h).

Naslednja preglednica povzema začetne hitrosti infundiranja ter običajni razpon odmerkov za zagotovitev analgezije pri posameznih bolnikih:

Smernice za odmerjanje remifentanila pri intenzivni negi:

Neprekinjena infuzija mikrogramov/kg/min (mikrogramov/kg/h)	
Začetna hitrost	Razpon
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,38) do 0,74 (44,6)

Pri intenzivni negi uporaba bolusnih odmerkov ni priporočljiva.

Uporaba remifentanila zmanjša potrebni odmerek sočasno uporabljenih sedativov. Običajni začetni odmerki sedativov, če so ti potrebni, so podani spodaj.

Priporočeni začetni odmerek sedativov, če so potrebni:

Sedativ	Bolus (mg/kg)	Infuzija (mg/kg/h)
Propofol	do 0,5	0,5
Midazolam	do 0,03	0,03

Da bi omogočili ločeno titracijo odmerkov posameznih zdravil, sedativov ne smete uporabljati v mešanici.

Dodatna analgezija pri ventiliranih bolnikih, ki imajo stimulativen poseg:

Za zagotovitev dodatne analgetične zaščite pri ventiliranih bolnikih, ki imajo stimulativen in/ali boleč kirurški poseg, na primer endotrahealno sukucijo, prevezovanje ran in fizioterapijo, je lahko potrebno povečanje obstoječe hitrosti infundiranja remifentanila. Priporočljivo je, da vsaj 5 minut pred začetkom stimulativnega posega ohranjate hitrost infundiranja remifentanila na najmanj 0,1 mikrogramov/kg/min (6 mikrogramov/kg/h). V pričakovanju dodatne potrebe po analgeziji ali kot odgovor nanjo, lahko odmerek zdravila dodatno prilagajate na 2 do 5 minut v korakih po 25 % do 50 %. Za zagotavljanje dodatne analgezije med stimulativnimi posegi so uporabili srednjo hitrosti infundiranja 0,25 mikrogramov/kg/min (15 mikrogramov/kg/h), največja hitrost pa je bila 0,75 mikrogramov/kg/min (45 mikrogramov/kg/h).

Uvedba drugega ustreznega analgetika pred ukinitvijo remifentanila:

Zaradi zelo hitrega prenehanja delovanja že 5 do 10 minut po ukinitvi remifentanila ni več nobene preostale opioidne aktivnosti, ne glede na trajanje infuzije. Po dajanju remifentanila je treba upoštevati možnost pojava tolerance in hiperalgezije. Pred ukinitvijo remifentanila je treba bolniku torej dati druga ustrezna analgetična in sedativna zdravila za preprečevanje hiperalgezije in s tem povezanih hemodinamičnih sprememb. Ta zdravila morate bolniku dati dovolj časa vnaprej, da bodo pravočasno dosegla terapevtski učinek. V nabor možnosti za doseganje analgezije sodijo peroralni, intravenski ali lokalni analgetiki z daljšim delovanjem, katerih dajanje nadzorujeta medicinska sestra ali bolnik sam. Ob zmanjševanju infundiranja remifentanila je treba pri teh tehnikah odmerke vedno titrirati glede na individualne potrebe posameznega bolnika. Priporočljivo je torej, da še pred ukinitvijo remifentanila izberete ustrezno zdravilo(a) ter odmerek in čas dajanja.

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

Smernice za ekstubacijo in ukinitve remifentanila:

Za nemoteno okrevanje pri uporabi sheme z remifentanilom, je priporočljivo, da pred ekstubacijo hitrost infundiranja remifentanila postopoma (v trajanju do 1 ure) titirate do hitrosti 0,1 μ g/kg/min (6 μ g/kg/uro). Po ekstubaciji je treba hitrost infundiranja zmanjševati v korakih po 25 % s časovnimi razmiki najmanj 10 minut, do zaključka infuzije.

Med odklapljanjem bolnika z ventilatorja hitrosti infundiranja zdravila ne smete povečati, ampak jo lahko le zmanjšujete in shemo po potrebi dopolnite z drugim ustreznim analgetikom.

Po ukinitvi remifentanila je treba intravensko kanilo očistiti ali jo odstraniti, da preprečite poznejše nenamerno dajanje zdravila.

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

Pediatrična populacija

Uporaba remifentanila pri bolnikih, mlajših od 18 let, na intenzivni negi ni priporočljiva, ker ni podatkov o uporabi zdravila pri pediatričnih bolnikih.

Bolniki z ledvično okvaro

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

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (starejši od 65 let)

Splošna anestezija:

Pri uporabi remifentanila pri tej skupini bolnikov je potrebna previdnost. Prvi začetni odmerek remifentanila, ki ga daste bolnikom, starejšim od 65 let, naj bo polovica priporočenega odmerka za odrasle, potem pa odmerek titrirajte glede na bolnikove individualne potrebe. Pri tej skupini bolnikov so namreč opazili povečano občutljivost za farmakološke učinke remifentanila. Omenjena prilagoditev odmerka velja za uporabo zdravila v vseh fazah anestezije, vključno z uvajanjem in vzdrževanjem analgezije ter pri analgeziji v neposrednem pooperativnem obdobju.

Zaradi povečane občutljivosti starostnikov za remifentanil mora biti pri njegovem dajanju s TCI pri tej skupini bolnikov začetna ciljna koncentracija od 1,5 do 4 nanogramov/ml, pozneje odmerek titriramo glede na bolnikov odziv.

Anestezija pri srčnih operacijah:

Začetno zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte tudi poglavje 4.2: Anestezija pri srčnih operacijah).

Intenzivna nega:

Začetno zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte tudi poglavje 4.2: Uporaba pri intenzivni negi).

Bolniki s prekomerno telesno maso

Pri ročno nadzorovani infuziji je priporočljivo, da pri bolnikih s prekomerno telesno maso zmanjšate odmerek remifentanila do odmerka, določenega na podlagi idealne telesne mase, saj očistek remifentanila in njegov volumen porazdelitve boljše korelirata z idealno telesno maso boljše z dejansko telesno maso.

Pri izračunu puste telesne mase (LBM – lean body mass), ki je uporabljena v modelu Minto, je treba upoštevati, da bo vrednost LBM verjetno podcenjena pri bolnicah z indeksom telesne mase (ITM), večjim od 35 kg/m^2 , ter pri bolnikih z BMI, večjim od 40 kg/m^2 . Da tem bolnikom ne bi dali premajhnega odmerka, je treba dajanje remifentanila s TCI skrbno titrirati glede na odziv pri posameznem bolniku.

Bolniki z ledvično okvaro

Sodeč po doslej opravljenih raziskavah prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic, vključno z bolniki na intenzivni negi, ni potrebna.

Bolniki z jetrno okvaro

Izsledki študij, opravljenih pri omejenem številu bolnikov z motnjami delovanja jeter, ne utemeljujejo uvedbe posebnih priporočil za odmerjanje zdravila, vendar so bolniki s hudo jetrno okvaro lahko nekoliko bolj občutljivi za zaviralni učinek remifentanila na dihanje (glejte poglavje 4.4). Te bolnike je treba skrbno nadzirati in odmere remifentanila titrirati glede na njihove individualne potrebe.

Bolniki na nevrokirurških posegih

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

Bolniki, razvrščeni v razred ASA III/IV

Splošna anestezija:

Ker lahko pričakujemo, da bodo hemodinamični učinki močnih opioidov bolj izraženi pri bolnikih, razvrščenih v razred ASA III/IV, je pri uporabi remifentanila pri tej skupini potrebna previdnost. Priporočljivo je torej zmanjšanje začetnega odmerka ter poznejša titracija odmerka do zadostnega učinka. Podatki za pediatrične bolnike ne zadoščajo za dajanje priporočil za odmerjanje.

Pri bolnikih, razvrščenih v razred ASA III ali IV je treba pri uporabi s TCI uporabiti nižjo začetno ciljno vrednost od 1,5 do 4 nanogramov/ml in jim odmerek potem titrirati do zadostnega odziva.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu:

Začetno zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte tudi poglavje 4.2: Anestezija pri kirurških posegih na srcu).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali druge analoge fentanila ali za katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

Remifentanil je kontraindiciran za uporabo kot samostojna učinkovina za uvajanje anestezije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Remifentanil smete uporabljati samo na oddelkih, ki imajo vso opremo za nadzor in podporo respiratorne in kardiovaskularne funkcije. Smejo ga uporabljati le osebe, ki so posebej usposobljene za uporabo anestetikov ter za prepoznavanje in zdravljenje pričakovanih neželenih učinkov močnih opioidov, vključno s postopkom kardiopulmonalnega oživljanja. Tovrstno usposabljanje mora vključevati tudi ugotavljanje in vzdrževanje odprtosti dihalnih poti ter izvajanje asistirane ventilacije.

Ni priporočljivo, da traja uporaba remifentanila pri mehanično ventiliranih bolnikih na intenzivni negi dlje kot 3 dni.

Hitro prenehanje delovanja/prehod na drug ustrezen analgetik:

Zaradi zelo hitrega prenehanja delovanja že 5 do 10 minut po ukinitvi remifentanila ni več nobene preostale opioidne aktivnosti. Bolnikom na operacijah, po katerih pričakujete pojav pooperativnih bolečin, je treba pred ukinitvijo remifentanila dati ustrezne analgetike. Po dajanju remifentanila na oddelkih za intenzivno nego je treba upoštevati možnost pojava tolerance in hiperalgezije ter s tem povezanih hemodinamičnih sprememb. Pred ukinitvijo remifentanila je treba bolniku torej dati druga ustrezna analgetična in sedativna zdravila. Analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem morate dati dovolj časa vnaprej, da bo pravočasno dosegel terapevtski učinek. Ustrezno zdravilo(a), odmerek in čas dajanja je treba določiti vnaprej ter jih individualno prilagoditi glede na vrsto kirurškega posega in potrebno stopnjo pooperativne nege pri bolniku. Pri uporabi drugih opioidnih zdravil v okviru sheme za prehod na drugo ustrezno analgezijo je treba koristiti nudenja zadostne pooperativne analgezije vedno pretehtati glede na možno tveganje za nastanek depresije dihanja.

Ukinitiv zdravljenja:

Po nagli ukinitvi remifentanila so redko poročali o pojavu simptomov, vključno s tahikardijo, hipertenzijo in vznemirjenostjo, še posebej po daljši uporabi, ki je trajala dlje kot 3 dni. V opisanih primerih je koristila ponovna uvedba in nato postopno zmanjševanje infuzije. Pri mehanično ventiliranih bolnikih na intenzivni negi uporaba remifentanila ni priporočljiva za zdravljenje, ki je daljše od 3 dni.

Mišična rigidnost - preprečevanje in zdravljenje:

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

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

Depresija dihanja - preprečevanje in zdravljenje:

Kakor pri vseh močnih opioidih tudi pri remifentanilu globoko analgezijo spremlja opazna depresija dihanja, zato ga smete uporabljati le tam, kjer je na voljo oprema za nadzor in zdravljenje depresije dihanja. Pri bolnikih z motnjami delovanja dihal je potrebna posebna previdnost.

Pojav depresije dihanja je treba ustrezno zdraviti, vključno z zmanjšanjem hitrosti infundiranja za 50 % ali z začasno prekinitvijo infuzije. Za razliko od drugih analogov fentanila, remifentanil tudi po daljšem dajanju ne povzroča ponavljajočih se depresij dihanja. Ker pa lahko na pooperativno okrevanje bolnika vplivajo mnogi dejavniki, je pomembno paziti na to, da je bolnik pred odpustom iz prebujevalnice pri polni zavesti in da je spontano dihanje zadostno.

Načeloma tveganja za zapoznelo depresijo dihanja pri remifentanilu ni, vendar so ob prisotnosti drugih nepričakovanih dejavnikov (nenamerna aplikacija bolusnega odmerka (glejte odstavek spodaj) in sočasno dajanje opioidov z dolgotrajnim delovanjem) poročali o depresiji dihanja, ki se je pojavila do 50 minut po zaključku infuzije.

Srčnožilni učinki:

Tveganje za srčnožilne učinke zdravila, npr. hipotenzijo in bradikardijo, ki lahko v redkih primerih vodijo do asistole/srčnega zastoja (glejte poglavji 4.5 in 4.8), lahko zmanjšate z znižanjem hitrosti infundiranja remifentanila ali odmerka sočasnega anestetika oziroma z intravenskim dajanjem tekočine, vazopresorja ali antiholinergičnih zdravil, kot je primerno.

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

Nenamerna aplikacija:

V mrtvem prostoru intravenske linije in/ali v kanili lahko ostane zadostna količina remifentanila, da po spiranju z intravensko raztopino ali z drugimi zdravili povzroči depresijo dihanja, apnejo in/ali mišično rigidnost pri bolniku. Temu se lahko izognete z injiciranjem remifentanila v intravensko linijo s hitrim pretokom ali v namensko intravensko linijo, ki jo boste po koncu dajanja remifentanila sneli.

Zloraba zdravila:

Kot ostali opiodi lahko tudi remifentanil povzroči odvisnost.

Pediatrska populacija

Novorojenčki/dojenčki (stari manj kot 1 leto):

Na voljo so omejeni podatki o uporabi zdravila pri novorojenčkih/dojenčkih, mlajših od 1 leta (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, da bi prišlo do medsebojnega delovanja z zdravili, ki se tudi presnavljajo s tem encimom.

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

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

Sočasno dajanje remifentanila lahko poslabša simpatolitične/vagotonične učinke drugih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ustrezni in dobro nadzorovani študij pri nosečnicah ni. Remifentanil se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če njegove pričakovane koristi odtehtajo morebitno tveganje za plod.

Ni znano, ali se remifentanil izloča v materino mleko. Vendar se v materino mleko pri človeku izločajo analogi fentanila, poleg tega so po dajanju remifentanila podganam v mleku samic našli remifentanilu sorodne snovi. Doječim materam je zato treba svetovati, naj po prejemu remifentanila za 24 ur prekinejo dojenje.

Rojevanje in porod

Podatki, na podlagi katerih bi lahko priporočili uporabo remifentanila med porodom ali carskim rezom, so nezadostni. Znano je, da remifentanil prehaja skozi placentno pregrado in da lahko analogi fentanila pri otroku povzročijo depresijo dihanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Po anesteziji z remifentanilom bolnik ne sme voziti ali upravljati s stroji. Zdravnik naj presodi, kdaj lahko spet začne s temi dejavnostmi. Priporočljivo je, da ima bolnik ob odpustu domov spremstvo in da se izogiba uživanju alkoholnih pijač.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z uporabo remifentanila, so neposredno podaljšanje farmakoloških učinkov μ -opioidnih agonistov. Ti neželeni učinki izzvenijo v nekaj minutah po ukinitvi remifentanila ali po zmanjšanju hitrosti njegovega dajanja.

Neželeni učinki so naštetih spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnosti spodaj so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema

Redki: O alergijskih reakcijah, vključno z anafilakso, so poročali pri bolnikih, ki so prejeli remifentanil skupaj z vsaj enim anestetikom.

Psihiatrične motnje

Neznana: odvisnost od zdravila

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: rigidnost skeletnih mišic
Redki: sedacija (med zbujanjem iz splošne anestezije)
Neznana: konvulzije

Srčne bolezni

Pogosti: bradikardija
Redki: Pri bolnikih, ki so prejeli remifentanil skupaj z drugimi anestetiki, so poročali o asistoliji/zastoju srca, običajno s predhodno bradikardijo.
Neznana: atrioventrikularni blok

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: zaprtost

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: pruritus

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti:	pooperativno drgetanje
Občasni:	pooperativne bolečine
Neznana:	pojav tolerance na zdravilo

Ukinitev zdravljenja

Po nagli prekinitvi zdravljenja, še posebno po daljšem dajanju, ki je trajalo dlje kot 3 dni (glejte poglavje 4.4), so po odtegnitvi remifentanila redko poročali o pojavu simptomov, vključno s tahikardijo, hipertenzijo in vznemirjenostjo.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

V primeru prevelikega odmerjanja ali suma nanj uvedite naslednje ukrepe: ukinite dajanje remifentanila, vzdržujte odprte dihalne poti pri bolniku, uvedite asistirano ali nadzorovano ventilacijo s kisikom in ohranjajte ustrezno delovanje srčnožilnega sistema. Če je depresija dihanja združena z mišično rigidnostjo, bo lahko potrebna tudi uporaba živčnomišičnega blokatorja, da olajšate asistirano ali nadzorovano ventilacijo. Za zdravljenje hipotenzije lahko uporabite intravenske tekočine in vazopresorje, skupaj z drugimi podpornimi ukrepi.

Kot specifičen antidot za zdravljenje hude depresije dihanja in mišične rigidnosti lahko uporabite intravenski opioidni antagonist, kot je nalokson. Malo verjetno je, da bi po prevelikem odmerjanju remifentanila depresija dihanja trajala dlje od učinka opioidnega antagonista.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na živčevje; Anestetiki, Opioidni anestetiki
Oznaka ATC: N01AH06

Remifentanil je selektivni agonist na μ -opioidnih receptorjih s hitrim nastopom in zelo kratkim trajanjem delovanja. Učinku remifentanila na μ -opioidne receptorje nasprotujejo antagonisti narkotikov, kot je nalokson.

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

Pediatrična populacija

Novorojenčki/dojenčki (stari manj kot 1 leto)

V randomizirani (razmerje 2 : 1, remifentanil : halotan), odprti, multicentrični študiji s paralelnima skupinama pri 60 mlajših dojenčkih in novorojenčkih v starosti ≤ 8 tednov (aritmetična sredina 5,5 tednov) s fizičnim statusom I-II po razvrstitvi društva ameriških anesteziologov (ASA – American Society of Anesthesiologists), ki so imeli piloromiotomijo, so primerjali učinkovitost in varnost remifentanila (dajanega v obliki neprekinjene infuzije z začetno hitrostjo 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$ z dodatnimi odmerki ali spremembo hitrosti infundiranja po potrebi) s halotanom (dajanega pri 0,4 % z dodatnimi povečanji po potrebi). Vzdrževanje

anestezije je bilo doseženo z dodatnim dajanjem 70 % dušikovega oksida (N₂O) in 30 % kisika. Časi okrevanja so bili pri skupini z remifentanilom boljši kot pri skupini s halotanom (nesignifikatno). Uporaba pri popolni intravenski anesteziji (TIVA) – v kirurških posegih pri otrocih starih od 6 mesecev do 16 let so v treh randomiziranih, odprtih študijah popolno intravensko anestezijo primerjali z inhalacijsko anestezijo. Rezultati so povzeti v spodnji preglednici.

Kirurški poseg	Starost (l), (N)	Pogoji pri študiji (vzdrževanje anestezije)	Ekstubacija (min) (sredina (SD))
Kirurški poseg spodnjega abdomna/urološki kirurški poseg	0,5 – 16 (120)	TIVA: propofol (5 – 10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalacijska anestezija: sevofluran (1,0 – 1,5 MAC) in remifentanil (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p < 0,05)
Kirurški poseg v predelu ušes, nosa, grla (ENT)	4 – 11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalacijska anestezija: desfluran (1,3 MAC) in <u>N₂O mešanica</u>	9,4 (2,9) Nesignifikantna razlika
Splošni poseg ali kirurški poseg v predelu ušes, nosa, grla	2 – 12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 – 0,5 µg/kg/min) + propofol (100 – 200 µg/kg/min)	Primerljivi časi ekstubacije (na podlagi omejenih podatkov)
		Inhalacijska anestezija: sevofluran (1,0 – 1,5 MAC) in <u>N₂O mešanica</u>	

V študiji kirurških posegov spodnjega abdomna/uroloških kirurških posegov, v kateri so primerjali remifentanil/propofol z remifentanilom/sevofluranom, se je hipotenzija pojavljala značilno pogosteje pri remifentanilu/sevofluranu, bradikardija pa značilno pogosteje pri remifentanilu/propofolu. V študiji kirurških posegov v predelu ušes, nosa, grla v kateri so primerjali remifentanil/propofol z desfluranom/dušikovim oksidom, je bila značilno višja srčna frekvenca pri bolnikih, ki so prejeli desfluran/dušikov oksid, kot pri tistih, ki so prejeli remifentanil/propofol, ter v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po dajanju priporočenega odmerka remifentanila je njegova efektivni razpolovni čas od 3 do 10 minut. Povprečni očistek remifentanila pri mladostnikih je 40 ml/min/kg, osrednji volumen porazdelitve je 100 ml/kg, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 350 ml/kg. Koncentracije remifentanila v krvi so sorazmerne odmerku v celotnem razponu priporočenih odmerkov. Za vsako povečanje hitrosti infundiranja za 0,1 µg/kg/min se koncentracija remifentanila v krvi poveča za 2,5 ng/ml. Vezava remifentanila na plazemske belakovine je približno 70 %.

Presnova

Remifentanil je opioid, ki ga presnavljajo nespecifične esterase v krvi in tkivih. Presnova remifentanila vodi do nastanka karboksilnokislinskega presnovka, ki ima pri psih 4600-krat manjšo aktivnost kot remifentanil. Študije pri človeku kažejo, da je vsa farmakološka aktivnost zdravila odvisna od matične spojine, torej aktivnost tega presnovka ni klinično pomembna. Razpolovni čas presnovka pri zdravih odraslih je 2 uri.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se preko ledvic izloči 95 % primarnega presnovka remifentanila v približno 7 do 10 urah. Remifentanil ni substrat za plazemske holinesteraze.

Prehajanje zdravila skozi placento in v materino mleko

Študije prehajanja zdravila skozi placento pri podganah in kuncih so pokazale, da so mladiči izpostavljeni remifentanilu in/ali njegovim presnovkom v času rasti in razvoja. Remifentanilu sorodne snovi prehajajo v mleko podgan v času laktacije. V kliničnem preskušanju pri človeku je koncentracija remifentanila v krvi ploda znašala približno 50 % koncentracije v krvi matere. Arteriovensko razmerje koncentracij remifentanila pri plodu je znašalo približno 30 %, kar kaže na presnavljanje remifentanila pri novorojenčku.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

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

Ledvična okvara

Izvedene klinične študije kažejo, da stanje ledvic ne vpliva na hitro okrevanje bolnika po analgeziji z remifentanilom.

Farmakokinetika remifentanila se ne spremeni bistveno pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare tudi pri uporabi zdravila na intenzivni negi, ki traja do 3 dni.

Pri bolnikih z ledvično okvaro je zmanjšan očistek karboksilnokislinskega presnovka. Pri bolnikih na intenzivni negi, ki imajo zmerno/hudo ledvično okvaro, lahko torej pričakujete, da bo koncentracija karboksilnokislinskega presnovka dosegla vrednost približno 100-kratnika koncentracije remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja. Klinični podatki so pokazali, da pri takšnih bolnikih kopičenje tega presnovka ne vodi do klinično pomembnih učinkov na μ -opioidne receptorje tudi po infundiranju remifentanila, ki traja do 3 dni. Ni podatkov o varnosti in o farmakokinetičnem profilu presnovka po infundiranju remifentanila, ki traja dlje kot 3 dni. Ni dokazov, da se pri uporabi metod nadomeščanja delovanja ledvic remifentanil izloča .

Med hemodializo se izloči najmanj 30 % karboksilnokislinskega presnovka.

Jetrna okvara

Farmakokinetika remifentanila ni spremenjena pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, ki čakajo na presaditev jeter ali med nehepatično fazo presaditve jeter. Bolniki s hudo jetrno okvaro so lahko nekoliko bolj občutljivi za zaviralne učinke remifentanila na dihanje. Te bolnike morate natančno nadzorovati ter odmere remifentanila titrirati glede na potrebe individualnega bolnika.

Pediatrična populacija

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

Starostniki

V primerjavi z mlajšimi bolniki je pri starostnikih nad 65 let starosti očistek remifentanila nekoliko zmanjšan (za približno 25 %). Farmakodinamična aktivnost remifentanila narašča s starostjo. Po prejemu remifentanila imajo starejši bolniki za 50 % manjši EC_{50} za nastanek delta valov na elektroencefalogramu (EEG) od mlajših

bolnikov, zato je treba pri starejših bolnikih začetni odmerek remifentanila zmanjšati za 50 % in ga potem skrbno titrirati glede na potrebe individualnega bolnika.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kakor nekateri drugi analogi fentanila je tudi remifentanil povzročil podaljšanje trajanja akcijskega potenciala (APD – action potential duration) na izoliranih Purkinjevih vlaknih psov. Pri 0,1 mikromolarni koncentraciji (38 ng/ml) ni bilo nobenih učinkov. Opazili so jih pri 1 mikromolarni koncentraciji (377 ng/ml), pri 10 mikromolarni koncentraciji (3770 ng/ml) pa so bili statistično značilni. Ti dve koncentraciji sta 12-kratnik in 119-kratnik največjih verjetnih prostih koncentracij (oziroma 3-kratnik in 36-kratnik največjih verjetnih koncentracij v polni krvi) po prejemu največjega priporočenega terapevtskega odmerka.

Akutna toksičnost

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

Pri psih so mikrokrvavitve v možganih zaradi hipoksije minile v 14 dneh po zaključku dajanja zdravila.

Toksičnost pri večkratnih odmerkih

Bolusni odmerki remifentanila so pri neventiliranih podganah in psih pri vseh skupinah odmerkov povzročili depresijo dihanja, pri psih pa reverzibilne možganske mikrokrvavitve. Poznejše raziskave so pokazale, da so te mikrokrvavitve nastale zaradi hipoksije in niso specifične za remifentanil. Mikrokrvavitev v možganih pa niso opazili v študijah infundiranja zdravila neventiliranim podganam in psom, ker so bile te študije izvedene z odmerki, ki niso povzročili hude depresije dihanja.

Na podlagi predkliničnih študij lahko sklepamo, da je najverjetnejši vzrok za potencialno resne neželene učinke zdravila pri človeku depresija dihanja in z njo povezane posledice.

Intratekalno dajanje zdravila, ki je vsebovalo samo glicin (t.j. brez remifentanila), je pri psih povzročilo vznemirjenost, bolečine in okvare zadnjih okončin ter motnje koordinacije. Menijo, da so ti učinki posledica te pomožne snovi. Zaradi boljše pufrske sposobnosti krvi, hitrejšega redčenja zdravila in nizke koncentracije glicina v zdravilu ta izsledek ni klinično pomemben za intravensko uporabo remifentanila.

Študije reproduktivne toksičnosti

Po vsakodnevnem injiciranju v času najmanj 70 dni je remifentanil zmanjšal plodnost pri podganjih samcih. Odmerka brez opaznega učinka niso ugotovili. Pri podganjih samicah plodnost ni bila prizadeta. Pri podganah ali kuncih niso opazili teratogenih učinkov. Dajanje remifentanila podganam skozi ves čas pozne gestacije in laktacije tudi ni bistveno vplivalo na preživetje, razvoj ali uspešnost razmnoževanja generacije F₁.

Genotoksičnost

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

Kancerogenost

Dolgoročne študije kancerogenosti niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin

klorovodikova kislina 37 % (za uravnavo pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Remifentanila ne smete mešati drugimi zdravili, razen tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

Ne smete ga mešati z raztopino Ringerjevega laktata injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata in glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje.

Zdravila Remifentanil ne smete mešati s propofolom v isti intravenski raztopini.

Dajanje remifentanila v isto intravensko linijo s krvjo/serumom/plazmo ni priporočljivo. Prisotnost nespecifičnih esteraz v krvnih produktih lahko privede do hidrolize remifentanila do njegovih neaktivnih presnovkov.

6.3 Rok uporabnosti

Viale:

Remifentanil Orion 1 mg: 18 mesecev

Remifentanil Orion 2 mg: 2 leti

Remifentanil Orion 5 mg: 3 leta

Rok uporabnosti po rekonstituciji:

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za čas 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in ti naj običajno ne bi presegli 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Rok uporabnosti po redčenju:

Vse mešanice z infuzijskimi raztopinami je treba uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Remifentanil Orion 1 mg: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Remifentanil Orion 2 mg and 5 mg: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju koncentrata glejte poglavje 6.3

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

steklena viala (tip I) z zamaškom iz klorobutilne gume in natično zaporko:

Remifentanil 1 mg:

Velikost pakiranja 5 x 5 ml vial

Remifentanil Orion 2 mg:

Velikost pakiranja: 5 x 5 ml vial

Remifentanil Orion 5 mg:

Velikost pakiranja: 5 x 10 ml vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Remifentanil je treba pripraviti za intravensko uporabo z dodatkom ustrezne količine (1 ml, 2 ml ali 5 ml) raztopine za redčenje, da dobite rekonstituirano raztopino s koncentracijo približno 1 mg/ml remifentanila. Po videzu je raztopina bistra, brezbarvna in praktično brez delcev.

Po rekonstituciji raztopino vizualno preglejte, da ni prišlo do kontaminacije, spremembe barve ali poškodb na vsebniku. Raztopino zavržite, če se pojavi katerakoli od omenjenih sprememb. Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj. Neuporabljeno raztopino zavržite.

Remifentanila ne smete dajati s pomočjo ročno nadzorovane infuzije brez dodatnega redčenja do koncentracije od 20 do 25 mikrogramov/ml (priporočeno redčenje za odrasle je 50 mikrogramov/ml, za pediatrične bolnike, stare 1 leto ali več, pa od 20 do 25 mikrogramov/ml).

Remifentanila ne smete dajati s ciljno nadzorovano infuzijo (TCI) brez predhodnega redčenja (priporočena stopnja redčenja za TCI je od 20 do 50 mikrogramov/ml).

Redčenje je odvisno od tehničnih zmožnosti infuzijske naprave in predvidenih potreb bolnika.

Izkazalo se je, da je remifentanil združljiv z naslednjimi intravenskimi raztopinami, če ga damo v vstavljeni intravenski kateter:

voda za injekcije

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

glukoza 50 mg/ml (5 %) in 9 mg/ml natrijev klorid (0,9 %) raztopina za injiciranje

natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje

natrijev klorid 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopina za injiciranje

Po redčenju morate raztopino vizualno pregledati, da je bistra, brezbarvna in praktično brez delcev ter da je vsebnik nepoškodovan. Raztopino, pri kateri so prisotne tovrstne pomanjkljivosti, morate zavreči.

Izkazalo se je, da je remifentanil združljiv z naslednjimi intravenskimi raztopinami, če ga damo v vstavljeni intravenski kateter:

Ringerjev laktat raztopina za injiciranje

Ringerjev laktat in glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

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

Remifentanil Orion 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
5363-I-1721/12

Remifentanil Orion 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
5363-I-1722/12

Remifentanil Orion 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
5363-I-1723/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. september 2010

Datum podaljšanja: 16. maj 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.05.2012