

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Remifentanil Sandoz 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Ena viala vsebuje 1 mg remifentanila (v obliki remifentanilijevega klorida).
Po rekonstituciji skladno z navodili v poglavju 6.6 vsebuje 1 ml 1 mg remifentanila (1 mg v 1 ml).

Remifentanil Sandoz 2 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Ena viala vsebuje 2 mg remifentanila (v obliki remifentanilijevega klorida).
Po rekonstituciji skladno z navodili v poglavju 6.6, vsebuje 1 ml 2 mg remifentanila (2 mg v 2 ml).

Remifentanil Sandoz 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Ena viala vsebuje 5 mg remifentanila (v obliki remifentanilijevega klorida).
Po rekonstituciji skladno z navodili v poglavju 6.6, vsebuje 1 ml 5 mg remifentanila (5 mg v 5 ml).

Rekonstituirana raztopina vsebuje 1mg/ml, če je pripravljena skladno z navodili (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 skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Remifentanil Sandoz se uporablja kot analgetik pri uvedbi in/ali vzdrževanju splošne anestezije.

Zdravilo Remifentanil Sandoz se uporablja za zagotavljanje analgezije pri umetno ventiliranih bolnikih v enotah za intenzivno terapijo, starih 18 let ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Remifentanil Sandoz se sme uporabljati le v ustanovah, kjer razpolagajo s kompletno opremo za nadzor in podporo dihalne in kardiovaskularne funkcije, in to le osebe, ki so posebej usposobljene za dajanje anestetikov in znajo prepoznati in obvladovati pričakovane neželene učinke močnih opioidov, vključno s kardiopulmonalnim oživljanjem. Takšno usposabljanje mora

vključevati vzpostavitev in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti bolnika in umetno ventiliranje pljuč.

Kontinuirano infuzijo zdravila Remifentanil Sandoz se mora dajati z uporabo kalibrirane infuzijske naprave v intravenski dovod s hitrim pretokom ali z namenskim intravenskim dovodom. Ta infuzijski dovod mora biti priključen na vensko kanilo ali v njeni neposredni bližini, da bi bil morebitni prazni prostor čim manjši (glejte poglavje 6.6, kjer so navedene dodatne informacije vključno s tabelami s primeri infuzijskih pretokov glede na telesno maso, kot pomoč pri titriranju odmerka zdravila Remifentanil Sandoz glede na potrebe posameznega bolnika po anestetiku).

Zdravilo Remifentanil Sandoz se lahko tudi daje s ciljno nadzorovano infuzijo (target controlled infusion - TCI) z odobreno infuzijsko napravo, ki ima vgrajen Mintov farmakokinetični model s kovarianco starosti in vitke telesne mase (LBM – „lean body mass”-telesna masa brez maščobnega tkiva) (Anesthesiology 1997;86;10-23).

Paziti je treba, da ne pride do zapore ali prekinitve infuzijskega dovoda ter poskrbeti za pravilno čiščenje, tako da se iz dovodov odstranijo vsi ostanki zdravila Remifentanil Sandoz po uporabi (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Remifentanil Sandoz je namenjeno samo za intravensko uporabo in se ne sme dajati v obliki epiduralne ali intratekalne injekcije (glejte poglavje 4.3)

Redčenje:

Zdravilo Remifentanil Sandoz se lahko po rekonstituciji nadalje redči (glejte poglavji 6.3 in 6.6).

Za ročno nadzorovano infundiranje se zdravilo Remifentanil Sandoz lahko razredči do koncentracij 20 do 250 mikrogramov/ml (50 mikrogramov/ml je priporočeno redčenje za odrasle in 20 do 25 mikrogramov/ml za pediatrične bolnike stare 1 leto in več).

Za TCI je priporočeno redčenje zdravila Remifentanil Sandoz 20 do 50 mikrogramov/ml.

4.2.1 Splošna anestezija

Dajanje zdravila Remifentanil Sandoz je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegov odziv..

4.2.1.1 Odrasli*Ročno nadzorovano infundiranje (MCI – „Manually-Controlled Infusion“)*

Tabela 1 povzema začetne stopnje infundiranja in razpon odmerkov:

Tabela 1: Smernice za odmerjanje za odrasle

INDIKACIJA	BOLUSNA INJEKCIJA (mikrogrami/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA (mikrogrami/kg/min)	
		Začetna stopnja	Razpon

Indukcija anestezije	1 (dajajte v ne manj kot v 30 sekundah)	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

Kadar se daje v obliki bolusne injekcije, čas apliciranja zdravila Remifentanil Sandoz ne sme biti krajši od 30 sekund.

V zgoraj priporočenih odmerkih, remifentanil pomembno zmanjšuje količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato moramo izofluran in propofol dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečimo povečanje hemodinamičnih učinkov kot sta hipotenzija in bradikardija (glejte poglavje spodaj Sočasno zdravljenje).

Za odmerjanje drugih hipnotikov z remifentanilom, ki niso navedeni v tabeli 1, ni na voljo podatkov o priporočilih za odmerjanje.

Indukcija anestezije

Zdravilo Remifentanil Sandoz moramo za indukcijo anestezije dajati skupaj s standardnim odmerkom hipnotika, kot so propofol, tiopental ali izofluran. Dajanje zdravila Remifentanil Sandoz po hipnotiku zmanjša incidenco rigidnosti mišic. Zdravilo Remifentanil Sandoz se lahko infundira s hitrostjo 0,5 do 1 mikrogram/kg/min, z uvodno bolusno injekcijo 1 mikrogram/kg ali brez nje. Injiciranje bolusa mora trajati najmanj 30 sekund. Če se endotrahealno intubacijo uvaja najmanj 8 do 10 minut po začetku infuzije z zdravilom Remifentanil Sandoz, bolusni odmerek ni potreben.

Vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih

Po uvedbi endotrahealne intubacije je treba infuzijski pretok z zdravilom Remifentanil Sandoz zmanjšati v skladu z anestezijsko tehniko, kot prikazuje zgornja tabela. Zaradi hitrega in kratkotrajnega učinka zdravila Remifentanil Sandoz, lahko pretok dajanja v času anestezije prilagajamo navzgor v korakih po 25% do 100 % ali navzdol v korakih po 25% do 50 % vsakih 2 do 5 minut, da dosežemo želeno stopnjo μ -opioidnega odziva. Če je anestezija blaga lahko dovajamo dodatne počasne bolusne injekcije vsakih 2 do 5 minut.

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

Pri anesteziranih bolnikih, ki dihalo spontano in imajo zavarovano dihalno pot, se rada pojavi depresija dihanja. Posebna pozornost je potrebna pri prilagajanju odmerka bolnikovim potrebam, lahko je potrebno podporno ventiliranje. Priporočeni začetni infuzijski pretok za dodatno analgezijo pri anesteziranih bolnikih, ki dihalo spontano, je 0,04 mikrograma/kg/min s prilagajanjem glede na učinek. Preučevali so razpon infuzijskih pretokov od 0,025 do 0,1 mikrogram/kg/min.

Bolusnih injekcij se ne priporoča pri anesteziranih bolnikih, ki dihalo spontano.

Zdravila Remifentanil Sandoz se ne sme uporabljati kot analgetik pri posegih, kjer bolniki ostanejo pri zavesti ali če bolniki med posegom nimajo zavarovane dihalne poti.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravilo Remifentanil Sandoz zmanjšuje količino ali odmerke inhaliranih anestetikov, hipnotikov in benzodiazepinov, ki so potrebni za anestezijo (glejte poglavje 4.5).

Odmerki naslednjih učinkovin, ki se uporabljajo pri anesteziji: izofluran, tiopenton, propofol in temazepam, so se znižali do 75 % ob sočasni uporabi z remifentanilom.

Smernice za prekinitev/nadaljevanje uporabe neposredno v kirurškem posegu

Ker zdravilo Remifentanil Sandoz zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ni več prisoten opioidni učinek. Pri bolnikih, ki imajo kirurške posege, pri katerih je pričakovan pojav pooperacijske bolečine, moramo uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja zdravila Remifentanil Sandoz. Zagotoviti moramo dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem doseže svoj maksimalni učinek. Izbira analgetika mora biti ustrezna glede na kirurški poseg in stopnjo pooperacijske nege.

Če analgetik z daljšim časom delovanja pred koncem kirurškega posega še ne začne ustrezno delovati,, se lahko nadaljuje z dajanjem zdravila Remifentanil Sandoz za vzdrževanje analgezije v neposrednem pooperacijskem obdobju, dokler analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem ne doseže maksimalnega učinka.

Smernice o uporabi pri mehansko ventiliranih bolnikih v intenzivni negi so na voljo v poglavju 4.2.3.

Pri bolnikih, ki dihalo spontano, je treba stopno infundiranje zdravila Remifentanil Sandoz na začetku zmanjšati na stopnjo infundiranja 0,1 mikrogramov/kg/min. Stopnja infundiranja se potem lahko zveča ali zmanjša v korakih po 0,025 mikrogramov/kg/min vsakih pet minut, da se pri bolniku vzpostavi primerno razmerje med stopnjo analgezije in stopnjo dihanja.

Če se uporaba remifentanila nadaljuje tudi po posegu, je to dovoljeno samo v ustanovah, kjer je na voljo vsa oprema za nadzor in podporo dihalne in kardiovaskularne funkcije, in pod strogim nadzorom osebja, posebej usposobljenega za prepoznavanje in obvladovanje neželenih učinkov močnih opioidov na dihalo. Poleg tega se priporoča pozorno spremljanje bolnikov po operaciji, ker se lahko pojavijo bolečine, hipotenzija in bradikardija..

Pri bolnikih, ki dihalo spontano, uporaba bolusnih odmerkov za lajšanje bolečin v pooperacijskem obdobju ni priporočljiva.

Ciljno nadzorovano infundiranje

Indukcija in vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih

Med indukcijo in vzdrževanjem anestezije odraslih umetno ventiliranih bolnikov je treba ciljno nadzorovano infuzijo zdravila Remifentanil Sandoz uporabljati skupaj z intravenskim ali inhalacijskim hipnotikom (za ročno nadzorovano infundiranje glejte tabelo 1, zgoraj). Skupaj s hipnotiki je ustrezno stopnjo analgezije za indukcijo anestezije in operacijo na splošno mogoče doseči s ciljnim koncentracijami remifentanila v krvi med 3 in 8 nanogramov/ml. Zdravilo Remifentanil Sandoz je treba

prilagajati glede na odziv posameznega bolnika. Pri posebno zahtevnih kirurških posegih je lahko potrebna ciljna krvna koncentracija remifentanila do 15 nanogramov/ml.

V zgoraj priporočenih odmerkih remifentanil pomembno zmanjšuje količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato moramo izofluran in propofol dajati v skladu z zgornjimi priporočili, da preprečimo povečanje hemodinamičnih učinkov kot sta hipotenzija in bradikardija (za ročno nadzorovano infundiranje glejte tabelo 1, zgoraj).

Za informacije o krvnih koncentracijah remifentanila, ki so dosežene z ročno nadzorovanim infundiranjem glejte poglavje 6.6, tabelo 11.

Ker ni zadostnih podatkov, se uporabe zdravila Remifentanil Sandoz s TCI ne priporoča za anestezijo bolnikov, ki spontano dihaajo.

Smernice za prekinitev/nadaljevanje uporabe neposredno po kirurškem posegu

Ob koncu kirurškega posega, ko se TCI infuzijo ustavi ali zmanjša ciljno koncentracijo, se spontano dihanje običajno povrne pri izračunanih ciljnih koncentracijah v območju 1 do 2 nanograma/ml. Kot pri ročno nadzorovanem infundiranju, je treba pooperacijsko analgezijo z analegiki z dolgotrajnejšim delovanjem vzpostaviti še pred koncem kirurškega posega (glejte tudi *Smernice za prekinitev/nadaljevanje uporabe neposredno v kirurškem posegu* v poglavju *Ročno nadzorovano infundiranje*, zgoraj)

Ker ni zadostnih podatkov, se uporabe zdravila Remifentanil Sandoz s ciljno nadzorovanim infundiranjem, ne priporoča za obvladovanje analgezije v pooperativnem obdobju.

4.2.1.2 Pediatrična populacija (starost od 1 do 12 let)

Sočasno dajanje zdravila Remifentanil Sandoz intravenskim anestetičnim sredstvom za indukcijo anestezije ni bilo podrobno proučeno in zato ni priporočljivo.

Zdravilo Remifentanil Sandoz s ciljno nadzorovanim infundiranjem pri pediatričnih bolnikih ni bilo proučevano, zato uporaba zdravila Remifentanil Sandoz ni priporočena pri tej skupini bolnikov.

Za vzdrževanje anestezije se priporočajo naslednji odmerki zdravila Remifentanil Sandoz:

Tabela 2: Smernice za odmerjanje pri otrocih (1 do 12 let starosti)

SOČASNI ANESTETIK*	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (mikrogram/kg)	KONTINUIRANA INFUZIJA REMIFENTANILA (mikrogrami/kg/min)	
		Začetna hitrost	Vzdrževalna hitrost
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 oksidom/kisikom v razmerju 2:1

Kadar se daje zdravilo Remifentanil Sandoz v obliki bolusne injekcije, čas dajanja **ne sme biti krajši od 30 sekund**. S kirurškim posegom se ne sme pričeti še najmanj 5 minut po začetku infuzije zdravila Remifentanil Sandoz, če ni bil sočasno dan bolusni odmerek. Za dajanje samega dušikovega oksida (70%) in zdravila Remifentanil Sandoz, mora biti hitrost pretoka infuzije za vzdrževanje anestezije med 0,4 in 3 mikrogrami/kg/min. Podatki pridobljeni pri odraslih nakazujejo, da je 0,4 mikrogramov/kg/min primeren začetni odmerek, čeprav specifičnih raziskav o tem ni.

Pediatrične bolnike je treba skrbno nadzorovati in odmerke prilagajati tako, da je dosežena primerna globina anestezije glede na kirurški poseg.

Sočasna uporaba drugih zdravil

V priporočenih odmerkih navedenih zgoraj, remifentanil pomembno zmanjšuje količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato moramo izofluran, halotan in sevofluran dajati v skladu z zgornjimi smernicami, da preprečimo povečanje hemodinamičnih učinkov, kot sta hipotenzija in bradikardija. Na voljo ni podatkov o odmerjanju remifentanila pri sočasni uporabi z drugimi hipnotiki, razen tistih, ki so navedeni v tabeli (glejte poglavje *Sočasna uporaba drugih zdravil pri odraslih*).

Smernice za oskrbo bolnikov v neposrednem pooperacijskem obdobju/ Vzpostavitev alternativne analgezije pred prekinitvijo dajanja zdravila Remifentanil Sandoz

Ker zdravilo Remifentanil Sandoz zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ni več prisoten opioidni učinek. Pri kirurških posegih, pri katerih je pričakovan pojav pooperacijske bolečine, moramo uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja zdravila Remifentanil Sandoz. Potrebno je zagotoviti dovolj časa za nastop terapevtskega učinka analgetikov z dolgotrajnejšim delovanjem. Izbiro analgetika(ov), odmerek in čas aplikacije je treba načrtovati v naprej, ter jih individualno prilagoditi vrsti kirurškega posega ter pričakovani stopnji pooperacijske nege bolnika (glejte poglavje 4.4).

4.2.1.3 Novorojenčki/dojenčki (mlajši od 1 leta starosti)

Na voljo so zgolj omejene izkušnje kliničnih preizkušanj uporabe remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih (mlajši od 1 leta starosti; glej poglavje 5.1). Ob upoštevanju razlik v telesni masi, je farmakokinetični profil remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 1 leta, primerljiv s tistim pri odraslih (glej poglavje 5.2). Vendar uporaba zdravila Remifentanil Sandoz za to starostno skupino ni priporočena, ker ni na voljo dovolj kliničnih podatkov.

Uporaba za popolno i.v. anestezijo (TIVA):

Na voljo so zgolj omejene izkušnje kliničnih preizkušanj uporabe remifentanila za popolno i.v. anestezijo pri dojenčkih (glej poglavje 5.2). Vendar pa na voljo ni dovolj kliničnih podatkov za podajo priporočljivih odmerkov.

4.2.1.4 Posebne skupine bolnikov

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

4.2.2 Kirurški posegi na srcu

Ročno nadzorovano infundiranje

Tabela 3: Smernice za odmerjanje pri anesteziji bolnikov s kirurškim posegom na srcu:

INDIKACIJA	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (mikrogrami/kg)	KONTINUIRANA INFUZIJA REMIFENTANILA	
		(mikrogrami/kg/minuto)	
		Začetna hitrost	Običajne hitrosti infundiranja
Indukcija anestezije	ni priporočljivo	1	–
Vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih:			
• Izofluran (začetni odmerek 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
• Propofol (začetni odmerek 50 mikrogramov/kg/min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4.3
Nadaljevanje pooperacijske analgezije, pred ekstubacijo	ni priporočljivo	1	0 do 1

Indukcija anestezije

Po uporabi hipnotika za doseg izgube zavesti je treba zdravilo Remifentanil Sandoz infundirati z začetno hitrostjo 1 mikrogram/kg/min. Uporaba bolusnih injekcij zdravila Remifentanil Sandoz med uvajanjem anestezije pri bolnikih za operacijo na srcu ni priporočljiva. Z endotrahealno intubacijo se ne sme pričeti še najmanj 5 minut po začetku infundiranja.

Vzdrževanje anestezije

Po endotrahealni intubaciji je treba hitrost infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz prilagoditi bolnikovim potrebam. Po potrebi se lahko uporabijo dodatni bolusni odmerki. Srčni bolniki z visokim tveganjem, npr. tisti, ki imajo kirurški poseg na zaklopkah ali bolniki z oslABLJENO funkcijo prekata, smejo v bolusu prejeti največ 0,5 mikrograma/kg.

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

Sočasna uporaba drugih zdravil

V zgoraj priporočenih odmerkih, remifentanil pomembno zmanjšuje količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato moramo izofluran in propofol dajati v skladu z zgornjimi smernicami, da preprečimo povečanje hemodinamičnih učinkov, kot sta hipotenzija in bradikardija. Na voljo ni drugih podatkov o odmerjanju remifentanila pri sočasni uporabi z drugimi hipnotiki, razen tistih navedenih v tabeli (glejte poglavje *Sočasna uporaba drugih zdravil pri odraslih*).

Smernice za obravnavo bolnikov po kirurškem poseguNadaljnja uporaba zdravila Remifentanil Sandoz po kirurškem posegu za zagotavljanje analgezije pred ekstubacijo

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

Uvedba nadomestne analgezije pred prenehanjem uporabe zdravila Remifentanil Sandoz

Ker zdravilo Remifentanil Sandoz zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ni več prisoten opioidni učinek. Pred zaključkom dajanja zdravila Remifentanil Sandoz morajo bolniki vnaprej pravočasno prejeti nadomestne analgetike in sedative, da je na voljo dovolj časa, da le-ti dosežejo svoj terapevtski učinek. Zato je priporočljivo, da se izbiro teh zdravil, odmerik in čas dajanja načrtuje pred odklapanjem bolnika z ventilatorja.

Smernice za prenehanje uporabe zdravila Remifentanil Sandoz

Zaradi zelo hitrega prenehanja delovanja zdravila Remifentanil Sandoz so pri bolnikih po operaciji na srcu poročali o hipertenziji, drgetanju in bolečini takoj po prenehanju dajanja zdravila Remifentanil Sandoz (glejte poglavje 4.8). Da bi tveganje za nastanek teh pojavov čim bolj zmanjšali, je treba pred prenehanjem infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz uvesti ustrezno nadomestno analgezijo (kot je opisano zgoraj). Hitrost infundiranja je treba zmanjševati v korakih po 25 % v najmanj 10-minutnih presledkih, do prenehanja infundiranja. Med odklapanjem z ventilatorja se infundiranja zdravila Remifentanila Sandoz ne sme povečati, temveč le zmanjševati in po potrebi dodajati druge analgetike. Hemodinamske spremembe, kot npr. hipertenzijo in tahikardijo, je treba ustrezno zdraviti z drugimi zdravili.

Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi drug opioidni analgetik, je treba bolnika skrbno spremljati. Koristi zadostne pooperacijske analgezije je treba vedno pretehtati glede na možno tveganje za pojav depresije dihanja zaradi teh zdravil.

Ciljno nadzorovano infundiranje

Indukcija in vzdrževanje anestezije

Med indukcijo in vzdrževanjem anestezije odraslih umetno ventiliranih bolnikov je treba ciljno nadzorovano infuzijo zdravila Remifentanil Sandoz uporabljati skupaj z intravenskim ali inhalacijskim hipnotikom (glejte tabelo 3). Na splošno dosežemo v kardiokirurgiji, skupaj z intravenskim ali inhalacijskim hipnotikom, ustrezno analgezijo s ciljnim koncentracijami remifentanila v zgornjem delu razpona ciljnih koncentracij remifentanila v krvi, ki so v uporabi za splošne kirurške posege. Pri titraciji remifentanila glede na odziv pri posameznem bolniku so bile v kliničnih študijah uporabljene koncentracije v krvi do 20 nanogramov/ml.

Remifentanil v zgoraj priporočenih odmerkih pomembno zmanjša količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato moramo izofluran in propofol dajati v skladu z zgornjimi smernicami, da preprečimo povečanje hemodinamičnih učinkov kot sta hipotenzija in bradikardija (glejte zgoraj tabelo 3 in Sočasna uporaba drugih zdravil).

Za informacije o koncentraciji remifentanila v krvi, doseženi z ročno nadzorovanim infundiranjem, glejte poglavje 6.6 tabelo 11.

Smernice za prekinitev/nadaljevanje uporabe neposredno po kirurškem posegu

Ob koncu kirurškega posega, ko se TCI infuzijo ustavi ali zmanjša ciljno koncentracijo, se spontano dihanje običajno povrne pri izračunanih ciljnih koncentracijah v območju 1 do 2 nanograma/ml. Kot pri ročno nadzorovanem infundiranju, je treba pooperacijsko analgezijo z analgetiki z dolgotrajnejšim delovanjem vzpostaviti še pred koncem kirurškega posega (glejte Smernice za prenehanje uporabe pod Ročno nadzorovano infundiranje (MCI – „Manually-Controlled Infusion“) v poglavju 4.2.2).

Ker ni zadostnih podatkov, se uporabe zdravila Remifentanil Sandoz s ciljno nadzorovanim infundiranjem, ne priporoča za vzdrževanje pooperativne analgezije..

4.2.3 Uporaba v intenzivni terapiji

4.2.3.1 Odrasli

Zdravilo Remifentanil Sandoz se lahko uporablja za zagotavljanje analgezije pri umetno ventiliranih bolnikih v intenzivni terapiji. Po potrebi je treba dodatno uporabiti sedative.

Zdravilo Remifentanil Sandoz so pri mehansko ventiliranih bolnikih v intenzivni terapiji preučevali v dobro kontroliranih kliničnih preskušanjih, ki so trajale do tri dni. Ker bolnikov niso preučevali dalj kot tri dni, dokazov o varnosti in učinkovitosti dolgotrajnejšega zdravljenja ni. Zato uporaba zdravila Remifentanil Sandoz v trajanju več kot tri dni ni priporočljiva.

Ciljno nadzorovano infundiranje ni bilo proučevano pri bolnikih v intenzivni terapiji, zato se uporabe zdravila Remifentanil Sandoz pri teh bolnikih ne priporoča.

Priporočena začetna hitrost infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz za odrasle je 0,1 mikrogram/kg/min (6 mikrogramov/kg/uro) do 0,15 mikrogramov/kg/min (9 mikrogramov/kg/uro).

Hitrost infundiranja je treba prilagajati v korakih po 0,025 mikrogramov/kg/min (1,5 mikrograma/kg/uro), dokler ni dosežena želena 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 zdravila Remifentanil Sandoz ustrezno prilagajati. Če je hitrost infundiranja 0,2 mikrograma/kg/min (12 mikrogramov/kg/uro) že dosežena, želena raven sedacije pa še ni dosežena, je priporočljivo uvesti ustrezen sedativ (glejte spodaj). Odmerek sedativa je potrebno titrirati do želene stopnje sedacije. Če je potrebna dodatna analgezija, je mogoče hitrost infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz nadalje povečevati v korakih po 0,025 mikrograma/kg/min (1,5 mikrograma/kg/uro).

Tabela 4 povzema začetne hitrosti infundiranja in običajne razpone odmerkov za zagotovitev analgezije in sedacije pri posameznem bolniku:

Tabela 4: *Smernice za odmerjanje v intenzivni terapiji*

KONTINUIRANA INFUZIJA mikrogrami/kg/min (mikrogrami/kg/h)	
začetna hitrost	razpon
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,38) do 0,74 (44,4)

V intenzivni terapiji zdravila Remifentanil Sandoz ni priporočljivo uporabljati v bolusnih odmerkih.

Uporaba zdravila Remifentanil Sandoz zmanjša potrebne odmerke sočasno uporabljenih sedativov. Običajni začetni odmerki sedativov, če so potrebni, so navedeni spodaj:

Tabela 5: *Priporočeni začetni odmerki sedativa, če je potreben*

Sedativ	Bolus (mg/kg)	Hitrost infundiranja (mg/kg/h)
propofol	do 0,5	0,5
midazolam	do 0,03	0,03

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

Dodatna analgezija pri umetno ventiliranih bolnikih med stimulirajočimi posegi

Povečanje obstoječe hitrosti infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz je lahko potrebno za zagotavljanje dodatne analgezije pri umetno ventiliranih bolnikih, ki prestajajo stimulacijske in/ali boleče posege, kot so endotrahealna aspiracija, prevezovanje ran in fizioterapija.. Pred začetkom takšnega pričakovano bolečega postopka je priporočljivo vzdrževati hitrost infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz pri najmanj 0,1 mikrograma/kg/min (6 mikrogramov/kg/uro) vsaj 5 minut. Odmerek potem titriramo na 2 do 5 minut v korakih po 25 % do 50 %, če presodimo, da bo dodatna analgezija potrebna ali kot odziv na takšno potrebo. Za zagotavljanje dodatne analgezije med stimulirajočimi posegi je bila uporabljena povprečna hitrost infundiranja 0,25 mikrograma/kg/min (15 mikrogramov/kg/uro) in največja 0,74 mikrograma/kg/min (45 mikrogramov/kg/uro).

Uvedba nadomestne analgezije pred prenehanjem uporabe zdravila Remifentanil Sandoz

Ker zdravilo Remifentanil Sandoz zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ni več prisoten opioidni učinek, ne glede na trajanje infundiranja. Po uporabi zdravila Remifentanil Sandoz je treba upoštevati možnost tolerance in hiperalgezije. Za preprečitev hiperalgezije in pridruženih hemodinamičnih sprememb morajo bolniki pred prenehanjem uporabe zdravila Remifentanil Sandoz dobiti alternativna zdravila z analgetičnim in sedativnim učinkom. Alternativni analgetik in sedativ morajo dobiti pravočasno, da se lahko razvije polni terapevtski učinek obeh. Možna alternativna sredstva za analgezijo so dolgo delujoči, intravenski ali lokalni analgetiki, ki jih odmerja medicinska sestra ali bolnik sam. Ob zmanjševanju količine infundiranega zdravila Remifentanil Sandoz je te tehnike potrebno skrbno izbrati glede na individualne potrebe bolnika. Izbiro zdravila/zdravil, odmerek in čas uporabe je priporočljivo načrtovati pred prenehanjem uporabe zdravila Remifentanil Sandoz.

Dolgotrajna uporaba agonistov μ -opioidnih receptorjev lahko povzroči razvoj tolerance..

Smernice za ekstubacijo in prenehanje uporabe zdravila Remifentanil Sandoz

Za zagotavljanje nemotenega okrevanja po uporabi zdravila Remifentanil Sandoz je priporočljivo hitrost infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz postopoma titrirati do hitrosti 0,1 mikrograma/kg/min (6 mikrogramov/kg/uro) do eno uro pred ekstubacijo.

Po ekstubaciji je treba hitrost infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz zmanjševati v korakih po 25 % v najmanj 10-minutnih presledkih do prenehanja infundiranja. Pri ukinjanju podporne umetne ventilacije se infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz ne sme povečati, temveč le zmanjševati, po potrebi pa je treba analgezijo dopolniti z nadomestnimi analgetiki.

Po koncu infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz je treba intravensko kanilo očistiti ali odstraniti, da se prepreči poznejši nenamerni vnos.

Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi drug opioidni analgetik, je treba bolnika skrbno nadzirati. Koristi zadostne pooperacijske analgezije je treba vedno pretehtati glede na možno tveganje za pojav depresije dihanja zaradi teh zdravil.

4.2.3.2 Pediatrični bolniki v intenzivni terapiji

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

4.2.3.3 Bolniki z okvaro ledvic v intenzivni terapiji

Bolnikom z okvaro ledvic, vključno z bolniki, ki se zdravijo z dializnimi postopki, zgoraj priporočenih odmerkov ni treba prilagoditi, vendar pa je očistek karboksilnega kislinskega presnovka pri bolnikih z ledvično okvaro zmanjšan (glejte poglavje 5.2).

4.2.4 Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe (starejši od 65 let)

Splošna anestezija

Začetni odmerek remifentanila za bolnike, ki so starejši od 65 let, mora biti polovico priporočenega odmerka za odrasle in ga je nato treba prilagajati potrebam posameznega bolnika, saj so pri starejših bolnikih opazili večjo občutljivost za farmakološke učinke remifentanila. To prilagajanje odmerka se nanaša na uporabo v vseh fazah anestezije, vključno z indukcijo, vzdrževanjem in analgezijo neposredno po kirurškem posegu.

Zaradi povečane občutljivosti starejših bolnikov za zdravila Remifentanil Sandoz mora biti pri ciljno nadzorovanem infundiranju zdravila Remifentanil Sandoz začetna ciljna koncentracija v krvi od 1,5 do 4 nanogramov/ml, nato pa jo je potrebno prilagajati odzivu.

Anestezija med kirurškimi posegi na srcu

Začetnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2.2).

Intenzivna terapija

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

Bolniki s prekomerno telesno maso

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso je pri ročno nadzorovanem infundiranju zdravila Remifentanil Sandoz priporočljivo odmerek zmanjšati ter pri izračunu odmerka upoštevati bolnikovo idealno telesno maso. Očistek in volumen porazdelitve remifentanila namreč bolje korelirata s telesno maso brez maščobnega tkiva kakor z dejansko telesno maso.

Če se za izračun telesne mase brez maščobe (LBM – *lean body mass*) uporablja Mintov model, bo le-ta verjetno ocenjena na prenizko vrednost pri bolnicah z indeksom telesne mase (ITM) večjim od 35 kg/m² in bolnikih z ITM nad 40 kg/m². Za preprečitev premajhnega odmerjanja pri teh bolnikih, je treba ciljno nadzorovano infundiranje remifentanila skrbno prilagajati odzivu posameznega bolnika.

Bolniki z okvaro ledvic

Doslej izvedene raziskave kažejo, da bolnikom z okvaro ledvic (vključno z bolniki v intenzivni terapiji) odmerka ni treba prilagajati.

Bolniki z okvaro jeter

Študije, izvedene z omejenim številom bolnikov z okvarjeno jetrno funkcijo niso podale priporočil za posebno odmerjanje. Vendar so lahko bolniki s hudo okvaro jeter nekoliko bolj občutljivi za zaviralni učinek remifentanila na dihanje (glejte poglavje 4.4). Te bolnike je treba natančno nadzirati, odmerek remifentanila pa prilagoditi potrebam posameznega bolnika.

Nevrokirurški posegi

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

Bolniki, razvrščeni v razred ASA III/IV

Splošna anestezija

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

Priporočil za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih zaradi nezadostnih podatkov ni mogoče dati.

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

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Začetnega odmerka ni treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2.2).

4.3 Kontraindikacije

Zaradi vsebnosti glicina je zdravilo Remifentanil Sandoz kontraindicirano za epiduralno in intratekalno uporabo (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila Remifentanil Sandoz je kontraindicirana pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino in druge analoge fentanila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Remifentanil Sandoz je kontraindicirano kot samostojno zdravilo za indukcijo anestezije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Remifentanil Sandoz se sme uporabljati le v ustanovah, kjer razpolagajo s kompletno opremo za nadzor in podporo dihalne in kardiovaskularne funkcije, in to le osebe, ki so posebej usposobljene za dajanje anestetikov in znajo prepoznati in obvladovati pričakovane neželene učinke močnih opioidov, vključno s kardiopulmonalnim oživljanjem. Takšno usposabljanje mora vključevati vzpostavljanje in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti in umetno ventiliranje pljuč bolnika.

Uporaba zdravila Remifentanil Sandoz pri mehansko ventiliranih bolnikih v intenzivni terapiji dlje kot tri dni ni priporočena.

Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za opioide različnih razredov, se lahko po uporabi zdravila Remifentanil Sandoz razvije preobčutljivostna reakcija. Pri teh bolnikih je treba biti pri uporabi zdravila Remifentanil Sandoz previden (glejte poglavje 4.3).

Hitro prenehanje delovanja/Prehod na alternativno analgezijo

Ker zdravilo Remifentanil Sandoz zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja zdravila Remifentanil Sandoz ni več opioidnega učinka.

Pri kirurških posegih, pri katerih je pričakovan pojav pooperacijske bolečine, morajo bolniki prejeti nadomestne analgetike še pred prenehanjem dajanja zdravila Remifentanil Sandoz. Treba je upoštevati možnost pojava tolerance, hiperalgezije in pridruženih hemodinamskih sprememb, kadar se le ta uporabljav enoti intenzivne terapije. Bolniki morajo prejeti nadomestne analgetike in sedative še pred prenehanjem dajanja zdravila Remifentanil Sandoz. Potrebno je zagotoviti dovolj časa za nastop terapevtskega učinka analgetika z dolgotrajnejšim delovanjem. Izbira analgetika, odmerka in časa uporabe mora biti načrtovana vnaprej in prilagojena individualno, da ustreza kirurškemu posegu in stopnji pooperacijske oskrbe bolnika. Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi drug opioidni analgetik, je vedno treba pretehtati koristi zadostne pooperacijske analgezije glede na potencialno tveganje za nastop depresije dihanja zaradi opioidnega analgetika.

Prenehanje zdravljenja

Po nenadni ukinitvi uporabe zdravila Remifentanil Sandoz, zlasti po uporabi daljši od 3 dni, so občasno poročali o odtegnitvenih simptomih, vključno s tahikardijo, hipertenzijo in razdraženostjo.

V poročanih primerih je koristila ponovna uvedba in nato postopno zmanjševanje infundiranja zdravila. Zdravila Remifentanil Sandoz pri umetno ventiliranih bolnikih v intenzivni terapiji ni priporočljivo uporabljati več kot 3 dni.

Mišična rigidnost – preprečevanje in obvladovanje

Pri uporabi priporočenih odmerkov se lahko pojavi mišična rigidnost. Tako kot pri drugih opioidih, je pojav rigidnosti mišic odvisen od odmerka in hitrosti dajanja. Zato mora injiciranje zdravila v bolusu trajati najmanj 30 sekund.

Mišično rigidnost zaradi remifentanila je treba zdraviti glede na bolnikovo klinično stanje z ustreznimi podpornimi ukrepi, vključno z ventilacijsko podporo. Čezmerno mišično rigidnost, ki se pojavi med indukcijo anestezije, je treba zdraviti z živčnomišičnim blokatorjem in/ali dodatnimi hipnotiki. Mišično rigidnost, ki se pojavi med uporabo remifentanila kot analgetika, je mogoče zdraviti s prenehanjem ali upočasnitvijo infundiranja remifentanila. Mišična rigidnost popusti v nekaj minutah po ukinitvi infuzije remifentanila. Druga možnost je uporaba opioidnega antagonist, vendar to lahko odpravi ali oslabi analgetični učinek remifentanila.

Depresija dihanja - preprečevanje in zdravljenje

Tako kot pri vseh močnih opioidih globoko analgezijo spremlja izrazita depresija dihanja. Zato se sme remifentanil uporabljati le v ustanovah, kjer razpolagajo z opremo za nadzor in ukrepanje pri depresiji dihanja. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih z respiratorno disfunkcijo.

Ob pojavu depresije dihanja je treba ustrezno ukrepati, vključno z zmanjšanjem hitrosti infuzije za 50% ali začasno ukinitvijo infuzije. Za razliko od drugih analogov fentanila, remifentanil ne povzroča ponavljajoče se depresije dihanja, niti po dolgotrajni uporabi.

Ker pa lahko na pooperacijsko okrevanje vplivajo številni dejavniki, je pomembno, da zagotovimo, da je bolnik pred odpustom iz prostora za okrevanje popolnoma buden in da ustrezno spontano diha.

Kardiovaskularni učinki

Tveganje za kardiovaskularne neželene učinke, kot sta hipotenzija in bradikardija, ki lahko redko vodita v asistolijo/zastoj srca (glejte poglavji 4.5 in 4.8), lahko zmanjšamo z znižanjem hitrosti infundiranja zdravila Remifentanil Sandoz ali z zmanjšanjem odmerka sočasno uporabljenih anestetikov ali z uporabo intravenskih tekočin, vazopresorjev ali antiholinergikov.

Oslabljene, hipovolemične, hipotenzivne in starejše osebe so lahko bolj dovzetne za kardiovaskularne učinke remifentanila.

Nenamerna uporaba

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

Novorojenčki in dojenčki

Na voljo so zgolj omejeni podatki o uporabi pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 1 leta starosti (glej poglavje 4.2.1.3 in 5.1).

Zloraba zdravila

Tako kot drugi opiodi lahko tudi remifentanil povzroči odvisnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Remifentanil se ne presnavlja s pomočjo plazemske holinesteraze, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zdravili, ki jih presnavlja ta encim.

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

Kardiovaskularni učinki zdravila Remifentanil Sandoz (hipotenzija in bradikardija – glejte poglavji 4.4 in 4.8) se lahko okrepijo pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zaviralno delujejo na srce, kot so antagonist adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralci kalcijevih kanalčkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij. Zdravilo Remifentanil Sandoz se sme v nosečnosti uporabiti samo takrat, kadar pričakovana korist za mater upravičuje morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se remifentanil izloča v mleko pri človeku. Vendar pa se v materino mleko izločajo analogi fentanila, in so po uporabi remifentanila pri podganah v mleku podgan odkrili remifentanilu sorodne snovi. Zato je doječim materam treba svetovati, naj ne dojijo še 24 ur po uporabi remifentanila.

Rojevanje in porod

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Po anesteziji z remifentanilom, moramo bolniku svetovati, naj ne vozi in ne upravlja s stroji. Zdravnik bo odločil kdaj lahko bolnik nadaljuje s temi aktivnostmi. Priporoča se, da ima bolnik ob odpustu iz bolnišnice spremstvo in da se izogiba uživanju alkoholnih pijač.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki remifentanila so v neposredni povezavi z njegovo agonistično farmakologijo na μ -opiodne receptorje. Ti neželeni učinki izzvenijo v nekaj minutah po prenehanju ali zmanjšanju stopnje aplikacije remifentanila. Pogostnosti spodaj so opredeljene na naslednji način:

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni	$\geq 1/1,000$ do $< 1/100$
redki	$\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$
zelo redki	$< 1/10,000$
neznana pogostnost	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Bolezni imunskega sistema

redki	O alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo so poročali pri bolnikih, ki so prejeli remifentanil skupaj z enim ali večimi anestetiki.
Psihiatrične motnje	
neznana pogostnost	odvisnost od zdravila
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	rigidnost skeletnih mišic
redki	sedacija (med prebujanjem po splošni anesteziji)
neznana pogostnost	konvulzije
Srčne bolezni	
pogosti	bradikardija
redki	asistolija/zastoj srca s predhodno bradikardijo pri bolnikih, ki so prejeli remifentanil v kombinaciji z drugimi anestetiki
neznana pogostnost	atrioventrikularni blok
Žilne bolezni	
zelo pogosti	hipotenzija
pogosti	pooperacijska hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti	akutna depresija dihanja, apneja
redki	hipoksija
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea, bruhanje
redki	zaprtje
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	pooperacijsko drgetanje
redki	pooperacijska bolečina
neznana pogostnost	toleranca na zdravilo

Prenehanje zdravljenja

Po nenadni ukinitvi uporabe zdravila Remifentanil Sandoz, zlasti po uporabi daljši od 3 dni, so občasno poročali o odtegnitvenih simptomih, vključno s tahikardijo, hipertenzijo in razdraženostjo (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: Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kot pri vseh močnih opioidnih analgetikih se preveliko odmerjanje remifentanila lahko odrazi v povečanju njegovih predvidljivih farmakoloških učinkov. Zaradi izrazito kratkotrajnega delovanja zdravila Remifentanil Sandoz je možnost nastopa škodljivih učinkov zaradi prevelikega odmerjanja omejena na

čas neposredno po uporabi zdravila. Odziv na prenehanje uporabe zdravila je hiter, prvotno stanje se povrne v desetih minutah.

V primeru prevelikega odmerka ali suma nanj je treba ukrepati na naslednji način:

Prekiniti je treba dajanje zdravila Remifentanil Sandoz, vzdrževati prehodne dihalne poti, uvesti asistirano ali kontrolirano ventilacijo s kisikom in vzdrževati ustrezno kardiovaskularno funkcijo. Če depresijo dihanja spremlja mišična rigidnost, bo za olajšanje asistiranega ali kontroliranega dihanja morda treba uporabiti živčnomišični blokator. Za zdravljenje hipotenzije se lahko uporabi intravenske raztopine in vazopresorje ter uvede druge podporne ukrepe.

Za obvladovanje hude depresije dihanja in mišične rigidnosti se lahko intravensko daje opioidni antagonist kot specifičen antidot, npr. nalokson.

Ni verjetno, da bi depresija dihanja po prevelikem odmerjanju zdravila Remifentanil Sandoz trajala dalj časa kot delovanje opioidnega antagonist.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidni anestetiki, Oznaka ATC: N01A H06

Remifentanil je selektivni μ -opioidni agonist s hitrim pričetkom delovanja in kratkotrajnim učinkom. Učinku remifentanila na μ -opioidnih receptorjih nasprotujejo narkotični antagonisti, kot je npr. nalokson. Testi za ugotavljanje histamina pri bolnikih in zdravih prostovoljcih niso pokazali zvišanih vrednosti histamina po aplikaciji do 30 mikrogramov/kg remifentanila v bolusu.

Novorojenčki/dojenčki (mlajši od 1 leta starosti):

V naključni (razmerje 2:1, remifentanil:halotan), odprti, paralelni, multicentrični študiji pri 60 dojenčkih in novorojenčkih ≤ 8 tednov starosti (povprečje 5,5 tednov) z anestezijsko oceno stanja (ASA) I-II in pri katerih je bil opravljen prerez mišičnih slojev na pilorusu (piloromiotomija), so bili učinki in varnost remifentanila (začetni odmerek 0,4 mikrogramov/kg/min plus nadomestni odmerki ali sprememba stopnje infuzije po potrebi) primerjani z halotanom (odmerek 0,4 % z nadomestnimi povečanji odmerka po potrebi). Vzdrževanje anestezije je bilo doseženo z dodanim dovajanjem 70% dušikovega oksida (N₂O) in 30% kisika. Čas okrevanja je bil boljši pri remifentanilu v primerjavi s skupino, ki je prejela halotan (ni pomenljivo).

Uporaba popolne i.v. anestezije (TIVA) – v treh slepih, odprtih študijah so primerjali uporabo remifentanila pri pediatrični operaciji za popolno i.v. anestezijo in uporabo inhalacijske anestezije pri otrocih, starih med 6 meseci in 16 leti. Rezultati so prikazani v tabeli spodaj.

Operacija	Starost (y), (N)	Pogoji študije (vzdrževanje)	Odstranitev tubusa (min) (povprečje (SD))
Urološka operacija, operacija spodnjega dela trebuha	0,5–16 (120)	TIVA: propofol (5–10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125–1,0 mikrogramov/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalacijska anestezija: sevofulran (1,0–1,5 MAC) in remifentanil (0,125–1,0 mikrogramov/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0.05)
Otorinolaringološka operacija	4-11	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0.5	11 (3.7)

	(50)	mikrogramov/kg/min)	
		Inhalacijska anestezija: desfluran (1,3 MAC) in N ₂ O mešanica	9.4 (2.9) Ni pomembno
Splošna ali otorinolaringološka operacija	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2–0,5 mikrogramov/kg/min) + propofol (100 – 200 mikrogramov/kg/min) Inhalacijska anestezija: sevofluran (1 – 1.5 MAC) + N ₂ O mešanica	Primerljiv čas odstranitve tubusa (omejeni podatki)

Pri urološki operaciji oz. operaciji spodnjega del trebuha se je pri primerjavi kombinacij remifentanil/propofol in remifentanil/sevofluran hipotenzija znatno večkrat pojavila pri kombinaciji remifentanil/sevofluran, pri kombinaciji ramifentanil/propofol pa se je znatno večkrat pojavila bradikardija. Pri otorinolaringološki operaciji se je pri primerjavi kombinacij remifentanil/propofol in desfluran/dušikov oksid glede na začetno vrednost znatno večkrat pojavilo hitrejše bitje srca pri osebah, ki so prejemale kombinacijo desfluran/dušikov oksid v primerjavi s kombinacijo remifentanil/propofol.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izločanje

Efektivni biološki razpolovni čas po uporabi priporočenih odmerkov remifentanila je od 3 do 10 minut. Povprečen očistek remifentanila pri mladih, zdravih odraslih je 40 ml/min/kg, centralni volumen porazdelitve je 100 ml/kg, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 350 ml/kg.

Absorpcija

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

Presnova

Remifentanil je opioid, ki ga presnavljajo esterase, tudi nespecifične krvne in tkivne esterase. S presnovo remifentanila nastane karboksilnokislinski presnovek (1/4600 učinkovitosti remifentanila). Študije na ljudeh kažejo, da je vse farmakološko delovanje povezano z matično spojino. Aktivnost presnovka zato ni klinično pomembna. Razpolovni čas presnovka pri zdravih odraslih je 2 uri. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se po približno 7 do 10 urah približno 95 % remifentanila pojavi v urinu v obliki karboksilnokislinskega presnovka. Remifentanil ni substrat plazemske holinesteraze.

Prehajanje skozi placento in v mleko

Študije prehajanja skozi placento pri podganah in kuncih so pokazale, da so mladiči med rastjo in razvojem izpostavljeni remifentanilu in/ali njegovim presnovkom. Remifentanilu sorodne snovi prehajajo v mleko doječih podgan. V kliničnem preskušanju pri ljudeh je bila koncentracija remifentanila v krvi zarodka približno 50% koncentracije v krvi matere. Arteriovensko razmerje koncentracije remifentanila pri plodu je bilo približno 30 %, kar kaže na presnovo remifentanila pri novorojenčku.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

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

Okvara ledvic

Hitro prenehanje učinka sedacije in analgezije remifentanila ni odvisno od stopnje delovanja ledvic. Farmakokinetika remifentanila ni pomembno spremenjena pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic, vključno z uporabo zdravila do 3 dni pri bolnikih v intenzivni terapiji.

Pri bolnikih z okvaro ledvic je zmanjšan očistek karboksilnokislinskega presnovka. Pri bolnikih v intenzivni terapiji z zmerno/hudo okvaro ledvic lahko koncentracija karboksilnokislinskega presnovka pri nekaterih bolnikih preseže približno 250-kratno raven remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja. Klinični podatki kažejo, da kopičenje presnovka pri teh bolnikih ne povzroči klinično pomembnih μ -opioidnih učinkov niti po infundiranju remifentanila do 3 dni. Ni podatkov o varnosti in farmakokinetičnem delovanju presnovkov po infundiranju remifentanila več kot 3 dni.

Ni dokazov, da se remifentanil izloča z dializo.

V postopku hemodialize se izloči za najmanj 30 % karboksilnokislinskega presnovka.

Okvara jeter

Farmakokinetika remifentanila se pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ki čakajo na presaditev jeter, ali med anhepatično fazo kirurške presaditve jeter, ne spremeni. Bolniki s hudo okvaro jeter so lahko nekoliko bolj občutljivi za zaviralni učinek remifentanila na dihanje. Te bolnike je treba natančno nadzirati, odmerki remifentanila pa prilagoditi potrebam posameznega bolnika.

Pediatrična populacija

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

Starejše osebe

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Remifentanil, kot drugi opioidni agonisti, na izoliranih Purkinjevih vlaknih psov povzroči povečanje potenciala trajanja delovanja (*action potential duration* - APD). Pri koncentraciji 0,1 μ M (38 ng/ml) ni bilo učinkov. Učinki so bili opazni pri koncentracijah 1 μ M (377 ng/ml) in so bili statistično signifikantni pri koncentracijah 10 μ M (3770 ng/ml). Te koncentracije so 12-krat oziroma 119-krat višje od najbolj verjetne proste koncentracije (ali 3-krat oziroma 36-krat od najbolj verjetne najvišje krvne koncentracije) po odmerjanju največjega priporočenega odmerka.

Akutna toksičnost

Po velikih posamičnih bolusnih odmerkih remifentanila so pri miših, podganah in psih, ki niso bili umetno ventilirani opazili pričakovane znake μ (mu)-opioidne zastrupitve. V teh študijah je najobčutljivejša vrsta,

t.j. podganji samec, preživela po uporabi 5 mg/kg. Pri psih so se s hipoksijo povzročene intrakranialne krvavitve zmanjšale v 14 dneh po prenehanju uporabe remifentanila.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Bolusni odmerki remifentanila so povzročili depresijo dihanja pri podganah in psih, ki niso bili umetno ventilirani v vseh odmernih skupinah, ter reverzibilne intrakranialne krvavitve pri psih. Nadaljnje raziskave so pokazale, da so bile te mikrokrvavitve posledica hipoksije in niso bile specifične za remifentanil. Možganskih mikrokrvavitev niso opazili v študijah z infuzijo pri ne-ventiliranih psih in podganah, ker so bile te študije izvedene z odmerki, ki niso povzročili hude depresije dihanja. Na podlagi predkliničnih študij lahko sklepamo, da sta depresija dihanja in z njim povezane posledice najbolj verjetni vzrok potencialno resnih neželenih dogodkov pri ljudeh.

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

Študije toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja

Ugotovljeno je, da remifentanil zmanjša plodnost podganjih samcev, če jim ga vsakodnevno intravensko injiciramo vsaj 70 dni. Ta učinek je bil opažen pri vsakem testiranem odmerku. Plodnost podganjih samic ni bila prizadeta. Teratogenih učinkov niso opazili. Uporaba remifentanila pri podganah med celotno pozno gestacijo in laktacijo ni pomembno vplivala na preživetje, razvoj ali reproduktivne sposobnosti F1 generacije.

Genotoksičnost

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

Kancerogenost

Dolgotrajne študije kancerogenosti na živalih niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

Zdravilo Remifentanil Sandoz smete mešati samo s priporočenimi infuzijskimi raztopinami (glejte poglavje 6.6).

Zdravila ne smete mešati z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje ali z raztopino Ringerjevega laktata in 5% dekstrozo za injiciranje.

Zdravila Remifentanil Sandoz ne smete mešati s propofolom v isti infuzijski raztopini.

Dajanje zdravila Remifentanil Sandoz v isto intravensko linijo s krvjo/serumom/plazmo se ne priporoča, ker lahko nespecifične esterase v krvnih preparatih hidrolizirajo remifentanil v neaktivne presnovke.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial:

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje:

1 mg: 18 mesecev

2 mg: 24 mesecev

5 mg: 24 mesecev

Rekonstituirana raztopina:

Rekonstituirana raztopina je kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur pri 25°C.

Z mikrobiološkega vidika se mora raztopino uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja rekonstituirane raztopine pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno niso daljši od 24 ur pri 2°C do 8°C, razen, če je raztopina pripravljena v aseptičnih pogojih, ki so nadzorovani in validirani.

Raztopina po redčenju:

Vse mešanice zdravila Remifentanil Sandoz z infuzijskimi raztopinami morate takoj uporabiti.

Neuporabljeno redčeno raztopino morate zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Vial shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega/redčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viale iz brezbarvnega stekla (razred 1), zaprte z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zapečatene z aluminijastim pokrovčkom s polipropilensko kapico.

Velikosti pakiranj:

1 mg: 1 x 4 ml viala, 5 x 4 ml vial s praškom

2 mg: 1 x 4 ml viala, 5 x 4 ml vial s praškom

5 mg: 1 x 13 ml viala, 5 x 13 ml vial s praškom

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Remifentanil Sandoz je treba za intravensko uporabo pripraviti dodajanjem ustrezne količine 1, 2 ali 5 ml vehikla, da nastane rekonstituirana raztopina s koncentracijo remifentanila 1mg/ml.

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

Po pripravi rekonstituirano raztopino vizualno pregledamo (kjer vsebnik to dopušča) na bistrost, spremembo barve ali intaktnost vsebnika.

Če opazite, da raztopina ni bistra, brezbarvna ali, da je vsebnik poškodovan, raztopino zavrzite.

Rekonstituirana raztopina je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Remifentanil Sandoz se ne sme dajati z ročno nadzorovanim infundiranjem, brez dodatnega redčenja na koncentracijo 20 do 250 mikrogramov/ml (priporočena redčitev za odrasle je 50 mikrogramov/ml ter 20 do 25 mikrogramov/ml za otroke stare 1 leto ali več).

Zdravilo Remifentanil Sandoz se ne sme dajati s TCI brez dodatnega redčenja (priporočena redčitev za TCI je 20 do 50 mikrogramov/ml)

Redčitev je odvisna od tehničnih zmogljivosti infuzijske naprave in pričakovanih potreb bolnika.

Za redčenje se mora uporabljati eno izmed spodaj navedenih intravenskih raztopin:

- sterilna voda za injekcije
- 5% raztopina glukoze za injiciranje
- 5% raztopina glukoze za injiciranje in 0,9% raztopina natrijevega klorida za injiciranje
- 0,9% raztopina natrijevega klorida za injiciranje
- 0,45% raztopina natrijevega klorida za injiciranje

Po redčenju morate raztopino vizualno pregledati, da se prepričate, da je bistra, brezbarvna in praktično brez delcev, ter da je vsebnik nepoškodovan. Če opazite, da raztopina ni bistra, brezbarvna in praktično brez delcev ali da je vsebnik poškodovan, morate takšno raztopino zavreči.

Zdravilo Remifentanil Sandoz je kompatibilno z naslednjimi intravenskimi raztopinami pri dajanju v intravenski kateter s pretokom:

- raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje
- raztopino Ringerjevega laktata in 5% glukoze za injiciranje.

Zdravilo Remifentanil Sandoz je kompatibilno z raztopino propofola pri dajanju v intravenski kateter s pretokom.

Tabele v nadaljevanju 6 – 11 podajajo smernice za stopnje infundiranja zdravila Remfentanil Sandoz za ročno nadzorovano infundiranje:

Tabela 6: Hitrost infundiranja remifentanila (ml/kg/uro)

Hitrost aplikacije zdravila	Hitrost infundiranja (ml/kg/uro) pri koncentraciji raztopine			
	20 mikrogramov/ ml 1 mg/50 ml	25 mikrogramov/ ml 1 mg/40 ml	50 mikrogramov/ ml 1 mg/20 ml	250 mikrogramov/ 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

Tabela 7: Hitrost infundiranja (ml/uro) pri koncentraciji raztopine
20 mikrogramov /ml

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

Tabela 8: Hitrost infundiranja (ml/uro) pri koncentraciji raztopine
25 mikrogramov /ml

Hitrost infundiranja (mikrogrami/kg / min)	Telesna masa bolnika (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0

0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

*Tabela 9: Hitrost infundiranja (ml/uro) pri koncentraciji raztopine
50 mikrogramov /ml*

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

*Tabela 10: Hitrost infundiranja (ml/uro) pri koncentraciji raztopine
250 mikrogramov /ml*

Hitrost infundiranja (mikrogrami/kg/ min)	Telesna masa bolnika (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
0,5	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
0,75	5,40	7,20	9,00	10,80	12,60	14,40	16,20	18,00

1,0	7,20	9,60	12,00	14,40	16,80	19,20	21,60	24,00
1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

Tabela 11 predstavlja ekvivalentne koncentracije remifentanila v krvi z uporabo TCI pristopa za različne hitrosti ročno nadzorovanega infundiranja v stanju dinamičnega ravnovesja:

Tabela 11: Ocena koncentracij remifentanila v krvi (nanogrami/ml) z uporabo Mintovega (1997) farmakokinetičnega modela za 70 kg težkega, 170 cm visokega in 40 let starega bolnika moškega spola pri različnih hitrostih ročno nadzorovanega infundiranja (mikrogrami/kg/min) v stanju dinamičnega ravnovesja:

Hitrost infundiranja remifentanila (mikrogrami /kg/min)	Koncentracija remifentanila v krvi (nanogrami/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, SI-1526 Ljubljana

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

H/11/01334/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 8. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 19.02.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01. 10. 2015