

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Remifentanil Teva 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Remifentanil Teva 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje remifentaniljev klorid, ki ustreza 1 mg remifentanila.

Ena viala vsebuje remifentaniljev klorid, ki ustreza 5 mg remifentanila.

En ml zdravila Remifentanil Teva 1 mg 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 1 mg remifentanila, če se rekonstituira po navodilih.

Pomožne snovi:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, torej je praktično »brez natrija«.

Ena 1 mg viala praška za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0–0,054 mmol (0–1,23 mg) natrija.

Ena 5 mg viala praška za koncentrat za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 0–0,064 mmol (0–1,47 mg) natrija.

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 ali rumenkast stisnjen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Remifentanil Teva se uporablja kot analgetik med uvedbo in/ali vzdrževanjem splošne anestezije.

Remifentanil Teva se uporablja za zagotavljanje analgezije pri bolnikih, starih 18 let in več, na oddelku za intenzivno medicino, ki so umetno ventilirani.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Remifentanil se sme uporabljati samo, kjer je na voljo vsa oprema za nadzor in podporo dihalne in kardiovaskularne funkcije. Uporabljati ga sme samo osebje, ki je posebej usposobljeno za uporabo

anestetikov ter zna razpoznati pričakovane neželene učinke močnih opioidov in ob njihovem pojavu ustrezno ukrepati, vključno s kardiopulmonalno reanimacijo. Tako usposabljanje mora zajemati tudi vzpostavitev in vzdrževanje odprtih dihalnih poti ter umetno ventilacijo.

Remifentanil se daje v neprekinjeni infuziji 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, v katerem so dodatne informacije, in poglavje 4.2.5, ki vsebuje razpredelnice s primeri hitrosti infuzije glede na telesno maso za pomoč pri odmerjanju remifentanila, ki bo bolniku zagotovilo ustrezno stopnjo anestezije).

Paziti je treba, da ne pride do zapore ali prekinitve infuzijskega dovoda ter poskrbeti za pravilno čiščenje po uporabi, tako da se iz dovodov odstranijo vsi ostanki remifentanila (glejte poglavje 4.4). Intravenske dovode/infuzijski sistem je treba po uporabi odstraniti, da se prepreči nenameren vnos zdravila.

Remifentanil se lahko aplicira v ciljno nadzorovani infuziji (TCI) z uporabo odobrene infuzijske naprave, ki vključuje farmakokinetični model Minto s kovariatoma za starost in nemaščobno telesno maso (LBM).

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

Razredčitev

Remifentanil se po rekonstituciji liofiliziranega praška ne sme uporabiti brez nadaljnje razredčitve. Za pogoje za shranjevanje glejte poglavje 6.3. Za priporočene vehikle ter navodila za rekonstitucijo/razredčitev zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.2.1 Splošna anestezija

Aplikacijo remifentanila je treba prilagoditi posameznim bolnikom glede na njihov odziv.

4.2.1.1 Odrasli

Aplikacija z ročno nadzorovano infuzijo

Razpredelnica 1: smernice za odmerjanje pri odraslih

	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA (µg/kg/min)	
		Začetna hitrost	Razpon
Indukcija anestezije			
	1 (dajanje naj traja vsaj 30 sekund)	0,5 do 1	–
Sočasno uporabljeni anestetik	Vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih		
• dušikov oksid (66 %)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
• izofluran (začetni odmerek 0,5 MAC)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
• propofol (začetni odmerek 100 µg/kg/min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

Pri indukciji z remifantilom v bolusnem odmerku čas dajanja ne sme biti krajši od 30 sekund.

Ob upoštevanju zgoraj priporočenih odmerkov remifentanil pomembno zmanjša količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato je treba izofluran in propofol dajati po zgornjih priporočilih, da se prepreči povečanje hemodinamičnih učinkov (hipotenzija in bradikardija) remifentanila.

O priporočilih za odmerjanje pri sočasni uporabi z drugimi hipnotiki razen s tistimi, ki so navedeni v razpredelnici, ni podatkov.

Indukcija anestezije

Remifentanil je treba za indukcijo anestezije dajati skupaj s hipnotikom, kot so propofol, tiopenton ali izofluran. Vnos remifentanila po hipnotiku bo zmanjšal incidenco mišične otrplosti. Hitrost infuzije pri dajanju remifentanila je lahko 0,5 do 1 µg/kg/min, z začetno bolusno injekcijo 1 µg/kg, ki traja vsaj 30 sekund, ali brez nje. Če se endotrahealna intubacija izvede več kot 8 do 10 minut po začetku infundiranja remifentanila, bolusna injekcija ni potrebna.

Vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih

Po uvedbi endotrahealne intubacije je treba hitrost infuzije remifentanila zmanjšati skladno z anestezijsko tehniko, kot je navedeno v zgornji razpredelnici. Zaradi hitrega, vendar kratkotrajnega učinka remifentanila se lahko hitrost dajanja v času anestezije vsakih 2 do 5 minut titrira navzgor v 25- do 100-odstotnih stopnjah oziroma navzdol v 25- do 50-odstotnih stopnjah, da se doseže zelena stopnja µ-opioidnega odziva. Pri blagi anesteziji se lahko aplicira dodatna bolusna injekcija 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, je verjetno, da se bo pojavila respiratorna depresija. Zato je treba pozorno opazovati morebitne znake učinkov na dihalo, ki jih lahko spremlja mišična otrplost. Odmerek je treba skrbno prilagajati bolnikovim potrebam, včasih pa je treba uvesti podporno ventilacijo. Na voljo mora biti ustrezna oprema za spremljanje bolnikov, ki so dobili remifentanil. Bistvenega pomena je, da ima ta oprema vse funkcije, potrebne za obravnavo vseh stopenj respiratorne depresije (na voljo mora biti oprema za intubacijo) in/ali mišične otrplosti (več informacij je v poglavju 4.4). Priporočena začetna hitrost infuzije za dodatno analgezijo pri anesteziranih bolnikih, ki dihalo spontano, je 0,04 µg/kg/min s titriranjem glede na učinek. Preučili so razpon infuzijskih hitrosti od 0,025 do 0,1 µg/kg/min. Pri anesteziranih bolnikih, ki dihalo spontano, ne priporočajo bolusnih injekcij.

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

Sočasna uporaba drugih zdravil

Remifentanil zmanjšuje količino oziroma odmerek inhalacijskih anestetikov, hipnotikov in benzodiazepinov, ki so potrebni za anestezijo (glejte poglavje 4.5).

Odmerki anestetičnih pripravkov, kot so izofluran, tiopenton, propofol in temazepam, se lahko ob sočasni uporabi z remifentanilom zmanjšajo do 75 %.

Smernice za prenehanje uporabe v obdobju neposredno po operaciji

Ker remifentanil zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ni rezidualnega opioidnega učinka. Pri operativnih posegih, pri katerih se pričakuje pojav pooperativne bolečine, je treba uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja remifentanila. Preteči mora dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem doseže največjo učinkovitost. Izbrani analgetik mora biti ustrezen glede na kirurški poseg in stopnjo pooperativne nege.

Če analgetik z daljšim časom delovanja pred koncem kirurškega posega še ne začne ustrezno delovati, se lahko v obdobju neposredno po operaciji dajanje remifentanila nadaljuje za vzdrževanje analgezije, dokler dolgotrajnejša analgezija ne doseže največjega učinka.

Če se uporaba remifentanila nadaljuje tudi po postopku, je to dovoljeno samo v okoliščinah, kjer je na voljo vsa oprema za nadzor in podporo dihalne in kardiovaskularne funkcije, in pod 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.

Dodatne informacije o uporabi pri umetno ventiliranih bolnikih na intenzivni negi so v poglavju 4.2.3.

Pri bolnikih, ki dihalo spontano, se lahko začetna hitrost infundiranja remifentanila zmanjša na 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$, po tem pa se lahko vsakih pet minut poveča ali zmanjša v korakih po 0,025 $\mu\text{g/kg/min}$, da se vzpostavi primerno razmerje med stopnjo analgezije in stopnjo respiratorne depresije.

Pri bolnikih, ki dihalo spontano, se uporaba zdravila v bolusni injekciji za obvladovanje bolečine v pooperativnem obdobju ne priporoča.

Aplikacija s ciljno nadzorovano infuzijo (TCI)

Indukcija in vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih

Ciljno nadzorovana infuzija remifentanila se mora uporabljati v povezavi z intravenskimi ali inhalacijskimi hipnotiki med indukcijo in vzdrževanjem anestezije pri ventiliranih odraslih bolnikih (podatki o ročno nadzorovani infuziji so v razpredelnici 1 zgoraj). V povezavi s temi učinkovinami je ustrezno stopnjo analgezije za indukcijo anestezije in operacijo na splošno mogoče doseči s ciljnim koncentracijami remifentanila v krvi med 3 in 8 ng/ml. Odmerek remifentanila je treba prilagoditi za posamezne bolnike glede na njihov odziv. Pri posebno stimulativnih kirurških posegih bodo morda potrebne koncentracije v krvi do 15 ng/ml.

Ob upoštevanju zgoraj priporočenih odmerkov remifentanil pomembno zmanjša količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato je treba izofluran in propofol dajati skladno z zgornjimi navodili, da se prepreči povečanje hemodinamičnih učinkov (hipotenzija in bradikardija) remifentanila (podatki za ročno nadzorovano infuzijo so v razpredelnici 1 zgoraj).

V naslednji razpredelnici je ustrezna koncentracija remifentanila v krvi med uporabo ciljno nadzorovane infuzije za različne hitrosti ročno nadzorovane infuzije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Razpredelnica 2. Koncentracije remifentanila v krvi (nanogrami/ml), ocenjene z uporabo farmakokinetičnega modela Minto (1997) pri moškem, 70 kg, 170 cm, starem 40 let, za različne ročno nadzorovane infuzijske hitrosti (mikrogrami/kg/min) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Hitrost infuzije remifentanila ($\mu\text{g/kg/min}$)	Koncentracija remifentanila v krvi (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4

0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

Ker podatkov ni dovolj, se aplikacija remifentanila s ciljno nadzorovano infuzijo (TCI) za anestezijo s spontanim dihanjem ne priporoča.

Smernice za prenehanje/nadaljevanje uporabe v obdobju neposredno po operaciji

Ob koncu kirurškega posega, ko se ciljno nadzorovana infuzija ustavi ali ko se ciljna koncentracija zmanjša, se bo spontano dihanje verjetno znova vzpostavilo pri izračunanih koncentracijah remifentanila v območju od 1 do 2 ng/ml. Kakor pri ročno nadzorovani infuziji je treba pooperativno analgezijo vzpostaviti pred koncem kirurškega posega z dalj časa delujočimi analgetiki (za informacije o ročno nadzorovani infuziji glejte tudi *Smernice za prenehanje/nadaljevanje uporabe v obdobju neposredno po operaciji* zgoraj).

Ker podatkov ni dovolj, se aplikacija remifentanila s ciljno nadzorovano infuzijo za vzdrževanje pooperativne analgezije ne priporoča.

4.2.1.2 Pediatrični bolniki (stari od enega do 12 let)

Sočasna uporaba remifentanila in učinkovin za indukcijo anestezije niso preučevali.

Uporaba remifentanila za indukcijo anestezije s ciljno nadzorovano infuzijo pri bolnikih, starih od enega do 12 let, se ne priporoča, ker za to skupino bolnikov ni na voljo nobenih podatkov.

Vzdrževanje anestezije

Za vzdrževanje anestezije se priporočajo naslednji odmerki remifentanila (glejte razpredelnico 3):

Razpredelnica 3: smernice za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih od enega do 12 let)

*SOČASNI ANESTETIK	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA (µg/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

Čas dajanja remifentanila z bolusno injekcijo ne sme biti krajši od 30 sekund. Kirurški poseg se ne sme začeti prej kot vsaj 5 minut po začetku infuzije remifentanila, če bolnik ni dobil sočasnega bolusnega odmerka. Pri uporabi izključno dušikovega oksida (70 %) mora biti hitrost infuzije remifentanila za vzdrževanje anestezije med 0,4 in 3 µg/kg/min. Podatki, pridobljeni pri odraslih, kažejo, da je 0,4 µg/kg/min verjetno ustrezen začetni odmerek, vendar specifičnih študij niso opravili.

Pediatrične bolnike je treba spremljati, odmerek pa titrirati tako, da bo stopnja analgezije primerna za kirurški poseg.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Ob uporabi zgoraj priporočenih odmerkov remifentanil pomembno zmanjša količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato je treba izofluran, halotan in sevofluran dajati skladno z zgornjimi navodili, da se prepreči povečanje hemodinamičnih učinkov (hipotenzija in bradikardija) remifentanila. O priporočilih za odmerjanje pri sočasni uporabi z drugimi hipnotiki ni podatkov (glejte *Aplikacija z ročno nadzorovano infuzijo (MCI)*, *Sočasna uporaba drugih zdravil* zgoraj).

Smernice za skrb za bolnike v obdobju neposredno po operaciji/Vzpostavitev alternativne analgezije pred prenehanjem uporabe remifentanila

Ker remifentanil zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ni rezidualnega učinka. Pri operativnih posegih, pri katerih se pričakuje pojav pooperativne bolečine, je treba uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja remifentanila. Preteči mora dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem doseže terapevtsko učinkovitost. Izbiro ene ali več učinkovin, velikost odmerka in čas aplikacije je treba načrtovati vnaprej ter jih prilagoditi posameznemu bolniku, da bodo ustrezali operativnemu postopku in pričakovani stopnji pooperativne nege (glejte poglavje 4.4).

4.2.1.3 Novorojenčki in dojenčki (stari manj od enega leta)

Farmakokinetični profil remifentanila pri novorojenčkih in dojenčkih (starih manj od enega leta; glejte poglavje 5.1) je podoben tistemu pri odraslih, z upoštevanjem korekcije razlik v telesni masi (glejte poglavje 5.2). Vendar se zaradi nezadostnih podatkov iz kliničnih študij uporaba remifentanila v tej starostni skupini ne priporoča.

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

4.2.1.4 Posebne skupine bolnikov

Priporočila za odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov (starejši in bolniki s preveliko telesno maso, bolniki z okvaro ledvic ali jeter, tisti, ki morajo prestati nevrokirurški poseg, in bolniki s fizičnim statusom ASA III/IV) so v poglavju 4.2.4.

4.2.2 Operativni posegi na srcu

Aplikacija z ročno nadzorovano infuzijo

Priporočila za odmerjanje pri bolnikih, ki imajo operacijo srca, so v razpredelnici 4 spodaj.

Razpredelnica 4: smernice za odmerjanje za anestezijo pri operaciji srca

INDIKACIJA	BOLUSNA INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA (µg/kg/min)	
		Začetna hitrost	Značilne hitrosti infuzije

Indukcija anestezije	Se ne priporoča.	1	–
Vzdrževanje anestezije pri umetno ventiliranih bolnikih			
• Izofluran (začetni odmerek 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
• Propofol (začetni odmerek 50 µg/kg/min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
Nadaljevanje pooperativne analgezije, pred ekstubacijo	Se ne priporoča.	1	0 do 1

Indukcijsko obdobje pri anesteziji

Po uporabi hipnotika za dosego izgube zavesti je treba aplicirati remifentanil z začetno infuzijsko hitrostjo 1 µg/kg/min. Uporaba bolusnih injekcij remifentanila med indukcijo pri bolnikih, ki imajo operativni poseg na srcu, se ne priporoča. Endotrahealna intubacija se lahko opravi šele, ko preteče vsaj 5 minut od začetka infundiranja.

Vzdrževalno obdobje pri anesteziji

Po endotrahealni intubaciji je treba prilagajati hitrost infuzije remifentanila glede na bolnikove potrebe. Če je potrebno, se lahko dajo tudi dodatni bolusni odmerki. Zelo ogroženi srčni bolniki, na primer tisti, ki imajo operacijo zaklopke ali slabo delujoč levi prekat, smejo dobiti bolusni odmerek največ 0,5 µg/kg.

Ta priporočila za odmerjanje veljajo tudi med hipotermično kardiopulmonalno obvodno operacijo (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba drugih zdravil

Ob uporabi zgoraj priporočenih odmerkov remifentanil znatno zmanjša količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato je treba izofluran in propofol dajati skladno z zgornjimi navodili, da se prepreči povečanje hemodinamičnih učinkov (hipotenzija in bradikardija) remifentanila. O priporočilih za odmerjanje pri sočasni uporabi z drugimi hipnotiki ni podatkov (glejte *Aplikacija z ročno nadzorovano infuzijo, Sočasna uporaba drugih zdravil* zgoraj).

Smernice za pooperativno oskrbo bolnika

Nadaljevanje uporabe remifentanila po operaciji za zagotovitev analgezije pred ekstubacijo

Priporoča se, da se med premestitvijo bolnika na oddelek za pooperativno nego infundiranje remifentanila vzdrži pri hitrosti, doseženi na koncu kirurškega posega. Ko je bolnik premeščen na ta oddelek, je treba skrbno spremljati stopnjo analgezije in sedacije ter prilagoditi hitrost infuzije remifentanila tako, da bo ustrezala bolnikovim potrebam (dodatne informacije o oskrbi bolnikov na oddelku za intenzivno nego so v poglavju 4.2.3).

Vzpostavitev alternativne analgezije pred prenehanjem uporabe remifentanila

Ker remifentanil zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ni rezidualnega opioidnega učinka. Pred prenehanjem uporabe remifentanila je treba bolnikom dati alternativne analgetike in sedative dovolj zgodaj, da te učinkovine dosežejo terapevtski učinek. Zato se priporoča, da se izbira učinkovine (oziroma več učinkovin), odmerek in čas aplikacije načrtujejo vnaprej, pred ukinitvijo umetne ventilacije pri bolniku.

Smernice za prenehanje uporabe remifentanila

Ker remifentanil zelo hitro preneha delovati, so takoj po prenehanju uporabe remifentanila pri srčnih bolnikih zasledili hipertenzijo, drgetanje in bolečine (glejte poglavje 4.8). Da bi zmanjšali tveganje za nastanek tega pojava, je treba zagotoviti ustrezno alternativno analgezijo (kot je opisano zgoraj) še pred

zaključkom infuzije remifentanila. Hitrost infuzije je treba zmanjševati v 25-odstotnih stopnjah in v najmanj 10-minutnih časovnih intervalih vse do zaključka infuzije.

Pri ukinjanju podporne umetne ventilacije se ne sme povečati infuzije remifentanila, sme se jo samo zmanjševati in po potrebi uvesti dodaten alternativen analgetik. Hemodinamične spremembe, kot so hipertenzija in tahikardija, je treba zdraviti z ustreznimi zdravili.

Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi drug opioidni analgetik, je treba bolnika skrbno spremljati. Koristi ustrezne pooperativne analgezije je treba pretehtati glede na potencialno tveganje, da zaradi opioidnega analgetika nastopi respiratorna depresija.

Aplikacija s ciljno nadzorovano infuzijo (TCI)

Indukcija in vzdrževanje anestezije

Ciljno nadzorovana infuzija remifentanila se mora uporabljati v povezavi z intravenskimi ali inhalacijskimi hipnotiki med indukcijo in vzdrževanjem anestezije pri ventiliranih odraslih bolnikih (glejte razpredelnico 4 *Smernice za odmerjanje za anestezijo pri operaciji srca* v poglavju 4.2.2). V povezavi s temi učinkovinami je na splošno mogoče doseči ustrezno analgezijo za kirurške posege na srcu na zgornji meji razpona ciljnih koncentracij remifentanila v krvi, ki se uporabljajo pri splošnih kirurških posegih. Po prilagoditvi odmerkov remifentanila glede na odziv posameznih bolnikov so v kliničnih študijah uporabljali celo tako visoke koncentracije v krvi, kot je 20 ng/ml. Ob uporabi zgoraj priporočenih odmerkov remifentanil znatno zmanjša količino hipnotika, ki je potreben za vzdrževanje anestezije. Zato je treba izofluran in propofol dajati skladno z zgornjimi navodili, da se prepreči povečanje hemodinamičnih učinkov (hipotenzija in bradikardija) remifentanila (glejte razpredelnico 4 *Smernice za odmerjanje za anestezijo pri operaciji srca* zgoraj).

Informacije o koncentracijah remifentanila v krvi, doseženih z ročno nadzorovano infuzijo, glejte razpredelnico 2 *Koncentracije remifentanila v krvi (ng/ml), ocenjene z uporabo modela Minto (1997)* v poglavju 4.2.1.1.

Smernice za prenehanje/nadaljevanje uporabe v obdobju neposredno po operaciji

Ob koncu kirurškega posega, ko se ciljno nadzorovana infuzija ustavi ali ko se ciljna koncentracija zmanjša, se bo spontano dihanje verjetno znova vzpostavilo pri izračunanih koncentracijah remifentanila v območju od 1 do 2 ng/ml. Kakor pri ročno nadzorovani infuziji je treba pred koncem kirurškega posega vzpostaviti pooperativno analgezijo z dalj časa delujočimi analgetiki (glejte tudi *Smernice za prenehanje uporabe* pod Aplikacija z ročno nadzorovano infuzijo v poglavju 4.2.2.).

Ker podatkov ni dovolj, se aplikacija remifentanila s ciljno nadzorovano infuzijo za vzdrževanje pooperativne analgezije ne priporoča.

4.2.3 Intenzivna nega

4.2.3.1 Odrasli

Remifentanil se lahko uporablja za zagotavljanje analgezije pri umetno ventiliranih bolnikih, ki se zdravijo na oddelku za intenzivno medicino. Po potrebi se uporabijo dodatni sedativi.

Uporabo remifentanila do treh dni pri bolnikih na oddelku za intenzivno medicino so preučili v dobro nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Ker uporabe pri bolnikih niso preučevali dalj kot tri dni, ni dokazov o varnosti in učinkovitosti remifentanila pri daljšem zdravljenju. Zato se uporaba, daljša od treh dni, ne priporoča.

Zaradi pomanjkanja podatkov se aplikacija remifentanila s ciljno nadzorovano infuzijo pri bolnikih na intenzivni negi ne priporoča.

Pri odraslih je priporočena začetna hitrost infuzije remifentanila 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) do 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Za dosego želene stopnje analgezije in sedacije se hitrost infuzije povečuje v stopnjah po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h). Časovni interval med posameznimi prilagajanjmi odmerka mora biti najmanj 5 minut. Stopnjo analgezije in sedacije je treba skrbno spremljati, redno ocenjevati in po potrebi prilagoditi hitrost infuzije remifentanila. Če je hitrost infuzije 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) in želena stopnja sedacije še ni dosežena, se priporoča uvedba ustreznega sedativa (glejte spodaj). Odmerek sedativa je treba prilagajati za dosego želene ravni sedacije. Če je potrebna dodatna analgezija, se lahko hitrost infuzije remifentanila nadalje povečuje v stopnjah po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h).

V naslednji razpredelnici je povzetek začetnih hitrosti infuzije ter običajnega razpona odmerkov za zagotavljanje analgezije in sedacije pri posameznih bolnikih.

Razpredelnica 5: smernice za odmerjanje remifentanila pri uporabi na oddelku za intenzivno medicino

NEPREKINJENA INFUZIJA REMIFENTANILA µg/kg/min (µg/kg/h)	
Začetna hitrost	Razpon
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,38) do 0,74 (44,4)

Dajanje bolusnih odmerkov remifentanila bolnikom na oddelku za intenzivno nego se ne priporoča.

Med uporabo remifentanila bodo potrebni odmerki sočasno uporabljenih sedativov manjši. Priporočeni začetni odmerki sedativov, če so potrebni:

Razpredelnica 6: priporočeni začetni odmerki sedativov, če so potrebni

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

Da bo mogoča ustrezna ločena titracija posameznega sedativa, se sedativov ne sme dajati v obliki mešanice.

Dodatna analgezija za umetno ventilirane bolnike med bolečimi postopki

Povečanje obstoječe hitrosti infuzije remifentanila je lahko potrebno za zagotavljanje dodatne analgezije pri umetno ventiliranih bolnikih, ki prestajajo stimulacijske in/ali boleče postopke, kot so endotrahealna aspiracija, prevezovanje ran in fizioterapija. Priporoča se, da se najmanj 5 minut pred pričetkom stimulacijskega posega vzdrži hitrost infuzije remifentanila najmanj 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h). Odmerek je nato mogoče prilagajati na 2 do 5 minut v korakih po 25 do 50 %, če je pričakovati, da bo potrebna dodatna analgezija ali kot odziv na to potrebo. Za zagotavljanje dodatne analgezije pri stimulacijskih bolečih posegih so aplicirali remifentanil s povprečno hitrostjo infuzijskega pretoka 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h) in največjo hitrostjo 0,74 µg/kg/min (45 µg/kg/h).

Vzpostavitev alternativne analgezije pred prenehanjem uporabe remifentanila

Ker remifentanil zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja, ne glede na trajanje infuzije, ni rezidualnega opioidnega učinka. Po dajanju remifentanila je treba računati na možnost, da se

razvijeta toleranca in preobčutljivost za bolečinske dražljaje. Za preprečitev hiperalgezije in pridruženih hemodinamičnih sprememb morajo bolniki zato pred prekinitvijo dajanja remifentanila dobiti alternativna zdravila z analgetičnim in sedativnim učinkom. Alternativni analgetik in sedativ morajo dobiti dovolj zgodaj, da se lahko razvije polni terapevtski učinek obeh. Zato se priporoča, da se zdravilo (oziroma več zdravil), odmerki in čas dajanja izberejo že pred prenehanjem uporabe remifentanila. Možna alternativna sredstva za analgezijo so dolgo delujoči, intravenski ali lokalni analgetiki, ki jih daje zdravstveno osebje ali jih bolnik uporablja sam. Treba jih je skrbno izbrati in pri tem upoštevati potrebe posameznega bolnika.

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

Smernice za ekstubacijo in prenehanje uporabe remifentanila

Za zagotavljanje nemotenega okrevanja po dajanju remifentanila se priporoča titracija hitrosti infuzije remifentanila v stopnjah po 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ (6 $\mu\text{g/kg/h}$) v obdobju ene ure pred odstranitvijo tubusa.

Po ekstubaciji je treba zmanjševati hitrost infuzije v 25-odstotnih stopnjah, v najmanj 10 minutnih časovnih intervalih vse do zaključka infuzije. Pri ukinjanju podporne umetne ventilacije se infuzija remifentanila ne sme povečati, sme se samo zmanjševati. Po potrebi se uvede dodatne alternativne analgetike.

Po končanem dajanju infuzije remifentanila je treba intravensko kanilo izprazniti 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 spremljati. Koristi ustrezne analgezije je treba pretehtati glede na potencialno tveganje, da nastopi respiratorna depresija.

4.2.3.2 Pediatrični bolniki na oddelku za intenzivno medicino

Uporabe remifentanila pri pediatričnih bolnikih na oddelku za intenzivno medicino ni mogoče priporočiti, ker podatki za to skupino bolnikov niso na voljo.

4.2.3.2 Bolniki z okvaro ledvic na oddelku za intenzivno medicino

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno s tistimi na nadomestnem ledvičnem zdravljenju, ni potrebno prilagajanje zgoraj navedenih priporočenih odmerkov. Vendar je pri bolnikih z okvaro ledvic očistek karboksilnega kislinskega presnovka zmanjšan (glejte poglavje 5.2).

4.2.4 Posebne skupine bolnikov

4.2.4.1 Starejši (stari več kot 65 let)

Splošna anestezija

Pri uporabi remifentanila pri tej skupini bolnikov je potrebna previdnost. Prvi začetni odmerek remifentanila pri bolnikih po 65. letu starosti naj bo polovica tistega, ki se priporoča za odrasle, nato pa je odmerek treba prilagoditi glede na individualne bolnikove potrebe. Pri teh bolnikih so namreč opazili povečano občutljivost za farmakodinamične učinke remifentanila. Prilagajanje odmerka velja za vse faze anestezije, vključno z indukcijo, vzdrževanjem in analgezijo neposredno po operaciji.

Ker so starejši bolniki bolj občutljivi za remifentanil, mora biti pri dajanju remifentanila s ciljno nadzorovano infuzijo pri tej skupini bolnikov začetna ciljna koncentracija 1,5 do 4 ng/ml, potem pa jo je treba prilagoditi glede na odziv posameznega bolnika.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Zmanjšanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2.2).

Intenzivna nega

Zmanjšanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavje *Intenzivna nega* zgoraj).

4.2.4.2 Bolniki s preveliko telesno maso

Med ročno nadzorovano infuzijo se priporoča, da se pri bolnikih s prekomerno telesno maso odmerki remifentanila zmanjša do vrednosti, ki velja za idealno telesno maso, saj so ugotovili, da sta očistek in volumen porazdelitve remifentanila pri teh bolnikih bolj sorazmerna z idealno kot z dejansko telesno maso.

Pri izračunu nemaščobne telesne mase (LBM), ki se uporablja v modelu Minto, je verjetno, da bo nemaščobna telesna masa ocenjena na prenizko vrednost pri ženskah z indeksom telesne mase (ITM), večjim od 35 kg/m², in moških z indeksom telesne mase, večjim od 40 kg/m². Da bi pri teh bolnikih preprečili dajanje premajhnih odmerkov, je treba ciljno nadzorovano infuzijo remifentanila previdno titrirati glede na odziv posameznega bolnika.

4.2.4.3 Bolniki z okvaro ledvic

Na podlagi do sedaj opravljenih raziskav prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z bolniki na oddelku za intenzivno medicino, ni potrebno. Vendar je pri teh bolnikih očistek karboksilnega kislinskega presnovka zmanjšan.

4.2.4.4 Bolniki z okvaro jeter

Ker farmakokinetični profil remifentanila pri tej populaciji bolnikov ni spremenjen, se lahko uporabi začetni odmerek, priporočen za zdrave odrasle. Vendar pa so lahko bolniki s hudo okvaro jeter nekoliko bolj dovzetni za depresivni učinek remifentanila na dihanje (glejte poglavje 4.4). Te bolnike je treba skrbno nadzorovati in odmerek remifentanila prilagajati njihovim individualnim potrebam.

4.2.4.2 Bolniki na nevrokirurgiji

Omejene klinične izkušnje pri bolnikih, ki so imeli nevrokirurške posege, kažejo, da niso potrebna posebna priporočila za odmerjanje.

4.2.4.6 Bolniki s statusom ASA III/IV

Splošna anestezija

Ker se pri bolnikih s statusom ASA III/IV pričakujejo izrazitejši hemodinamični učinki močnih opioidov, je pri tej populaciji potrebna previdnost pri uporabi remifentanila. Zato se priporoča, da se odmerek na začetku zmanjša in pozneje prilagaja glede na učinek.

Pri otrocih ni dovolj izkušenj, da bi bilo mogoče priporočiti odmerke. Pri ciljno nadzorovani infuziji je treba pri bolnikih s statusom ASA III ali IV uporabiti manjšo začetno ciljno koncentracijo 1,5 do 4 ng/ml in jo pozneje titrirati glede na odziv.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Zmanjšanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2.2).

4.2.5 Smernice za hitrosti infuzije remifentanila pri ročno nadzorovani infuziji

Razpredelnica 7: hitrosti infuzije remifentanila (ml/kg/h)

<u>Hitrost pretoka zdravila</u>	<u>Hitrost pretoka infuzije (ml/kg/h) za koncentracije raztopine</u>			
<u>(µg/kg/min)</u>	<u>20 µg/ml</u> <u>1 mg/50 ml</u>	<u>25 µg/ml</u> <u>1 mg/40 ml</u>	<u>50 µg/ml</u> <u>1 mg/20 ml</u>	<u>250 µg/ml</u> <u>10 mg/40 ml</u>
<u>0,0125</u>	<u>0,038</u>	<u>0,03</u>	<u>0,015</u>	se ne priporoča
<u>0,025</u>	<u>0,075</u>	<u>0,06</u>	<u>0,03</u>	se ne priporoča
<u>0,05</u>	<u>0,15</u>	<u>0,12</u>	<u>0,06</u>	<u>0,012</u>
<u>0,075</u>	<u>0,23</u>	<u>0,18</u>	<u>0,09</u>	<u>0,018</u>
<u>0,1</u>	<u>0,3</u>	<u>0,24</u>	<u>0,12</u>	<u>0,024</u>
<u>0,15</u>	<u>0,45</u>	<u>0,36</u>	<u>0,18</u>	<u>0,036</u>
<u>0,2</u>	<u>0,6</u>	<u>0,48</u>	<u>0,24</u>	<u>0,048</u>
<u>0,25</u>	<u>0,75</u>	<u>0,6</u>	<u>0,3</u>	<u>0,06</u>
<u>0,5</u>	<u>1,5</u>	<u>1,2</u>	<u>0,6</u>	<u>0,12</u>
<u>0,75</u>	<u>2,25</u>	<u>1,8</u>	<u>0,9</u>	<u>0,18</u>
<u>1,0</u>	<u>3,0</u>	<u>2,4</u>	<u>1,2</u>	<u>0,24</u>
<u>1,25</u>	<u>3,75</u>	<u>3,0</u>	<u>1,5</u>	<u>0,3</u>
<u>1,5</u>	<u>4,5</u>	<u>3,6</u>	<u>1,8</u>	<u>0,36</u>
<u>1,75</u>	<u>5,25</u>	<u>4,2</u>	<u>2,1</u>	<u>0,42</u>
<u>2,0</u>	<u>6,0</u>	<u>4,8</u>	<u>2,4</u>	<u>0,48</u>

Razpredelnica 8: hitrosti infuzije remifentanila (ml/h) za raztopino 20 µg/ml

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

Razpredelnica 9: hitrosti infuzije remifentanila (ml/h) za raztopino 25 µg/ml

<u>Hitrost infuzije</u>	<u>Masa bolnika (kg)</u>
-------------------------	--------------------------

<u>($\mu\text{g/kg/min}$)</u>	<u>10</u>	<u>20</u>	<u>30</u>	<u>40</u>	<u>50</u>	<u>60</u>	<u>70</u>	<u>80</u>	<u>90</u>	<u>100</u>
<u>0,0125</u>	<u>0,3</u>	<u>0,6</u>	<u>0,9</u>	<u>1,2</u>	<u>1,5</u>	<u>1,8</u>	<u>2,1</u>	<u>2,4</u>	<u>2,7</u>	<u>3,0</u>
<u>0,025</u>	<u>0,6</u>	<u>1,2</u>	<u>1,8</u>	<u>2,4</u>	<u>3,0</u>	<u>3,6</u>	<u>4,2</u>	<u>4,8</u>	<u>5,4</u>	<u>6,0</u>
<u>0,05</u>	<u>1,2</u>	<u>2,4</u>	<u>3,6</u>	<u>4,8</u>	<u>6,0</u>	<u>7,2</u>	<u>8,4</u>	<u>9,6</u>	<u>10,8</u>	<u>12,0</u>
<u>0,075</u>	<u>1,8</u>	<u>3,6</u>	<u>5,4</u>	<u>7,2</u>	<u>9,0</u>	<u>10,8</u>	<u>12,6</u>	<u>14,4</u>	<u>16,2</u>	<u>18,0</u>
<u>0,1</u>	<u>2,4</u>	<u>4,8</u>	<u>7,2</u>	<u>9,6</u>	<u>12,0</u>	<u>14,4</u>	<u>16,8</u>	<u>19,2</u>	<u>21,6</u>	<u>24,0</u>
<u>0,15</u>	<u>3,6</u>	<u>7,2</u>	<u>10,8</u>	<u>14,4</u>	<u>18,0</u>	<u>21,6</u>	<u>25,2</u>	<u>28,8</u>	<u>32,4</u>	<u>36,0</u>
<u>0,2</u>	<u>4,8</u>	<u>9,6</u>	<u>14,4</u>	<u>19,2</u>	<u>24,0</u>	<u>28,8</u>	<u>33,6</u>	<u>38,4</u>	<u>43,2</u>	<u>48,0</u>

Razpredelnica 10: hitrosti infuzije remifentanila (ml/h) za raztopino 50 $\mu\text{g/ml}$

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

Razpredelnica 11: hitrosti infuzije remifentanila (ml/h) za raztopino 250 $\mu\text{g/ml}$

<u>Hitrost infuzije</u>	<u>Masa bolnika (kg)</u>							
<u>($\mu\text{g/kg/min}$)</u>	<u>30</u>	<u>40</u>	<u>50</u>	<u>60</u>	<u>70</u>	<u>80</u>	<u>90</u>	<u>100</u>
<u>0,1</u>	<u>0,72</u>	<u>0,96</u>	<u>1,20</u>	<u>1,44</u>	<u>1,68</u>	<u>1,92</u>	<u>2,16</u>	<u>2,40</u>
<u>0,15</u>	<u>1,08</u>	<u>1,44</u>	<u>1,80</u>	<u>2,16</u>	<u>2,52</u>	<u>2,88</u>	<u>3,24</u>	<u>3,60</u>
<u>0,2</u>	<u>1,44</u>	<u>1,92</u>	<u>2,40</u>	<u>2,88</u>	<u>3,36</u>	<u>3,84</u>	<u>4,32</u>	<u>4,80</u>
<u>0,25</u>	<u>1,80</u>	<u>2,40</u>	<u>3,00</u>	<u>3,60</u>	<u>4,20</u>	<u>4,80</u>	<u>5,40</u>	<u>6,00</u>
<u>0,5</u>	<u>3,60</u>	<u>4,80</u>	<u>6,00</u>	<u>7,20</u>	<u>8,40</u>	<u>9,60</u>	<u>10,80</u>	<u>12,00</u>
<u>0,75</u>	<u>5,40</u>	<u>7,20</u>	<u>9,00</u>	<u>10,80</u>	<u>12,60</u>	<u>14,40</u>	<u>16,20</u>	<u>18,00</u>
<u>1,0</u>	<u>7,20</u>	<u>9,60</u>	<u>12,00</u>	<u>14,40</u>	<u>16,80</u>	<u>19,20</u>	<u>21,60</u>	<u>24,00</u>
<u>1,25</u>	<u>9,00</u>	<u>12,00</u>	<u>15,00</u>	<u>18,00</u>	<u>21,00</u>	<u>24,00</u>	<u>27,00</u>	<u>30,00</u>
<u>1,5</u>	<u>10,80</u>	<u>14,40</u>	<u>18,00</u>	<u>21,60</u>	<u>25,20</u>	<u>28,80</u>	<u>32,40</u>	<u>36,00</u>
<u>1,75</u>	<u>12,60</u>	<u>16,80</u>	<u>21,00</u>	<u>25,20</u>	<u>29,40</u>	<u>33,60</u>	<u>37,80</u>	<u>42,00</u>

<u>2,0</u>	<u>14,40</u>	<u>19,20</u>	<u>24,00</u>	<u>28,80</u>	<u>33,60</u>	<u>38,40</u>	<u>43,20</u>	<u>48,00</u>
------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

4.3 Kontraindikacije

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

Uporaba zdravila Remifentanil Teva je kontraindicirana pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za remifentanil in druge analoge fentanila ali katerokoli sestavino zdravila.

Uporaba remifentanila kot edinega zdravila za indukcijo anestezije je kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Remifentanil se sme uporabljati samo, kjer je na voljo vsa potrebna oprema za nadzor in podporo dihanja in delovanja srčnožilnega sistema. Uporabljati ga sme samo osebje, ki je posebej usposobljeno za uporabo anestetikov ter zna prepoznati pričakovane neželene učinke močnih opioidov in ob njihovem pojavu ustrezno ukrepati, vključno z dihalno in srčno reanimacijo. Tako usposabljanje mora zajemati tudi vzpostavitev in vzdrževanje prehodnih dihalnih poti ter umetno dihanje. Ker uporabe pri umetno ventiliranih bolnikih, ki se zdravijo na oddelku za intenzivno medicino, niso preučevali dalj kot tri dni, ni dokazov o varnosti in učinkovitosti remifentanila pri daljšem zdravljenju. Zato se pri bolnikih na intenzivni negi daljša uporaba ne priporoča.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba remifentanila in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je treba sočasno predpisovanje teh sedativnih zdravil omejiti na bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne. Če se odločite za sočasno zdravljenje z remifentanilom skupaj s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najnižji učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše. Bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zaradi tega je zelo priporočljivo obvestiti bolnike in njihove negovalce, da so pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Hitro prenehanje delovanja

Ker remifentanil zelo hitro preneha delovati, v 5 do 10 minutah po prenehanju dajanja ni več opioidnega učinka. Morda se bodo bolniki hitro zbudili iz anestezije. Med dajanjem remifentanila kot agonista μ -opioidnih receptorjev je treba upoštevati možnost, da se razvija toleranca in preobčutljivost za bolečinske dražljaje. Za preprečitev hiperalgezije in pridruženih hemodinamičnih sprememb morajo bolniki zato pred prekinitvijo dajanja remifentanila dobiti alternativna zdravila z analgetičnim in sedativnim učinkom. Alternativni analgetik in sedativ morajo dobiti dovolj zgodaj, da se lahko razvije polni terapevtski učinek obeh. Pri operativnih posegih, pri katerih se pričakuje pojav pooperativne bolečine, je treba uvesti analgetično zdravljenje še pred prenehanjem dajanja remifentanila. Preteči mora dovolj časa, da analgetik z dolgotrajnejšim delovanjem doseže največjo učinkovitost. Izbrani analgetik mora biti ustrezen glede na kirurški poseg in stopnjo pooperativne nege. Kadar se kot del režima za prehod na alternativno analgezijo uporabi drug opioidni analgetik, je treba pretehtati koristi ustrezne pooperativne analgezije glede na potencialno tveganje, da zaradi opioidnega analgetika nastopi depresija dihanja.

Prenehanje uporabe

V redkih primerih so se po nenadni prekinitvi uporabe remifentanila, zlasti po dolgotrajnem, več kot tridnevem dajanju, pojavili simptomi, med drugim tahikardija, hipertenzija in agitacija. V opisanih primerih je koristila ponovna uvedba in nato postopno zmanjševanje infundiranja zdravila. Pri umetno ventiliranih bolnikih na intenzivni negi se uporaba zdravila Remifentanil Teva, daljša od treh dni, ne priporoča.

Mišična otrplost – preprečevanje in zdravljenje

Pri priporočenih odmerkih se lahko pojavi otrplost mišic. Kot pri drugih opioidih je incidenca mišične otrplosti povezana z odmerkom in hitrostjo dajanja. Zato bolusno injiciranje ne sme trajati manj kot 30 sekund.

Mišično otrplost, ki jo je povzročil remifentanil, je treba zdraviti glede na klinično stanje bolnika in z ustreznimi podpornimi ukrepi, vključno z ventilacijsko podporo. Prekomerno mišično otrplost, ki bi se pojavila ob indukciji anestezije, je treba zdraviti z živčnomišičnimi blokatorji in/ali dodatnimi hipnotiki. Mišična otrplost, povezana z uporabo remifentanila kot analgetika, se lahko zdravi z ukinitvijo ali upočasnitvijo infundiranja remifentanila. Mišična otrplost popusti v nekaj minutah po ukinitvi infuzije remifentanila. Alternativno se lahko uporabi antagonist μ -opioidnih receptorjev, vendar pa se lahko analgetični učinek remifentanila zaradi tega spremeni ali oslabi.

Depresija dihanja – preprečevanje in zdravljenje

Kot pri vseh močnih opioidih je popolna analgezija povezana z izrazito depresijo dihanja. Zato se sme remifentanil uporabljati samo, kjer je na razpolago ustrezna oprema za spremljanje in zdravljenje depresije dihanja. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih z moteno dihalno funkcijo in pri tistih s hudo okvaro jeter. Ti bolniki so lahko nekoliko bolj občutljivi za depresivni učinek remifentanila na dihanje. Te bolnike je treba skrbno nadzorovati in odmerek remifentanila prilagajati njihovim individualnim potrebam.

Pojav depresije dihanja zahteva ustrezno ukrepanje, vključno s 50-odstotnim zmanjšanjem hitrosti infuzije ali začasno ukinitvijo infuzije. V nasprotju z drugimi analogi fentanila remifentanil tudi po dolgotrajni uporabi ne povzroča ponavljajoče se depresije dihanja. Vendar so v prisotnosti dodatnih dejavnikov (npr. ob nenamerni aplikaciji bolusnih odmerkov (glejte spodnje poglavje) in sočasni uporabi dalj časa delujočih opioidov) poročali o depresiji dihanja, ki je nastopila do 50 minut po koncu infundiranja. Ker lahko na okrevanje v pooperativnem obdobju vplivajo mnogi dejavniki, je pomembno zagotoviti, da je bolnik pred odpustom iz prebujevalnice popolnoma prebujen in da spontano diha.

Učinki na srce in ožilje

Hipotenzijo in bradikardijo, ki lahko redko povzročita asistolijo in zastoj srca (glejte poglavji 4.5 in 4.8), je mogoče zmanjšati s počasnejšim infundiranjem remifentanila ali zmanjšanjem odmerka sočasno uporabljenih anestetikov ali z uporabo intravenske tekočine, vazopresornih ali antiholinergičnih zdravil, kot je primerno.

Izčrpani, hipovolemični in starejši bolniki so lahko bolj občutljivi za učinke remifentanila na srce in ožilje.

Nenameren vnos

V mrtvem prostoru intravenske linije ali kanile ali v obeh lahko ostane še zadostna količina remifentanila, da pri spiranju z intravensko raztopino ali drugim zdravilom povzroči depresijo dihanja, apnejo in/ali otrplost mišic. To je mogoče preprečiti z dajanjem remifentanila v intravensko linijo s hitrim pretokom ali v namensko intravensko linijo, ki se po koncu dajanja remifentanila odstrani.

Novorojenčki in dojenčki

Za zdaj ni zanesljivih podatkov o uporabi zdravila pri novorojenčkih oziroma otrocih, mlajših od enega leta.

Zloraba zdravila

Kakor drugi opioidi lahko tudi remifentanil povzroči odvisnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, povečuje tveganje sedacije, depresije dihanja, kome in smrti zaradi aditivnega učinka depresije na CŽS. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

Ker remifentanila ne presnavlja plazemska holin-esteraza, ni pričakovati, da bi prišlo do medsebojnega delovanja z zdravili, ki jih presnavlja ta encim.

Kot drugi opioidi tudi remifentanil, ne glede na to, ali se uporabi v ročno ali ciljno nadzorovani infuziji, zmanjšuje količino oziroma odmerke inhalacijskih ali intravensko danih anestetikov in benzodiazepinov, ki so potrebni za anestezijo (glejte poglavje 4.2). Če se odmerki sočasno danih zaviralcev osrednjega živčevja ne zmanjšajo, se lahko pri bolnikih poveča pojavnost neželenih učinkov, povezanih s temi zdravili. Informacije o medsebojnih učinkih zdravila z drugimi opioidi med anestezijo so zelo omejene.

Učinki remifentanila na srce in ožilje (hipotenzija in bradikardija) so lahko bolj izraženi pri bolnikih, ki sočasno prejemajo še zdravila, ki zaviralno delujejo na srce, kot so betablokatorji in zaviralci kalcijevih kanalčkov (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi remifentanila pri nosečnicah niso opravili ustreznih in dobro nadzorovanih študij. Študije na živalih so pokazale nekatere toksične vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri podganah in kuncih niso ugotovili teratogenih učinkov. Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Zato se Remifentanil Teva ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nedvomno nujno.

Varnostni profil remifentanila med porodom in porajanjem ni preverjen. O uporabi remifentanila med porodom in carskim rezom ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočili uporabo. Znano je, da remifentanil prehaja skozi placentarno pregrado in da analogi fentanila lahko pri otroku povzročijo depresijo dihanja.

Dojenje

Ni znano, ali se pri ljudeh remifentanil izloča v materino mleko. Vendar pa se v materino mleko izločajo analogi fentanila, in v mleku podgan, ki so prejele odmerek remifentanila, so našli remifentanilu sorodne snovi. Zato je potrebna previdnost; doječim materam je treba svetovati, naj po uporabi remifentanila prekinejo dojenje za 24 ur.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Remifentanil ima močan učinek na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Bolniku, ki bo odpuščen iz bolnišnice kmalu po uporabi remifentanila oziroma kmalu po zdravljenju z anestetiki, je treba svetovati, naj ne vozi ali upravlja strojev. Priporoča se, da ima bolnik ob odpustu iz bolnišnice spremstvo in da ne uživa alkoholnih pijač.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostnejši neželeni učinki remifentanila so neposredno povezani z delovanjem agonistov μ -opioidnih receptorjev.

Pri razvrstitvi pojavnosti neželenih učinkov se uporablja naslednja terminologija:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

zelo redki (< 1/10.000),
neznana pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Spodaj je navedena incidenca neželenih učinkov, razvrščenih po telesnih sistemih:

Bolezni imunskega sistema

Redki: pri bolnikih, ki so sočasno z remifentanilom prejeli še vsaj en anestetik, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso

Psihiatrične motnje

Neznana pogostost: odvisnost

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: otrplost skeletnih mišic

Redki: sedacija (med prebujanjem po splošni anesteziji)

Srčne bolezni

Pogosti: bradikardija

Redki: pri bolnikih, ki so dobivali remifentanil v kombinaciji z drugimi anestetiki, so poročali o asistoliji/zastoju srca s predhodno bradikardijo

Žilne bolezni

Zelo pogosti: hipotenzija

Pogosti: pooperativna hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: akutna respiratorna depresija, apneja

Občasni: hipoksija

Neznana pogostnost: kašelj

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea, bruhanje

Občasni: zaprtost

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: pruritis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: pooperativno drgetanje

Občasni: pooperativna bolečina

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kakor pri vseh močnih opioidnih analgetikih se tudi pri remifentanilu preveliko odmerjanje odraža v podaljšanju njegovih farmakološko predvidljivih učinkov. Zaradi izredno kratkotrajnega delovanja remifentanila je možnost nastopa škodljivih učinkov zaradi prevelikega odmerjanja omejena na čas neposredno po vnosu zdravila. Odziv na prekinitev odmerjanja je hiter; stanje se spet normalizira v 10 minutah.

V primeru prevelikega odmerjanja ali suma, da gre za prevelik odmerek, je treba prekiniti dajanje remifentanila, vzdrževati prehodnost dihalnih poti, začeti umetno ali nadzorovano ventilacijo s kisikom in vzdrževati ustrezno srčnožilno funkcijo. Če je depresija dihanja povezana z mišično otrplostjo, bo morda potreben živčnomišični blokator, ki bo olajšal izvajanje mehanske ali nadzorovane ventilacije. Po potrebi se lahko uporabijo intravenske tekočine in vazopresivna sredstva za zdravljenje hipotenzije in drugi podporni ukrepi.

Hudo respiratorno depresijo lahko zdravimo z intravenskim dajanjem opioidnih antagonistov, na primer naloksona, ki je specifičen antidot, poleg ventilacijske podpore. Malo verjetno je, da bo depresija dihanja po prevelikem odmerjanju remifentanila trajala dlje od učinka opioidnega antagonist.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Remifentanil je selektivni agonist μ -opioidnih receptorjev s hitrim pričetkom delovanja in zelo kratkotrajnim učinkom. Učinku remifentanila na μ -opioidne receptorje nasprotujejo narkotični antagonisti, kot je nalokson. Testi za ugotavljanje histamina pri bolnikih in zdravih prostovoljcih niso pokazali zvišanih vrednosti histamina po aplikaciji bolusnega odmerka remifentanila do 30 $\mu\text{g/kg}$.

Novorojenčki/dojenčki (mlajši od 1 leta):

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

Uporaba za totalno intravensko anestezijo (TIVA) – otroci, stari od 6 mesecev do 16 let:

V otroški kirurgiji so TIVA z remifentanilom primerjali z inhalacijsko anestezijo v treh randomiziranih, odprtih študijah. Rezultati so povzeti v spodnji preglednici.

Kirurški poseg	Starost (let), (n)	Študijski pogoji (vzdrževanje)	Ekstubacija (min) (povprečje (std. odklon))
----------------	--------------------	--------------------------------	---

Operacije v spodnjem delu trebuha/urološke operacije	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/uro) + remifentanil (0,125 - 1,0 µg/kg/min) inhalacijska anestezija: sevofluran (1,0 - 1,5 MAC) and remifentanil (0,125 - 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2) 15,0 (5,6) (p<0,05)
ORL-operacije	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/uro) + remifentanil (0,5 µg/kg/min) inhalacijska anestezija: mešanica desflurana (1,3 MAC) in N2O	11 (3,7) 9,4 (2,9) ni značilno
Splošne operacije ali ORL-operacije	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) + propofol (100-200 µg/kg/min) inhalacijska anestezija: mešanica sevoflurana (1-1,5 MAC) + N2O	primerljivi ekstubacijski časi (na podlagi maloštevilnih podatkov)

V študiji pri operacijah v spodnjem delu trebuha/uroloških operacijah, ki je primerjala kombinacijo remifentanil/propofol s kombinacijo remifentanil/sevofluran, se je hipotenzija pojavila značilno pogosteje s kombinacijo remifentanil/sevofluran, bradikardija pa značilno pogosteje s kombinacijo remifentanil/propofol. V študiji ORL-operacij, ki je primerjala kombinacijo remifentanil/propofol s kombinacijo desfluran/dušikov oksid, so v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi zabeležili značilno večjo srčno frekvenco pri bolnikih, ki so dobili kombinacijo desfluran/dušikov oksid, kot med bolniki, ki so dobili kombinacijo remifentanil/propofol.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po aplikaciji remifentanila v priporočenih odmerkih je učinkoviti biološki razpolovni čas 3–10 minut. Povprečni očistek remifentanila pri mladih zdravih prostovoljcih je 40 ml/min/kg. Osrednji volumen porazdelitve je 100 ml/kg in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 350 ml/kg. Koncentracije remifentanila v krvi so sorazmerne z odmerkom, danim v priporočenem razponu. Ob vsakem povečanju hitrosti infuzije za 0,1 µg/kg/min se koncentracije remifentanila v krvi povečajo za 2,5 ng/ml. Približno 70 % remifentanila se veže na beljakovine v plazmi.

Presnova

Remifentanil je opioid, ki ga presnavljajo nespecifične esterase v krvi in tkivih. Rezultat presnove remifentanila je nastanek praktično neaktivnega karboksilnega kislinskega metabolita (njegova učinkovitost je 1/4600 učinkovitosti remifentanila). Študije pri ljudeh kažejo, da so vsi farmakološki učinki povezani z osnovno spojino. Delovanje presnovka torej ni klinično pomembno. Razpolovni čas tega presnovka pri zdravih odraslih je 2 uri. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se z urinom izloči približno 95 %

remifentanila v obliki karboksilnega kislinskega presnovka. Remifentanil ni substrat za plazemsko holin-esterazo.

Prehajanje skozi placento in v mleko

Klinično preskušanje pri ljudeh je pokazalo, da so bile povprečne koncentracije remifentanila pri materi približno dvakrat tolikšne kot pri plodu. Vendar so bile v nekaterih primerih koncentracije pri plodu podobne tistim pri materi. Umbilikalno arterio-vensko razmerje koncentracij remifentanila je bilo približno 30 %, kar kaže na presnavljanje remifentanila pri novorojenčku. Remifentanilu sorodne učinkovine prehajajo v mleko doječih podgan.

Anestezija pri kirurških posegih na srcu

Med hipotermično (28 °C) kardiopulmonalno obvodno operacijo se očistek izločanja remifentanila zmanjša za približno 20 %. Znižanje telesne temperature zmanjša očistek za 3 % na stopinjo Celzija.

Okvara ledvic

Hitro okrevanje po sedaciji in analgeziji z remifentanilom je neodvisno od delovanja ledvic.

Farmakokinetika remifentanila ni pomembno spremenjena pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic, vključno z uporabo zdravila do treh dni pri bolnikih na oddelku za intenzivno medicino.

Pri bolnikih z okvaro ledvic je očistek karboksilnega kislinskega presnovka zmanjšan. Pri bolnikih na oddelku za intenzivno nego z zmerno do hudo okvaro ledvic je pričakovati, da bo koncentracija karboksilnega kislinskega presnovka dosegla približno 100-kratno raven remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja. Klinični podatki kažejo, da kopičenje presnovka pri teh bolnikih ne povzroči klinično pomembnih učinkov, vezanih na μ -opioidne receptorje, tudi po dajanju infuzije zdravila do treh dni. Za zdaj ni podatkov o varnosti in farmakokinetičnem delovanju presnovkov po več kot tridnevni infuziji remifentanila.

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

Med hemodializo se izloči 25–35 % karboksilnega kislinskega presnovka. Pri bolnikih z anurijo se razpolovni čas karboksilnega kislinskega presnovka podaljša na 30 ur.

Okvara jeter

Farmakokinetika remifentanila se pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ki čakajo na presaditev jeter, ali med samo anhepatično fazo med presaditvijo jeter ne spremeni. Bolniki s hudo okvaro jeter so lahko nekoliko bolj občutljivi za zaviralni učinek remifentanila na dihanje. Take bolnike je treba skrbno nadzorovati in odmere remifentanila prilagajati njihovim individualnim potrebam.

Pediatrični bolniki

Pri manjših otrocih sta povprečni očistek in volumen porazdelitve remifentanila v stanju dinamičnega ravnovesja povečana in se do 17. leta zmanjšata na vrednost pri mladih zdravih odraslih. Razpolovni čas izločanja remifentanila pri novorojenčkih se pomembno ne razlikuje od tistega pri mladih zdravih odraslih. Sprememba analgetičnega učinka po spremembi hitrosti infundiranja bi morala biti hitra in podobna tisti pri mladih zdravih odraslih. Ob upoštevanju razlik v telesni masi je farmakokinetika karboksilnega kislinskega presnovka pri otrocih, starih od 2 do 17 let, podobna kot pri odraslih.

Starejši bolniki

V primerjavi z mladimi bolniki je pri starejših (starih več kot 65 let) očistek remifentanila nekoliko zmanjšan (za približno 25 %). Farmakodinamična aktivnost remifentanila se s starostjo povečuje. Pri starostnikih je vrednost EC₅₀ remifentanila za nastanek valov delta na elektroencefalogramu (EEG) za 50 % nižja kot pri mlajših bolnikih, zato je treba začetni odmerek remifentanila pri starostnikih zmanjšati za 50 %, nato pa ga previdno prilagajati bolnikovim individualnim potrebam.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Po enkratnem velikem bolusnem odmerku remifentanila so pri neventiliranih miših, podganah in psih opazili pričakovane znake μ -opioidne zastrupitve. V teh študijah je najobčutljivejša vrsta, podganji samec, preživel po odmerku 5 mg/kg.

Pri psih so intrakranialne krvavitve, ki so nastale zaradi hipoksije, ponehale v 14 dneh po koncu odmerjanja remifentanila.

Toksičnost pri ponavljajočem se odmerjanju

Bolusni odmerki remifentanila so pri podganah in psih, ki niso bili ventilirani, v vseh skupinah odmerkov povzročili depresijo dihanja, pri psih pa tudi reverzibilne intrakranialne krvavitve. Nadaljnje raziskave so pokazale, da so mikrokrvavitve posledica hipoksije in niso specifične za remifentanil. Možganskih mikrokrvavitev niso opazili v študijah z infuzijo pri neventiliranih psih in podganah, ker so te študije opravili z odmerki, ki niso povzročili hude depresije dihanja. Na podlagi predkliničnih študij lahko sklepamo, da sta depresija dihanja in z njo povezane posledice najverjetnejši vzrok možnih resnih neželenih dogodkov pri ljudeh.

Intratekalna uporaba glicinskega pripravka (brez remifentanila) je pri psih povzročila agitacijo, bolečine, disfunkcijo zadnjih okončin in izgubo koordinacije. Ti učinki so verjetno posledica pomožne snovi glicina. Zaradi boljših puferskih lastnosti krvi, hitrejšega redčenja in nizke koncentracije glicina v zdravilu Remifentanil Teva, te ugotovitve niso klinično pomembne za intravensko uporabo zdravila Remifentanil Teva.

Študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja

Študije prehoda skozi placento pri podganah in kuncih so pokazale, da so mladiči med rastjo in razvojem izpostavljeni remifentanilu in/ali njegovim presnovkom. Remifentanilu sorodne učinkovine prehajajo v mleko doječih podgan.

Po vsakodnevnem dajanju intravenske injekcije remifentanila v odmerku 0,5 mg/kg, kar je približno 250-kratni največji priporočeni bolusni odmerek za ljudi (2 mikrograma/kg), v obdobju najmanj 70 dni se je zmanjšala plodnost podganih samcev. Remifentanil v odmerkih do 1 mg/kg ni vplival na plodnost podganih samic, ko so ga dobivale pred parjenjem najmanj 15 dni. Ko so remifentanil dajali podganam v odmerkih do 5 mg/kg in kuncem v odmerkih do 0,8 mg/kg, niso opazili teratogenih učinkov. Dajanje remifentanila v intravenskih odmerkih do 5 mg/kg podganam v poznem obdobju gestacije in v obdobju laktacije ni bistveno vplivalo na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja generacije F1.

Genotoksičnost

V seriji preskusov genotoksičnosti *in vivo* in *in vitro* remifentanil ni dal pozitivnih rezultatov, razen pri testu *in vitro* na mišjem limfomu na lokusu tk, kjer je bil rezultat presnovne aktivacije pozitiven. Ker z nadaljnjimi testi *in vivo* in *in vitro* niso mogli potrditi rezultatov testov na mišjem limfomu, se smatra, da zdravljenje z remifentanilom ne predstavlja nevarnosti genotoksičnosti za bolnike.

Kancerogenost

Dolgoročnih študij kancerogenosti remifentanila na živalih niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin (E640)

klorovodikova kislina (E507) za uravnavanje pH vrednosti
natrijev hidroksid (E524) za uravnavanje pH vrednosti

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Remifentanil Teva se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

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

Zdravila Remifentanil Teva se ne sme mešati s propofolom v isti intravenski raztopini. Kompatibilnost pri aplikaciji skozi intravenski kateter s pretokom je opisana v poglavju 6.6.

Aplikacija zdravila Remifentanil Teva skozi isto intravensko linijo s krvjo/serumom/plazmo se ne priporoča, ker lahko nespecifična esteraza v krvnih pripravkih povzroči hidrolizo remifentanila v njegov neaktivni presnovek.

Zdravila Remifentanil Teva se pred uporabo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

V originalni ovojnni:

Remifentanil Teva 1 mg: 2 leti

Remifentanil Teva 5 mg: 2 leti

Po pripravi in razredčitvi

Dokazali so, da ostane raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če je shranjena pri temperaturi 25 °C in če je bila pripravljena z eno od naslednjih raztopin:

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

Dokazali so, da ostane raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če je shranjena pri temperaturi 25 °C in po nadaljnji razredčitvi z eno od naslednjih raztopin:

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

Dokazali so, da ostane raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi 25 °C in po nadaljnji razredčitvi z eno od naslednjih raztopin:

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

Iz mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, shraniti pa se praviloma ne sme za več kot 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če sta bila rekonstitucija/ razredčitev opravljeni v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Neporabljene ostanke raztopine je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.

Pogoji za shranjevanje rekonstituiranega oziroma razredčenega zdravila so opisani v poglavju 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Remifentanil Teva 5 mg: 12,5 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in modro zaporko.

Velikosti pakiranj: pakiranja po 1 ali 5 vial.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Zdravilo Remifentanil Teva pripravite za intravensko uporabo tako, da mu dodate ustrezno količino (kot je navedeno v spodnji razpredelnici) enega od spodaj navedenih vehiklov, da dobite rekonstituirano raztopino s koncentracijo približno 1 mg/ml.

Pakiranje	Količina dodanega vehikla	Koncentracija rekonstituirane raztopine
Remifentanil Teva 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil Teva 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Raztopino pretresite, tako da se prašek popolnoma raztopi. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra, brezbarvna in brez vidnih delcev.

Nadaljnja razredčitev

Po rekonstituciji se Remifentanil Teva 1 mg in 5 mg ne sme uporabiti brez nadaljnje razredčitve z eno od spodaj navedenih intravenskih tekočin, tako da je končna koncentracija od 20 do 250 µg/ml (50 µg/ml je priporočeno razredčenje za odrasle, 20 do 25 µg/ml pa za pediatrične bolnike, stare eno leto in več).

Pri ciljno nadzorovani infuziji (TCI) je priporočeno razredčenje zdravila Remifentanil Teva od 20 do 50 µg/ml.

Razredčitev je odvisna od tehnične zmogljivosti naprave za infundiranje in predvidenih potreb bolnika.

Za razredčitev uporabite eno od naslednjih raztopin:

- voda za injekcije,

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

Pri uporabi z IV-katetrom s pretokom smete uporabiti tudi naslednje intravenske tekočine:

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

Zdravilo Remifentanil Teva je združljivo s propofolom, če se daje skozi IV-kateter s pretokom.

Ne uporabljajte nobenih drugih vehiklov.

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati in se prepričati, da ne vsebuje nobenih delcev. Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev.

Najbolje je, če raztopino za intravensko infuzijo remifentanila pripravite tik pred uporabo (glejte poglavje 6.3).

Vsebina vial je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nizozemska

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

H/10/01335/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 11. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 10. 2012

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

29. 9. 2018