

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remifentanil B. Braun, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka preparatu zawiera 5 mg remifentanylu w postaci chlorowodoru remifentanylu.

1 ml produktu leczniczego Remifentanil B. Braun, 1 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, po przygotowaniu zgodnie z zaleceniami zawiera 5 mg remifentanylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Sprasowany proszek o barwie białej, kremowo-białej lub żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Remifentanyl jest wskazany jako środek analgetyczny do stosowania podczas wprowadzania i/ lub podtrzymywania znieczulenia ogólnego.

Remifentanyl jest wskazany do zapewnienia znieczulenia pacjentom mechanicznie wentylowanym w wieku 18 lat i powyżej, w oddziałach intensywnej terapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Remifentanyl może być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie krążenia i oddychania u pacjenta oraz podawany tylko przez osoby doświadczone w stosowaniu leków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu niepożądanych działań silnych opioidów, prowadzeniu resuscytacji oddechowej i krążeniowej, zapewnianiu drożności dróg oddechowych oraz wentylacji wspomaganej.

Remifentanyl w ciągłym wlewie należy podawać wyłącznie za pomocą skalibrowanej pompy infuzyjnej do rurki zestawu do wlewu dożylnego o dużym przepływie lub do cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania dożylnie wyłącznie tego leku. Cewnik ten należy podłączyć bezpośrednio do lub blisko kaniuli dożylnych w celu zminimalizowania potencjalnej przestrzeni martwej (patrz punkt 6.6 w celu uzyskania dalszych informacji; tabele z przykładowymi szybkościami infuzji w zależności od masy ciała ułatwiające dostosowanie dawki remifentanylu do potrzeb danego pacjenta, patrz niżej).

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia zatkania lub odłączenia cewnika. Po zakończeniu wlewu należy zwrócić również uwagę na odpowiednie przepłukanie cewnika w celu usunięcia pozostałości remifentanylu (patrz punkt 4.4). Rurkę zestawu do wlewu dożylnego / cewnik należy odłączyć po zakończeniu podawania leku, aby uniemożliwić jego nieumyślne podanie.

Remifentanyl może być podawany przy użyciu zatwierdzonego do stosowania zestawu TCI (infuzja sterowana docelowym stężeniem, ang. target-controlled infusion), działającego w oparciu o model farmakokinetyczny Minto z beztłuszczową masą ciała (ang. lean body mass – LBM) oraz wiekiem pacjenta jako współzmiennymi.

Remifentanyl przeznaczony jest wyłącznie do stosowania dożylnego. Preparatu nie wolno podawać we wstrzyknięciach zewnątrzoponowych i podpajęczynówkowych (patrz punkt 4.3).

Rozcieńczanie

Remifentanyl może być dodatkowo rozcieńczany po przygotowaniu koncentratu z liofilizowanego proszku. Patrz punkt 6.3 Warunki przechowywania oraz punkt 6.6 Zalecane rozcieńczalniki oraz instrukcje dotyczące przygotowania/ rozcieńczania koncentratu przed podaniem leku.

4.2.1 Znieczulenie ogólne

Dawkowanie remifentanylu musi być dostosowane w zależności od reakcji pacjenta.

4.2.1.1 Dorośli

Podawanie drogą ręcznie sterowanej infuzji (ang. manually controlled infusion – MCI)

Tabela 1: Zalecane dawkowanie dla dorosłych

<u>WSKAZANIA</u>	REMIFENTANYL POJEDYNCZE WSTRZYKNIĘCIE (µg/kg mc.)	WLEW CIĄGŁY REMIFENTANYLU (µg/kg mc./min)	
		Początkowa szybkość wlewu	Zakres
Wprowadzanie do znieczulenia	1 (Podawać nie krócej niż 30 sekund)	0,5 do 1	–
Podtrzymywanie znieczulenia u wentylowanych pacjentów			
• podtlenek azotu (66%)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
• izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
• propofol (dawka początkowa 100 µg/kg mc./min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

Gdy Remifentanyl podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu podczas wprowadzania do znieczulenia, powinno ono trwać nie krócej niż 30 sekund.

W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka anestetycznego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać wg powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia efektu hemodynamicznego remifentanylu (hipotonia i bradykardia) (patrz „Znieczulenie skojarzone”).

Ze względu na brak danych nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania środków anestetycznych innych niż wymienione powyżej, stosowanych jednocześnie z remifentanylem.

Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja)

Remifentanyl podczas wprowadzania do znieczulenia należy podawać wraz ze standardową dawką środka anestetycznego takiego jak propofol, tiopental czy izofluran. Podawanie remifentanylu po środku anestetycznym zmniejsza możliwość wystąpienia sztywności mięśniowej. Remifentanyl może być podawany we wlewie z szybkością 0,5 do 1 $\mu\text{g/kg mc/min}$ wraz z początkowym pojedynczym wstrzyknięciem 1 $\mu\text{g/kg mc}$, trwającym nie krócej niż 30 sekund lub bez niego. Początkowe pojedyncze wstrzyknięcie nie jest konieczne, jeśli intubację dotchawiczą wykonuje się później niż 8 do 10 minut po rozpoczęciu wlewu remifentanylu.

Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów mechanicznie wentylowanych

Po intubacji dotchawiczej szybkość wlewu remifentanylu należy zmniejszyć, w zależności od metody znieczulenia, wg wskazań w tabeli powyżej. Ze względu na szybkie rozpoczęcie działania i krótki okres działania remifentanylu, aby uzyskać pożądaną reakcję receptora opioidowego μ , szybkość wlewu należy regulować, zwiększając ją o 25-100% lub zmniejszając o 25-50%, co 2 do 5 minut. W przypadku zbyt płytkiego znieczulenia lek można podać dodatkowo w dodatkowych wstrzyknięciach co 2 do 5 minut.

Znieczulenie z zachowaniem własnej czynności oddechowej pacjenta i zapewnieniem drożności dróg oddechowych (np. poprzez zastosowanie maski krtaniowej)

W czasie znieczulenia z zachowaniem własnej czynności oddechowej pacjenta może wystąpić zahamowanie czynności oddechowej. W związku z tym, należy uważnie śledzić czynność oddechową pacjenta oraz obserwować go pod kątem wystąpienia sztywności mięśniowej. Należy zwrócić szczególną uwagę na dostosowanie dawki do zapotrzebowania pacjenta oraz na ewentualną konieczność wspomagania oddechu. Należy zapewnić możliwość odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu remifentanylu. Konieczne jest zapewnienie sprzętu stosowanego we wszystkich stopniach zahamowania czynności oddechowej (zagwarantowana dostępność sprzętu do intubacji) i (lub) sztywności mięśniowej (więcej informacji, patrz punkt 4.4).

Zalecana początkowa szybkość wlewu do wprowadzenia i podtrzymania znieczulenia u pacjentów z własną czynnością oddechową wynosi 0,04 $\mu\text{g/kg mc./min}$ i może być dostosowywana w zależności od pożądanego efektu. Zostało przebadane zastosowanie szybkości wlewu w zakresie od 0,025 do 0,1 $\mu\text{g/kg mc./min}$. Nie zaleca się podawania leku w pojedynczym wstrzyknięciu pacjentom oddychającym samodzielnie.

Nie należy stosować remifentanylu jako środka znieczulającego w zabiegach, podczas których pacjenci pozostają przytomni lub gdy drożność dróg oddechowych pacjenta nie jest zabezpieczona.

Znieczulenie skojarzone

Remifentanyl umożliwia zastosowanie mniejszej ilości wziewnych środków anestetycznych, dożylnych środków anestetycznych i benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz punkt 4.5). Dawki następujących środków stosowanych w znieczuleniu: izofluranu, tiopentalu, propofolu i temazepamu zmniejszane były nawet o 75%, gdy preparaty te podawano równocześnie z remifentanylem.

Wskazówki dotyczące zakończenia/kontynuacji podawania leku w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu resztkowa aktywność opioidowa ustępuje w ciągu 5 do 10 minut po zakończeniu podawania.

U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, środki przeciwbólowe należy podać przed odstawieniem remifentanylu. Należy uwzględnić czas niezbędny do wystąpienia maksymalnego efektu terapeutycznego długo działającego leku analgetycznego. Wybór leku przeciwbólowego dla pacjenta powinien być właściwy dla zabiegu chirurgicznego i zakresu opieki pooperacyjnej.

Jeżeli lek przeciwbólowy o długim czasie działania nie osiągnął odpowiedniego działania przed zakończeniem zabiegu, może zaistnieć w bezpośrednim okresie pooperacyjnym konieczność

kontynuowania analgezji przy użyciu produktu Remifentanil B. Braun do czasu, kiedy długo działający lek analgetyczny osiągnie maksymalny efekt terapeutyczny.

Jeżeli remifentanyl jest podawany w okresie pooperacyjnym, należy stosować go jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności oddechowej i krążeniowej, pod ścisłym nadzorem osób przeszkolonych w rozpoznawaniu i leczeniu niepożądanych efektów związanych z wpływem silnych opioidów na czynność oddechową.

Ponadto, zaleca się ścisłe monitorowanie pacjentów pod kątem bólu pooperacyjnego, hipotonii i bradykardii.

Więcej informacji na temat podawania leku u pacjentów wentylowanych mechanicznie, patrz punkt 4.2.3.

U pacjentów oddychających spontanicznie szybkość wlewu remifentanilu należy początkowo zmniejszyć do 0,1 µg/kg mc./min. Szybkość wlewu może być następnie zwiększona lub zmniejszona, jednak nie więcej niż o 0,025 µg/kg mc./min w odstępach 5-minutowych, dla uzyskania u pacjenta optymalnego efektu przeciwbólowego i częstości oddechów.

Nie zaleca się stosowania remifentanilu w pojedynczym wstrzyknięciu w celu leczenia bólu w okresie pooperacyjnym u pacjentów oddychających spontanicznie.

Podawanie leku w infuzji sterowanej stężeniem (ang. target-controlled infusion – TCI)

Wprowadzanie do znieczulenia i podtrzymywanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych mechanicznie

Podczas wprowadzania do znieczulenia i podtrzymywania znieczulenia u pacjentów wentylowanych, remifentanyl podawany metodą TCI należy stosować w skojarzeniu z dożylnym lub wziewnym środkiem anestetycznym (patrz Tabela 1 powyżej dla infuzji sterowanych ręcznie). W skojarzeniu z tymi środkami, działanie analgetyczne dostateczne do wprowadzenia pacjenta w znieczulenie i przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego można zasadniczo osiągnąć, gdy stężenie docelowe remifentanilu we krwi mieści się w przedziale od 3 to 8 ng/ml. Dawkę remifentanilu należy dostosować do indywidualnej reakcji pacjenta. Podczas zabiegów ze szczególną stymulacją bólową, konieczne może okazać się zwiększenie stężenia docelowego do 15 ng/ml.

W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka anestetycznego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać wg powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia efektu hemodynamicznego remifentanilu (hipotonia i bradykardia) (patrz Tabela 1 dla ręcznie sterowanych infuzji).

W tabeli poniżej przedstawiono odpowiednie stężenia remifentanilu we krwi przy zastosowaniu metody TCI dla poszczególnych szybkości infuzji sterowanej ręcznie w stanie stacjonarnym:

Tabela 2: Szacunkowe stężenia remifentanylu we krwi (nanogramy/ml) w oparciu o model farmakokinetyczny Minto (1997) u pacjenta płci męskiej w wieku 40 lat, o masie ciała 70 kg i wzroście 170 cm dla różnych szybkości infuzji sterowanej ręcznie (mikrogramy/kg/min) w stanie stacjonarym

Szybkość wlewu remifentanylu (mikrogramy /kg/min)	Stężenie remifentanylu we krwi (nanogramy/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

Ze względu na niewystarczające dane, podawanie remifentanylu metodą TCI w przypadku znieczulania pacjentów oddychających spontanicznie nie jest wskazane.

Wskazówki dotyczące zakończenia/ kontynuowania podawania leku w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Po zakończeniu zabiegu chirurgicznego i zatrzymaniu wlewu kontrolowanego lub obniżeniu stężenia docelowego, spontaniczne oddychanie powinno zostać wznowione przy szacunkowych stężeniach remifentanylu na poziomie 1 do 2 ng/ml. Podobnie jak w przypadku infuzji sterowanych ręcznie, przed zakończeniem operacji należy podać długo działający lek analgetyczny w celu uśmierzania bólu pooperacyjnego (patrz również *Wskazówki dotyczące zakończenia/ kontynuowania podawania leku w bezpośrednim okresie pooperacyjnym dla infuzji sterowanych ręcznie*).

Ze względu na niewystarczające dane, podawanie remifentanylu metodą TCI w celu uśmierzania bólu pooperacyjnego nie jest wskazane.

4.2.1.2 Dzieci (w wieku 1 do 12 lat)

Nie badano dokładnie jednoczesnego podawania remifentanylu z dożylnymi środkami znieczulającymi do indukcji znieczulenia, w związku z czym nie zaleca się stosowania takiego skojarzenia.

Nie badano podawania remifentanylu metodą TCI u dzieci, w związku z czym nie zaleca się stosowania remifentanylu metodą TCI u takich pacjentów.

Podtrzymanie znieczulenia

W celu podtrzymywania znieczulenia zaleca się stosowanie następujących dawek remifentanylu (patrz Tabela 3):

Tabela 3: Zalecane dawkowanie dla dzieci (w wieku 1 do 12 lat)

Jednocześnie stosowane leki anestetyczne*	POJEDYNCZE WSTRZYKNIĘCIE REMIFENTANYLU (µg/kg)	CIĄGLY WLEW REMIFENTANYLU (µg/kg/min)	
		Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca
Halotan (dawka początkowa 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 1,3
Sewofluran (dawka początkowa 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 0,9
Izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 do 0,9

*łącznie z mieszaniną podtlenku azotu z tlenem w stosunku 2:1

Jeśli Remifentanyl podawany jest w pojedynczym wstrzyknięciu, to powinno ono trwać nie krócej niż 30 sekund. Zabieg można rozpocząć nie wcześniej niż po 5 minutach od rozpoczęcia wlewu remifentanylu, jeżeli nie towarzyszyło mu podanie leku w pojedynczym wstrzyknięciu. W przypadku podawania wyłącznie podtlenku azotu (70%) i remifentanylu, szybkość wlewu podczas podtrzymywania znieczulenia powinna wynosić od 0,4 do 3 µg/kg mc/min. Dane zebrane w oparciu o doświadczenia z pacjentami dorosłymi wskazują, że optymalna dawka początkowa może wynosić 0,4 µg/kg mc./min, jednakże nie prowadzono specyficznych badań w tym zakresie.

Należy monitorować stan dziecka i dostosowywać dawkę do głębokości znieczulenia wymaganej dla danej procedury chirurgicznej.

Leczenie skojarzone

W zalecanych powyżej dawkach, remifentanyl istotnie zmniejsza ilość środków anestetycznych wymaganych dla podtrzymania znieczulenia ogólnego. W związku z tym, izofluran, halotan i sewofluran należy podawać w zaleconych powyżej dawkach, aby uniknąć nasilenia efektu hemodynamicznego remifentanylu (hipotonia i bradykardia).

Ze względu na brak danych nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania podczas znieczulenia ogólnego z zastosowaniem remifentanylu oraz innych środków anestetycznych niż wymienione powyżej (patrz punkty *Podawanie leku we wlewie ręcznie sterowanym*, *Znieczulenie skojarzone*).

Wskazówki dotyczące leczenia pacjenta w okresie bezpośrednio pooperacyjnym

Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania remifentanylu

Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu po upływie 5-10 minut od zakończenia wlewu nie będzie występowało resztkowe działanie.

U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, środki przeciwbólowe należy podać przed odstawieniem remifentanylu.

Należy zapewnić wystarczający czas umożliwiający osiągnięcie efektu terapeutycznego przez dłużej działające leki analgetyczne. Dobór leku(ów), dawki oraz czas podania powinny być wcześniej zaplanowane i indywidualnie dostosowane w sposób właściwy dla zabiegu chirurgicznego i do zakresu spodziewanej opieki pooperacyjnej (patrz punkt 4.4).

4.2.1.3 Noworodki i niemowlęta (w wieku poniżej 1 roku życia)

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania remifentanylu u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 1 roku; patrz punkt 5.1). Właściwości farmakokinetyczne remifentanylu u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 1 roku życia) są podobne do obserwowanych u dorosłych, po przyjęciu poprawki na różnice w masie ciała (patrz punkt 5.2). Jednakże, ze względu na brak wystarczających danych, podawanie remifentanylu nie jest wskazane w tej grupie wiekowej.

Stosowanie w całkowitym znieczuleniu dożylnym (TIVA): Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania remifentanylu w znieczuleniu metodą TIVA u niemowląt (patrz punkt 5.1). Jednakże dostępne dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania.

4.2.1.4 Specjalne populacje pacjentów

Dawkowanie zalecane u pacjentów ze specjalnych populacji (pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z nadwagą, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, pacjenci poddawani zabiegom neurochirurgicznym oraz pacjenci z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA – patrz punkt 4.2.4).

4.2.2 Znieczulenie w kardiochirurgii

Podawanie leku w infuzji sterowanej ręcznie

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym przedstawiono w Tabeli 4:

Tabela 4: Dawkowanie zalecane w znieczuleniu do zabiegów kardiochirurgicznych

Wskazanie	POJEDYNCZE WSTRZYKNIĘCIE REMIFENTANYLU (µg/kg)	CIĄGŁY WLEW REMIFENTANYLU (µg/kg/min)	
		Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca
Intubacja	Nie zalecane	1	–
Podtrzymywanie znieczulenia			
• izofluran (dawka początkowa 0,4 MAC)			
• propofol (dawka początkowa 50 µg/kg mc./min)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
Kontynuacja znieczulenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, przed rozintubowaniem	Nie zalecane	1	0 do 1

Wprowadzanie do znieczulenia (indukcja)

Po podaniu środka anestetycznego i uzyskaniu u pacjenta stanu zniesienia świadomości należy rozpocząć podawanie remifentanylu z początkową szybkością 1 µg/kg mc./min. Nie zaleca się podawania remifentanylu w pojedynczych wstrzyknięciach w czasie wprowadzania do znieczulenia pacjentów do zabiegów kardiochirurgicznych. Intubacji dotchawiczej nie należy przeprowadzać przed upływem 5 minut od rozpoczęcia wlewu.

Podtrzymanie znieczulenia

Po zaintubowaniu szybkość wlewu remifentanylu powinna zostać dostosowana do potrzeb pacjenta. W razie potrzeby można dodatkowo stosować pojedyncze wstrzyknięcia remifentanylu. U pacjentów obarczonych dużym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia, na przykład poddawanych operacji zastawek lub z zaburzoną czynnością lewej komory serca, nie zaleca się przekraczania w pojedynczym wstrzyknięciu dawki 0,5 µg/kg mc.

Zalecenia te dotyczą również osób operowanych w warunkach hipotermii z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (patrz punkt 5.2).

Znieczulenie skojarzone

W dawkach zalecanych powyżej, remifentanylny znacząco zmniejsza ilość środka anestetycznego, koniecznego do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać wg powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia efektu hemodynamicznego remifentanylu (hipotonia i bradykardia). Ze względu na brak danych nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania podczas znieczulenia ogólnego z zastosowaniem remifentanylu oraz innych środków anestetycznych niż wymienione powyżej (patrz powyżej: Podawanie leku w infuzji sterowanej ręcznie - Znieczulenie skojarzone).

Wytyczne postępowania z pacjentem po operacji

Kontynuacja znieczulenia w okresie pooperacyjnym przed odstawieniem w celu rozintubowania pacjenta

Podczas transportu pacjenta do oddziału pooperacyjnego zaleca się kontynuowanie podawania remifentanylu we wlewie w ostatniej dawce z okresu zabiegu operacyjnego. Z chwilą przybycia pacjenta do oddziału pooperacyjnego należy ściśle monitorować poziom analgezji i sedacji, a szybkość wlewu remifentanylu powinna być indywidualnie dostosowywana do stanu i potrzeb pacjenta (więcej informacji na temat postępowania z pacjentami w oddziałach intensywnej terapii – patrz punkt 4.2.3).

Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania remifentanylu

Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu po upływie 5-10 minut od zakończenia wlewu nie będzie występowało resztkowe działanie.

Przed odstawieniem remifentanylu, pacjentom należy podać alternatywne środki analgetyczne i sedatywne i zapewnić wystarczający czas umożliwiający osiągnięcie efektu terapeutycznego przez te środki. Zaleca się w związku z tym, aby dobór leku(ów), dawki oraz czas podania były zaplanowane przed odłączeniem pacjenta od respiratora.

Wskazówki dotyczące zakończenia podawania remifentanylu

Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu, u pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym opisywano występowanie nadciśnienia tętniczego, dreszczy i bólów bezpośrednio po zakończeniu wlewu remifentanylu (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych należy zastosować odpowiednie, alternatywne leczenie przeciwbólowe (jak opisano powyżej) poprzedzające zakończenie wlewu remifentanylu. Zaleca się zakończenie wlewu remifentanylu przez zmniejszanie szybkości wlewu o 25% w odstępach co 10 minut aż do zakończenia wlewu. Nie należy zwiększać szybkości wlewu podczas odłączania pacjenta od respiratora. Dopuszczalne jest jedynie zmniejszanie szybkości wlewu oraz w razie potrzeby podanie innych leków przeciwbólowych. W przypadku wystąpienia zmian hemodynamicznych, takich jak nadciśnienie tętnicze i tachykardia, zaleca się podawanie innych, właściwych leków.

Jeżeli inne leki opioidowe są podawane jako część postępowania w okresie zmiany na alternatywne leki przeciwbólowe, należy ściśle monitorować pacjenta. Korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego w okresie pooperacyjnym muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Podawanie leku w infuzji sterowanej stężeniem (TCI)

Wprowadzanie do znieczulenia i podtrzymywanie znieczulenia

Podczas wprowadzania do znieczulenia i podtrzymywania znieczulenia u dorosłych pacjentów wentylowanych, remifentanyl podawany metodą TCI należy stosować w skojarzeniu z dożylnym lub wziewnym środkiem anestetycznym (patrz Tabela 4 powyżej *Dawkowanie zalecane w znieczuleniu do zabiegów kardiochirurgicznych, punkt 4.2.2*). W skojarzeniu z tymi środkami, działanie analgetyczne dostateczne do wprowadzenia pacjenta w znieczulenie i przeprowadzenia zabiegu kardiochirurgicznego można zasadniczo osiągnąć, gdy stężenie docelowe remifentanylu we krwi oscyluje wokół największych wartości z przedziału zalecanego dla ogólnych zabiegów chirurgicznych. Po dostosowaniu dawki do indywidualnej reakcji pacjenta, w badaniach klinicznych stosowano stężenia sięgające 20 ng/ml. W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka anestetycznego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać wg powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia efektu hemodynamicznego remifentanylu (hipotonia i bradykardia) (patrz Tabela 4 *Dawkowanie zalecane w znieczuleniu do zabiegów kardiochirurgicznych*).

Informacje na temat stężeń remifentanylu osiąganych w przypadku wlewu sterowanego ręcznie przedstawione zostały w Tabeli 2, *Szacunkowe stężenia remifentanylu we krwi (ng/ml) w oparciu o model Minto (1997)*, w punkcie 4.2.1.1).

Wskazówki dotyczące zakończenia/ kontynuowania podawania leku w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Po zakończeniu zabiegu chirurgicznego i zatrzymaniu infuzji sterowanej stężeniem lub obniżeniu stężenia docelowego, spontaniczne oddychanie powinno zostać wznowione przy szacunkowym stężeniu remifentanylu na poziomie 1 do 2 ng/ml. Podobnie jak w przypadku infuzji sterowanej ręcznie, przed zakończeniem operacji należy podać długo działający lek analgetyczny w celu uśmierzenia bólu pooperacyjnego (patrz *Wskazówki dotyczące zakończenia/ kontynuowania podawania leku* w punkcie 4.2.1.1).

Ze względu na niewystarczające dane, podawanie Remifentanylu metodą TCI w celu uśmierzenia bólu pooperacyjnego nie jest wskazane.

4.2.3 Stosowanie w intensywnej terapii

4.2.3.1 Dorośli

Remifentanyl może być stosowany jako lek zapewniający znieczulenie pacjentom mechanicznie wentylowanym w oddziale intensywnej terapii. W razie potrzeby, można stosować dodatkowe leki zapewniające sedację.

Przeprowadzono badania kliniczne z odpowiednią grupą kontrolną nad zastosowaniem remifentanylu u pacjentów w oddziałach intensywnej opieki przez maksymalnie trzy dni. Ze względu na fakt, iż nie badano pacjentów przyjmujących lek powyżej trzech dni, brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leczenia trwającego dłużej. W związku z tym nie zaleca się stosowania leku przez okres przekraczający trzy dni.

Ze względu na brak danych, nie zaleca się podawania remifentanylu metodą TCI pacjentom w oddziale intensywnej terapii.

U dorosłych zaleca się rozpoczynanie wlewu remifentanylu z szybkością 0,1 µg/kg mc./min (6 µg/kg mc./godz.) do 0,15 µg/kg mc./min (9 µg/kg mc./godz.). Szybkość wlewu powinna być zwiększana każdorazowo o 0,025 µg/kg mc./min (1,5 µg/kg mc./godz.) do uzyskania pożądanego poziomu sedacji i znieczulenia. Zmian dawkowania należy dokonywać nie częściej niż co 5 minut. Należy starannie oceniać poziom analgezji i sedacji w celu odpowiedniego dostosowania szybkości wlewu remifentanylu. Jeżeli osiągnięto szybkość wlewu wynoszącą 0,2 µg/kg mc./min (12 µg/kg mc./godz.) a poziom sedacji nie jest satysfakcjonujący, zalecane jest rozpoczęcie podawania odpowiedniego leku sedatywnego (patrz poniżej). Dawka środka sedatywnego powinna być dostosowana do pożądanego poziomu sedacji. Szybkość wlewu remifentanylu może być ponownie zwiększana o 0,025 µg/kg mc./min (1,5 µg/kg mc./godz.), jeżeli niezbędne jest dodatkowe znieczulenie.

Poniższa tabela podsumowuje zalecenia dotyczące początkowych szybkości wlewu oraz typowe zakresy dawek dla zapewnienia analgezji i sedacji u poszczególnych pacjentów.

Tabela 5: Zalecane dawkowanie remifentanylu w oddziale intensywnej terapii

WLEW CIĄGŁY REMIFENTANYLU µg/kg/min (µg/kg/godz.)	
Początkowa szybkość wlewu	Zakres
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,38) do 0,74 (44,6)

W warunkach oddziału intensywnej terapii nie zaleca się podawania remifentanylu w pojedynczych wstrzyknięciach.

Stosowanie Remifentanylu zmniejsza zakres potrzebnych dawek podawanych jednocześnie środków sedatywnych. Poniższa tabela przedstawia typowe początkowe dawki środków sedatywnych stosowanych jednocześnie z remifentanylem:

Tabela 6: Zalecane dawki początkowe leków sedatywnych (w razie potrzeby)

Lek sedatywny	Pojedyncze wstrzyknięcie (mg/kg)	Szybkość wlewu (mg/kg/godz.)
Propofol	do 0,5	0,5
Midazolam	do 0,03	0,03

W celu zapewnienia niezależnego dawkowania poszczególnych leków, nie należy dodawać środków sedatywnych do roztworu zawierającego remifentanyl.

Dodatkowe znieczulenie pacjentów mechanicznie wentylowanych, u których dokonuje się zabiegów związanych ze stymulacją

Zwiększenie szybkości wlewu remifentanylu może być konieczne w celu zapewnienia dodatkowego znieczulenia wentylowanym pacjentom podczas dokonywania zabiegów związanych ze stymulacją bólową, takich jak odsysanie tchawicze, zmiany opatrunków i fizjoterapia. Przed rozpoczęciem zabiegu zaleca się utrzymywać szybkość wlewu wynoszącą co najmniej 0,1 µg/kg mc./min (6 µg/kg mc./godz.) przez co najmniej 5 minut przed zabiegiem. Co 2 do 5 minut można dokonywać dalszego dostosowania dawki przez zwiększenie szybkości wlewu o 25-50%, jeśli spodziewana jest lub wystąpi potrzeba dodatkowego znieczulenia. Podczas stymulacji średnia szybkość wlewu w celu osiągnięcia dodatkowego znieczulenia wynosi 0,25 µg/kg mc./min (15 µg/kg mc./godz.), maksymalnie 0,74 µg/kg mc./min (44,4 µg/kg mc./godz.).

Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania remifentanylu

Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu po upływie 5-10 minut od zakończenia wlewu nie będzie występowało resztkowe działanie leku, bez względu na czas trwania wlewu. Po podaniu remifentanylu, należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia tolerancji i hiperalgezji. W związku z tym, przed odstawieniem remifentanylu należy podać pacjentom alternatywne środki analgetyczne i sedatywne, z odpowiednim wyprzedzeniem, umożliwiającym osiągnięcie pożądanego efektu terapeutycznego, aby zapobiec wystąpieniu hiperalgezji i towarzyszących jej zmian hemodynamicznych. Dlatego też, dobór leku(ów), dawki oraz czas podania powinny być zaplanowane przed zakończeniem podawania remifentanylu. Inną opcją zwalczania bólu jest zastosowanie długo działających leków analgetycznych, środków przeciwbólowych podawanych dożylnie lub o działaniu miejscowym, które mogą być kontrolowane przez personel medyczny lub pacjenta. Środki te należy dobierać starannie, w oparciu o potrzeby pacjenta. Długotrwałe podawanie agonistów receptorów opioidowych µ może doprowadzić do powstania tolerancji.

Wskazówki dotyczące rozintubowania pacjenta i zakończenia podawania remifentanylu

W celu zapewnienia płynnego wyjścia z postępowania opartego na stosowaniu remifentanylu zaleca się stopniowe zmniejszanie szybkości wlewu do 0,1 µg/kg mc./min (6 µg/kg mc./godz.) w ciągu 1 godziny poprzedzającej rozintubowanie.

Po rozintubowaniu szybkość wlewu należy zmniejszać o 25% w odstępach co najmniej 10-minutowych aż do zakończenia wlewu. Nie należy zwiększać szybkości wlewu podczas odłączania pacjenta od respiratora. Dopuszczalne jest jedynie zmniejszanie szybkości wlewu, uzupełniane w razie potrzeby podaniem alternatywnych leków przeciwbólowych.

Po zakończeniu wlewu remifentanylu kaniula dożylna powinna być przepłukana lub usunięta, aby zapobiec późniejszemu, niezamierzonemu podaniu leku.

Jeżeli inne leki opioidowe są podawane jako część postępowania w okresie zmiany na alternatywne leki przeciwbólowe, należy ściśle monitorować pacjenta. Korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej podczas stosowania tych środków.

4.2.3.2 Stosowanie leku u dzieci w oddziale intensywnej terapii

Nie można zalecić stosowania remifentanylu w oddziałach intensywnej terapii u dzieci, ze względu na brak dostępnych danych.

4.2.3.3. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek w oddziale intensywnej terapii

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym również pacjentów poddawanych dializie, nie różni się od przedstawionych powyżej zaleceń, jednakże klirens metabolitu karboksylowego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest obniżony (patrz punkt 5.2).

4.2.4 Specjalne populacje pacjentów

4.2.4.1 Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Znieczulenie ogólne

Należy zachować ostrożność przy podawaniu remifentanylu w tej grupie wiekowej. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat obserwowano zwiększoną wrażliwość na farmakologiczne działanie remifentanylu. Dlatego początkowa dawka remifentanylu podawana w tej populacji pacjentów powinna stanowić połowę dawki zalecanej u dorosłych. Następnie dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, ze względu na zwiększoną wrażliwość na farmakodynamiczne działanie remifentanylu obserwowaną w tej populacji pacjentów. Dostosowywanie dawki należy prowadzić zarówno w fazie indukcji jak i podtrzymania znieczulenia oraz podczas leczenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

Ze względu na zwiększoną wrażliwość pacjentów w podeszłym wieku na remifentanyln, podczas podawania remifentanylu metodą TCI pacjentom z tej grupy, początkowe stężenie docelowe powinno wynosić od 1,5 do 4 ng/ml. Następnie należy dostosować je do indywidualnej reakcji pacjenta.

Znieczulenie do zabiegów kardiochirurgicznych

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej (patrz punkt 4.2.2).

Intensywna terapia

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej (patrz punkt *Intensywna Terapia* powyżej).

4.2.4.2 Pacjenci z nadwagą lub otyłością

W przypadku wlewu sterowanego ręcznie, zaleca się, aby u pacjentów z nadwagą dawkowanie remifentanylu było zmniejszone i dostosowane do ich należnej masy ciała, ponieważ w tej populacji klirens i objętość dystrybucji remifentanylu są lepiej skorelowane z należną niż z rzeczywistą masą ciała pacjenta.

Przy obliczaniu beztłuszczowej masy ciała (ang. lean body mass – LBM) stosowanej w modelu Minto, istnieje prawdopodobieństwo niedoszacowania LBM u pacjentek z BMI powyżej 35 kg/m² oraz pacjentów z BMI powyżej 40 kg/m². Aby uniknąć podawania zbyt małej dawki leku, należy uważnie zwiększać dawkę remifentanylu TCI, dostosowując ją do indywidualnej reakcji pacjenta.

4.2.4.3 Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dotychczas przeprowadzone badania wskazują, że nie ma konieczności modyfikacji dawkowania remifentanylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów przebywających w oddziale intensywnej terapii, jednakże pacjenci ci wykazują zmniejszony klirens metabolitu karboksylowego.

4.2.4.4 Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana początkowej dawki w stosunku do dawki stosowanej u zdrowych dorosłych pacjentów, gdyż w tej populacji pacjentów właściwości farmakokinetyczne remifentanylu są niezmienione. Jednakże, pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy (patrz punkt 4.4). Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani, a dawka remifentanylu dostosowywana do indywidualnych potrzeb pacjenta.

4.2.4.5 Pacjenci neurochirurgiczni

Ograniczona liczba badań klinicznych z udziałem pacjentów poddawanych zabiegom neurochirurgicznym nie wskazuje na konieczność sformułowania specjalnych zaleceń w zakresie dawkowania remifentanylu.

4.2.4.6 Pacjenci z III/IV grupy ryzyka według ASA

Znieczulenie ogólne

Ponieważ działanie hemodynamiczne silnie działających opioidów może być nasilone u pacjentów z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA, należy zachować ostrożność podczas podawania remifentanylu w tej grupie chorych. Należy zmniejszać dawkę początkową, a następnie dostosować szybkość wlewu do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Ze względu na brak wystarczających danych, nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci.

W przypadku wlewu sterowanego stężeniem (TCI), u pacjentów III lub IV grupy ryzyka wg ASA należy zastosować mniejsze początkowe stężenie docelowe, od 1,5 do 4 ng/ml, a następnie dostosować dawkę do indywidualnej reakcji pacjenta.

Znieczulenie do zabiegów kardiochirurgicznych

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej (patrz punkt 4.2.2).

4.2.5 Zalecane szybkości podawania Remifentanylu w infuzji sterowanej ręcznie

Tabela 7: Szybkości wlewu remifentanylu (ml/kg mc./godz.)

Szybkość podawania leku	Szybkość wlewu (ml/kg mc./godz.) dla następujących stężeń roztworu			
(µg/kg mc./min)	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Nie zalecane
0,025	0,075	0,06	0,03	Nie zalecane
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 8: Szybkości wlewu remifentanylu (ml/godz.) dla roztworu 20 µg/ml

Szybkość wlewu (µg/kg mc./min)	Masa ciała pacjenta (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 9: Szybkości wlewu remifentanylu (ml/godz.) dla roztworu 25 µg/ml

Szybkość wlewu (µg/kg/min)	Masa ciała pacjenta (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 10: Szybkości wlewu remifentanylu (ml/godz.) dla roztworu 50 µg/ml

Szybkość wlewu (µg/kg/min)	Masa ciała pacjenta (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 11: Szybkości wlewu Remifentanylu (ml/godz.) dla roztworu 250 µg/ml

Szybkość wlewu (µg/kg/min)	Masa ciała pacjenta (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

4.3 Przeciwwskazania

Remifentanil B. Braun zawiera glicynę i dlatego jest przeciwwskazany do stosowania zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego (patrz punkt 5.3).

Remifentanil B. Braun jest przeciwwskazany w przypadku pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na remifentanyl i inne pochodne fentanylu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest stosowanie remifentanylu jako jedynego środka do wprowadzenia do znieczulenia ogólnego.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Remifentanyl może być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie krążenia i oddychania u pacjenta oraz podawany tylko przez osoby doświadczone w stosowaniu leków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu działań niepożądanych silnie działających opioidów, prowadzeniu resuscytacji oddechowej i krążeniowej, zapewnianiu drożności dróg oddechowych oraz wentylacji wspomaganej.

Ponieważ nie prowadzono badań z udziałem mechanicznie wentylowanych pacjentów w oddziałach intensywnej terapii trwających dłużej niż trzy dni, brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności dłuższego leczenia. W związku z tym nie zaleca się stosowania leku dłużej niż trzy dni u pacjentów w oddziałach intensywnej terapii.

Szybkie ustanie działania/przejsięcie na alternatywny lek przeciwbólowy

Z powodu bardzo szybkiego ustania działania remifentanylu, pacjenci mogą gwałtownie wychodzić ze znieczulenia. Już w ciągu 5-10 minut od zakończenia podawania nie będzie występowała resztkowa aktywność opioidowa. Po podaniu remifentanylu, podobnie jak innych agonistów receptorów opioidowych µ należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia tolerancji i hiperalgezji. W związku z tym, przed odstawieniem remifentanylu należy podać pacjentom alternatywne środki analgetyczne i sedatywne, z odpowiednim wyprzedzeniem, umożliwiającym osiągnięcie pożądanego efektu terapeutycznego, aby zapobiec wystąpieniu hiperalgezji i towarzyszących jej zmian hemodynamicznych.

U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których występuje ból pooperacyjny, środki przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem wlewu remifentanylu. Należy odczekać okres niezbędny do uzyskania przez długo działający lek przeciwbólowy maksymalnego efektu terapeutycznego. Wybór środka przeciwbólowego powinien być uzależniony od rodzaju przeprowadzanego zabiegu chirurgicznego i zakresu opieki pooperacyjnej. Jeżeli inne leki opioidowe są podawane jako część postępowania w okresie

zmiany na alternatywne leki przeciwbólowe, należy ściśle monitorować pacjenta. Korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Zakończenie leczenia

Objawy po odstawieniu remifentanylu, takie jak tachykardia, nadciśnienie i pobudzenie były sporadycznie zgłaszane po nagłym przerwaniu leku, szczególnie gdy lek podawany był dłużej niż przez trzy dni. W opisywanych przypadkach, wznowienie podawania leku i stopniowe ograniczanie wlewu okazało się korzystne. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remifentanil B. Braun u mechanicznie wentylowanych pacjentów w oddziałach intensywnej terapii przez okres dłuższy niż trzy dni.

Zapobieganie sztywności mięśniowej i postępowanie w przypadku jej wystąpienia

Po zalecanych dawkach może wystąpić sztywność mięśniowa. Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, częstość występowania sztywności mięśniowej zależy od dawki i szybkości podawania. Dlatego też pojedyncze wstrzyknięcie powinno trwać nie krócej niż 30 sekund. W przypadku wystąpienia sztywności mięśniowej wywołanej przez remifentanil, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące włączając wspomaganie oddychania.

Nadmierna sztywność mięśniowa występująca podczas wprowadzania do znieczulenia (indukcji) powinna być leczona poprzez podanie środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) dodatkowych środków anestetycznych. Sztywność mięśniowa obserwowana podczas stosowania remifentanylu jako środka przeciwbólowego może być leczona przez przerwanie podawania remifentanylu we wlewie lub zmniejszenie szybkości jego podawania. Sztywność mięśniowa po przerwaniu podawania remifentanylu we wlewie ustępuje w ciągu kilku minut. Może być również zastosowany antagonist receptorów opioidowych μ , który może jednak usunąć lub osłabić przeciwbólowe działanie remifentanylu.

Hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy – zapobieganie i leczenie

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnie działających opioidów, silnemu działaniu przeciwbólowemu remifentanylu towarzyszy znaczny hamujący wpływ na ośrodek oddechowy. Remifentanil powinien być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i leczenie zahamowania ośrodka oddechowego u pacjenta. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności płuc i ciężką niewydolnością wątroby. Pacjenci ci mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanylu na oddychanie. Należy uważnie monitorować pacjentów z tych grup i dostosowywać dawkę remifentanylu do indywidualnych potrzeb pacjenta.

W przypadku wystąpienia zahamowania ośrodka oddechowego należy przeciwdziałać mu m.in. poprzez spowolnienie wlewu remifentanylu do 50% dotychczasowej szybkości lub tymczasowe przerwanie wlewu. W przeciwieństwie do innych pochodnych fentanylu, nie wykazano, by remifentanil powodował występowanie nawrotowego zahamowania ośrodka oddechowego, nawet po długotrwałym podawaniu. Jednakże, przy obecności czynników zakłócających (np. niezamierzone podanie dawek leku w szybkim wstrzyknięciu (patrz poniżej) jednoczesne podawanie opioidów o długotrwałym działaniu), zgłaszano przypadki zahamowania oddychania występujące do 50 minut po przerwaniu wlewu. Zważywszy, że wiele czynników może wpływać na odzyskiwanie świadomości po operacji, przed przeniesieniem pacjenta z sali pooperacyjnej należy upewnić się, że odzyskał on pełną świadomość i zdolność skutecznego, samodzielnego oddychania.

Wpływ na układ krążenia

W przypadku wystąpienia spadku ciśnienia i bradykardii, które mogą prowadzić do asystolii i zatrzymania akcji serca (patrz punkt 4.5 i 4.8) należy zmniejszyć szybkość wlewu remifentanylu, obniżyć dawki jednocześnie podawanych środków znieczulających oraz zastosować odpowiednio płyny dożylnie, środki kurczące naczynia (działające wazopresyjnie) lub środki przeciwocholinergiczne.

Pacjenci wyniszczeni, ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (z hipowolemią) i pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na wpływ remifentanylu na układ krążenia.

Niezamierzone podanie leku

W przestrzeni martwej rurki zestawu do wlewu i (lub) kaniuli może być obecna ilość remifentanylu wystarczająca do zahamowania ośrodka oddechowego, bezdechu i (lub) sztywności mięśni. Działanie to może wystąpić w sytuacji, gdy do rurki zestawu do wlewu i (lub) kaniuli zostaną podane po remifentanylu inne płyny infuzyjne lub inne leki. Można tego uniknąć poprzez podawanie remifentanylu do rurki zestawu do wlewu o dużym przepływie lub do oddzielnego cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania wyłącznie tego leku, który jest usuwany po zakończeniu stosowania remifentanylu.

Noworodki/niemowlęta

Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania u noworodków/niemowląt w wieku poniżej 1 roku (patrz punkty 4.2.1.3 i 5.1).

Uzależnienie

Podobnie jak inne opioidy remifentanil może wywołać uzależnienie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Remifentanil nie jest metabolizowany przez cholinesterazę osoczną, dlatego też nie należy spodziewać się interakcji z lekami metabolizowanymi przez ten enzym. Podobnie jak inne opioidy, remifentanil podawany zarówno w infuzji sterowanej ręcznie, jak i metodą TCI, umożliwia zastosowanie mniejszej ilości wziewnych środków znieczulających lub zmniejszenie dawek dożylnych środków znieczulających i benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz punkt 4.2). Jeśli dawki stosowanych jednocześnie leków działających hamująco na czynność OUN nie zostaną zmniejszone, to działania niepożądane wywoływane przez te leki mogą występować częściej. Informacje na temat interakcji leku z innymi opioidami pod względem znieczulenia są ograniczone.

Działanie remifentanylu na układ krążenia (obniżenie ciśnienia tętniczego i bradykardia) może być nasilone u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki i leki blokujące kanał wapniowy (patrz również punkty 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich badań z grupą kontrolną u kobiet w ciąży.

Produkt Remifentanil B. Braun może być stosowany u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Poród

Nie ma wystarczających danych, aby zalecać stosowanie remifentanylu podczas porodu czy cięcia cesarskiego. Wiadomo, że remifentanil przenika przez łożysko, a pochodne fentanylu mogą wywierać hamujący wpływ na ośrodek oddechowy u dziecka.

Karmienie piersią

Brak danych odnośnie wydzielania remifentanylu do mleka kobiecego. Ponieważ jednak pochodne fentanylu są wydzielane z mlekiem kobiecym, a pochodne remifentanylu zostały wykryte w mleku samic szczurów po podaniu remifentanylu, matkom karmiącym zalecić przerwanie karmienia na 24 godziny po podaniu remifentanylu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Remifentanyl wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lekarz musi zdecydować, kiedy pacjent może podjąć taką aktywność.

Jeśli po zastosowaniu Remifentanylu w związku z zabiegiem przeprowadzonym w znieczuleniu wywołanym środkami anestetycznymi pacjent wypisywany jest wcześniej ze szpitala do domu, należy ostrzec pacjenta, że nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Zaleca się, aby pacjent wracał do domu pod opieką innej osoby oraz aby unikał picia napojów alkoholowych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane związane z remifentanylem wynikają bezpośrednio z agonistycznego działania leku na receptor opioidowy μ . Działania te ustępują po kilku minutach po zaprzestaniu podawania lub po zmniejszeniu dawki remifentanylu.

Zastosowano następującą terminologię w celu sklasyfikowania częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbędnie często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$

Częstość nieustalona (niemożliwa do oszacowania w oparciu o dostępne dane)

Występowanie działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów:

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, zgłaszano u pacjentów otrzymujących remifentanyl w skojarzeniu z jednym lub większą liczbą środków do znieczulenia ogólnego.

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieustalona: uzależnienie od leku

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: sztywność mięśni szkieletowych
Rzadko: sedacja (podczas wybudzania ze znieczulenia ogólnego)
Częstość nieustalona: drgawki

Zaburzenia serca

Często: bradykardia
Rzadko: asystolia/ zatrzymanie akcji serca poprzedzone bradykardią u pacjentów leczonych remifentanylem w skojarzeniu z innymi środkami do znieczulenia ogólnego
Częstość nieustalona: blok przedsionkowo-komorowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: hipotonia
Często: wzrost ciśnienia tętniczego w okresie pooperacyjnym

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ostre zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, bezdech
Niezbędnie często: hipoksja

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty

Niezbyt często: zaparcia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: dreszcze pooperacyjne

Niezbyt często: ból w okresie pooperacyjnym

Częstość nieustalona: tolerancja leku

Zaprzestanie podawania leku

Po zaprzestaniu podawania remifentanylu, w szczególności w przypadku dłuższego podawaniu leku (powyżej 3 dni) nieczęsto występowały takie symptomy jak częstoskurcz, nadciśnienie i pobudzenie (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnie działających opioidowych środków przeciwbólowych, objawem przedawkowania remifentanylu jest nasilenie standardowego farmakologicznego działania leku. Z powodu bardzo krótkiego czasu działania remifentanylu, potencjalne zagrożenie wynikające z przedawkowania leku jest ograniczone do okresu bezpośrednio po jego podaniu. Po odstawieniu leku powrót do stanu sprzed jego podania następuje bardzo szybko, w ciągu 10 minut.

W przypadku przedawkowania lub podejrzenia przedawkowania, należy podjąć następujące działania: przerwać podawanie remifentanylu, zapewnić drożność dróg oddechowych, rozpocząć wentylację wspomaganą lub kontrolowaną z tlenem i utrzymywać należytą czynność układu krążenia. Jeśli zahamowanie ośrodka oddechowego związane jest ze sztywnością mięśniową, może być konieczne podanie środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe dla ułatwienia oddechu wspomaganego lub kontrolowanego. Można stosować płyny dożylnie i środki wywołujące skurcz naczyń w leczeniu spadku ciśnienia, a także inne leczenie wspomagające.

W przypadku ciężkiego zahamowania czynności ośrodka oddechowego i sztywności mięśniowej jako antidotum można podać dożylnie antagonistę receptora opioidowego, np. nalokson. Jest mało prawdopodobne, aby czas trwania zahamowania ośrodka oddechowego po przedawkowaniu remifentanylu był dłuższy niż czas działania antagonisty receptora opioidowego

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do znieczulenia ogólnego, opioidy, kod ATC:N01AH06

Remifentanyl jest selektywnym agonistą receptora opioidowego μ , charakteryzującym się szybkim rozpoczęciem i bardzo krótkim czasem działania. Antagoniści receptorów opioidowych (np. nalokson) znoszą działanie remifentanylu.

Oznaczenia histaminy u pacjentów i ochotników nie wykazały zwiększenia stężeń histaminy po podaniu remifentanylu w pojedynczych dawkach do 30 $\mu\text{g/kg}$ masy ciała.

Noworodki/niemowlęta (w wieku poniżej 1 roku życia):

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu (w stosunku 2:1, remifentanyl : halotan) prowadzonym metodą otwartą w grupach równoległych obejmującym 60 młodych niemowląt i noworodków w wieku ≤ 8 tygodni (średnia: 5,5 tygodnia) w stanie fizycznym w skali ASA I-II przechodzących zabieg pyloromiotomii, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania remifentanylu (podawanego we wstępnej infuzji ciągłej z szybkością 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$ oraz w razie potrzeby w dodatkowych dawkach lub ze zmienioną szybkością infuzji) z halotanem (podawanym w stężeniu 0,4%, w razie potrzeby dodatkowo zwiększanym).

Znieczulenie podtrzymano przez dodatkowe podawanie mieszanki 70% podtlenku azotu (N_2O) i 30% tlenu. Czas wybudzenia w grupie remifentanylu był lepszy niż u pacjentów znieczulanych halotanem (różnica nieistotna). Stosowanie w całkowitym znieczuleniu dożylnym (TIVA) u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 16 lat - podawanie remifentanylu metodą TIVA w chirurgii pediatricznej w porównaniu ze znieczuleniem wziewnym było oceniane w trzech randomizowanych badaniach prowadzonych metodą otwartą. Wyniki przedstawione są w tabeli poniżej.

Interwencja chirurgiczna	Wiek (v), (N)	Warunki badania (podtrzymywanie)	Ekstubacja (min) (średnia (SD))
Operacja dolnej części jamy brzusznej/urologiczna	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/godz.) + remifentanyl (0,125-1,0 $\mu\text{g/kg/min}$) Znieczulenie wziewne: sewofluran (1,0-1,5 MAC) + remifentanyl (0,125-1,0 $\mu\text{g/kg/min}$)	11,8 (4,2) 15,0 (5,6) (p < 0,05).
Operacja laryngologiczna	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/godz.) + remifentanyl (0,5 $\mu\text{g/kg/min}$) Znieczulenie wziewne: desfluran (1,3 MAC) + mieszanka z N_2O	11 (3,7) 9,4 (2,9) różnica nieistotna
Operacja ogólna lub laryngologiczna	2-12 (153)	TIVA: propofol (100-200 $\mu\text{g/kg/godz.}$) + remifentanyl (0,2-0,5 $\mu\text{g/kg/min}$) Znieczulenie wziewne: sewofluran (1,0-1,5 MAC) + mieszanka z N_2O	porównywalny czas ekstubacji (w oparciu o ograniczone dane)

W badaniu obejmującym operacje dolnej części jamy brzusznej/urologiczne, porównującym skojarzenie remifentanyl/propofol ze skojarzeniem remifentanyl/sewofluran, niedociśnienie występowało znamienne częściej przy skojarzeniu remifentanyl/sewofluran, natomiast rzadkoskurcz znamienne częściej przy skojarzeniu remifentanyl/propofol. W badaniu

obejmującym operacje laryngologiczne, porównującym skojarzenie remifentanyl/propofol ze skojarzeniem desfluran/podtlenek azotu, znamienne większą częstość akcji serca obserwowano u pacjentów znieczulanych skojarzeniem desfluran/podtlenek azotu, w porównaniu ze skojarzeniem remifentanyl/propofol i wartościami wyjściowymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podczas podawania remifentanyl w zalecanych dawkach, okres biologicznego półtrwania leku wynosi 3-10 minut.

Średni klirens remifentanyl u zdrowych osób dorosłych wynosi 40 ml/min/kg mc., średnia objętość dystrybucji 100 ml/kg, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 350 ml/kg.

W całym zakresie zalecanego dawkowania stężenie remifentanyl we krwi jest proporcjonalne do podanej dawki. Po zwiększeniu szybkości wlewu o 0,1 µg/kg mc./min stężenie remifentanyl we krwi wzrasta o 2,5 ng/ml.

Remifentanyl wiąże się z białkami osocza średnio w 70%.

Metabolizm

Remifentanyl jest opioidem metabolizowanym przez niespecyficzne esterazy krwi i tkanek. W wyniku metabolizmu remifentanyl dochodzi do powstania metabolitu – kwasu karboksylowego – który jest praktycznie nieaktywny (1/4600 siły działania remifentanyl).

Badania z udziałem ludzi wskazują, że cała aktywność farmakologiczna jest związana ze związkiem macierzystym. W związku z tym aktywność metabolitu nie ma praktycznie żadnego znaczenia klinicznego.

Okres półtrwania metabolitu u zdrowych osób dorosłych wynosi 2 godziny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek około 95% remifentanyl wydalane jest z moczem w postaci metabolitu, kwasu karboksylowego.

Remifentanyl nie jest substratem dla cholinesterazy osoczowej.

Przenikanie przez łożysko oraz do mleka matki

W badaniach przeprowadzonych na ludziach, stężenie remifentanyl we krwi matki było prawie dwukrotnie wyższe od stężenia leku we krwi płodowej. Jednakże, w niektórych przypadkach obserwowano zbliżone stężenia leku we krwi matki i płodu. Współczynnik tętniczo-żylny w naczyniach pępowinowych stężenia remifentanyl u płodu wynosił około 30%, co wskazuje na metabolizm tego leku w organizmie noworodka. Stwierdzono, że pochodne remifentanyl przenikają do mleka karmiących samic szczurów.

Znieczulenie do zabiegów kardiochirurgicznych

U pacjentów będących w stanie hipotermii (temperatura ciała 28°C) i krążenia pozaustrojowego, dochodzi do zmniejszenia klirensu remifentanyl nawet o 20%. Na każdy 1°C obniżenia ciepłoty ciała przypada spadek klirensu o 3%.

Zaburzenia czynności nerek

Szybkie wyprowadzenie z analgezji i sedacji wywołanej przez remifentanyl nie zależy od stopnia wydolności nerek.

Właściwości farmakokinetyczne remifentanyl nie są znacząco zmienione u pacjentów ze zróżnicowanym stopniem zaburzeń czynności nerek nawet po podawaniu przez 3 doby w warunkach intensywnej terapii.

Wydalanie metabolitu, kwasu karboksylowego jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów oddziałów intensywnej terapii z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek stężenie metabolitu, kwasu karboksylowego może osiągnąć ok. 100-krotność stężenia remifentanyl w stanie stacjonarnym. Dane kliniczne wykazują, że kumulacja metabolitu nie powoduje klinicznie znaczących efektów µ-opioidowych u tych pacjentów nawet po ciągłym wlewie remifentanyl przez 3 doby. Aktualnie nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa oraz aktywności farmakokinetycznej metabolitów po wlewie remifentanyl prowadzonym dłużej niż trzy dni.

Nie ma dowodów na usuwanie remifentanyl w trakcie dializy.

Metabolit, kwas karboksylowy jest usuwany w czasie hemodializy w 25 - 35%. U pacjentów z anurią, okres półtrwania metabolitu, kwasu karboksylowego wzrasta do 30 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne remifentanylu są niezmienione u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oczekujących na przeszczep wątroby, czy podczas „bezwątrobowej” fazy operacji przeszczepiania wątroby. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani, a dawkę remifentanylu należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Dzieci

Średni klirens i objętość dystrybucji remifentanylu w stanie stacjonarnym są zwiększone u małych dzieci, a następnie wraz z wiekiem ulegają zmniejszeniu, by w 17. roku życia osiągnąć wartości obserwowane u osób dorosłych. Okres półtrwania remifentanylu u niemowląt nie różni się istotnie od okresu półtrwania obserwowanego u zdrowych osób dorosłych, co sugeruje, że zmiany w działaniu przeciwbólowym po zmianie szybkości wlewu tego leku powinny występować szybko i w sposób podobny do obserwowanego u osób dorosłych. Właściwości farmakokinetyczne metabolitu, kwasu karboksylowego u dzieci w wieku 2-17 lat są, po przyjęciu poprawki na różnice masy ciała, podobne do obserwowanych u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) klirens remifentanylu zmniejsza się nieznacznie (o około 25%) w porównaniu z młodymi dorosłymi pacjentami. Działanie farmakodynamiczne remifentanylu zwiększa się wraz z wiekiem. U pacjentów w podeszłym wieku EC_{50} remifentanylu dla tworzenia fal delta w elektroencefalogramie (EEG) jest o 50% mniejsze niż u młodych pacjentów. Dlatego początkowa dawka remifentanylu u pacjentów w podeszłym wieku powinna być zmniejszona o połowę. Kolejne dawki należy ostrożnie dostosowywać w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Remifentanyl, podobnie jak inne analogi fentanylu, powodował wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (APD) w wyizolowanych włóknach Purkiniego psów. Działania tego nie obserwowano przy stężeniu 0,1 mikromola (38 ng)/ml. Działanie to obserwowano przy stężeniu 1 mikromola (377 ng)/ml, a było ono statystycznie istotne przy stężeniu 10 mikromoli (3770 ng)/ml. Są to stężenia, odpowiednio, 12 razy i 119 razy większe od maksymalnego prawdopodobnego stężenia wolnego związku (lub, odpowiednio, 3 razy i 36 razy większe od maksymalnego prawdopodobnego stężenia we krwi pełnej) po podaniu maksymalnej zalecanej dawki leczniczej.

Ostra toksyczność

Przewidywane objawy intoksykacji opioidem μ -zaobserwowano u niewentylowanych myszy, szczurów i psów po jednorazowym szybkim wstrzyknięciu dożylnym dużej dawki remifentanylu. W badaniach tych, najbardziej wrażliwy gatunek, samiec szczura, przeżył po podaniu dawki 5 mg/kg masy ciała.

U psów krwawienia śródczaszkowe spowodowane hipoksją ustępowały w ciągu 14 dni od zaprzestania podawania remifentanylu.

Toksyczność przewlekła

Remifentanyl podawany dożylnie w szybkich wstrzyknięciach niewentylowanym szczurom i psom powodował zahamowanie ośrodka oddechowego we wszystkich przedziałach dawek oraz wywoływał ustępujące po odstawieniu leku krwawienia śródczaszkowe u psów. Dalsze badania wykazały, że mikrokrwotoki były spowodowane hipoksją i nie były specyficznie związane z remifentanylem. W badaniach z udziałem szczurów i psów, którym lek podawano we wlewie nie zaobserwowano mikrokrwotoków mózgowych, ponieważ stosowane w badaniach dawki leku nie powodowały ciężkiego zahamowania oddechowego. Na podstawie badań

przedklinicznych uważa się, że zahamowanie czynności oddechowej oraz jego następstwa są najbardziej prawdopodobną przyczyną potencjalnie poważnych działań niepożądanych u ludzi. Podpajęczynówkowe podanie psom roztworu glicyny nie zawierającego remifentanylu powodowało pobudzenie, ból oraz zaburzenie czynności i brak koordynacji tylnych kończyn. Te skutki są uważane za następstwa podania glicyny. Ze względu na lepsze właściwości buforujące krwi, szybsze rozcieńczanie i małe stężenie glicyny w składzie produktu leczniczego Remifentanil B. Braun, obserwacja ta nie ma żadnego znaczenia klinicznego dla dożylnego podawania produktu leczniczego Remifentanil B. Braun.

Badania toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa

Badania nad przenikaniem leku przez łożysko samic szczurów i królików wykazały, że młode są ekspozowane na działanie remifentanylu i (lub) jego metabolitów w fazie wzrostu i rozwoju. Stwierdzono obecność pochodnych remifentanylu w mleku karmiących samic szczurów.

Wykazano, że remifentanyl zmniejsza płodność samców szczurów po codziennym dożylnym podawaniu przez co najmniej 70 dni w dawce 0,5 mg/kg mc. lub po podaniu w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) dawki przekraczającej 250 razy maksymalną dawkę zalecaną dla ludzi (2 µg/kg mc.). Płodność samic szczurów nie była zaburzana przez codzienne podawanie remifentanylu w dawce 1 mg/kg mc. przez co najmniej 15 dni poprzedzających kojarzenie się zwierząt. Nie obserwowano działania teratogennego remifentanylu podawanego w dawkach do 5 mg/kg mc. u szczurów i 0,8 mg/kg mc. u królików. Podanie remifentanylu szczurom w późnym okresie ciąży oraz w okresie karmienia w dawkach do 5 mg/kg mc. dożylnie nie wykazywało znaczącego wpływu na przeżycie, rozwój i rozmnażanie w pokoleniu F1.

Genotoksyczność

Remifentanyl nie wykazywał żadnej aktywności genotoksycznej w serii badań *in vitro* oraz *in vivo*, za wyjątkiem pozytywnego wyniku badania *in vitro* mutacji TK mysiego chłoniaka w obecności układów aktywatorów metabolicznych. Ponieważ wyników dotyczących mysiego chłoniaka nie udało się potwierdzić w dalszych badaniach *in vitro* oraz *in vivo*, przyjmuje się, że leczenie Remifentanylem nie powoduje żadnych zagrożeń genotoksycznych dla pacjentów.

Karcynogenność

Nie prowadzono długoterminowych badań karcynogenności remifentanylu na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Remifentanil B. Braun nie może być mieszany z żadnymi innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

Nie mieszać z płynem Ringera do wstrzykiwań buforowanym mleczanem lub z płynem Ringera do wstrzykiwań buforowanym mleczanem i roztworem 50 mg/ml (5%) glukozy.

Produkt leczniczy Remifentanil B. Braun nie może być mieszany z propofolem w tym samym roztworze do podawania dożylnego. Informacje na temat zgodności przy podawaniu we wlewie dożylnym z innymi substancjami, patrz punkt 6.6.

Podawanie produktu leczniczego Remifentanil B. Braun do tego samego zestawu kroplowego co krew, surowica lub osocze jest niezalecane. Niespecyficzne esterazy w produktach krwiopochodnych mogą spowodować hydrolizę remifentanylu do jego nieaktywnego metabolitu.

Produkt leczniczy Remifentanil B. Braun nie powinien być mieszany z innymi środkami terapeutycznymi w jednym roztworze przed podawaniem.

6.3 Okres ważności

W opakowaniu do sprzedaży: 2 lata

Po rekonstytucji/ rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór musi być zastosowany natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada osoba podająca lek. Czas ten nie powinien standardowo przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C, chyba że rekonstytucja odbywała się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji/ rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Remifentanil B. Braun 5 mg: fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła (Typu I) zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu „flip-off” z PP w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 5 fiolek w jednym opakowaniu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja:

Produkt leczniczy Remifentanil B. Braun należy przygotować do podania dożylnego poprzez dodanie odpowiedniej objętości (podanej w tabeli poniżej) jednego z wymienionych rozcieńczalników, aby otrzymać roztwór o stężeniu zbliżonym do 1 mg/ml.

Produkt leczniczy	Objętość rozcieńczalnika, jaką należy dodać	Stężenie roztworu po rekonstytucji
Remifentanil B. Braun 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Wstrząsać do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór po rekonstytucji powinien być klarowny, bezbarwny i nie zawierać widocznych cząstek.

Dalsze rozcieńczanie:

Po rekonstytucji, Remifentanil B. Braun 5 mg może być dalej rozcieńczony (warunki przechowywania rekonstruowanego/rozcieńczonego produktu, patrz punkt 6.3, a zalecane rozcieńczalniki, patrz niżej).

Dla wlewu sterowanego ręcznie ten produkt można rozcieńczyć do stężenia w zakresie od 20 do 250 µg/ml (50 µg/ml to rekomendowane stężenie dla pacjentów dorosłych, a 20 do 25 µg/ml dla dzieci w wieku od 1 roku życia).

Do wlewu sterowanego stężeniem roztworu (TCI), zalecane rozcieńczenie produktu leczniczego Remifentanil B. Braun wynosi 20 do 50 µg/ml.

Rozcieńczenie jest uzależnione od technicznych możliwości sprzętu infuzyjnego oraz przewidywanego zapotrzebowania pacjenta.

Do rozcieńczenia należy zastosować jeden z poniższych płynów:

Woda do wstrzykiwań

Glukoza 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań

Glukoza 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań i chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań

Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań

Chlorek sodu 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór do wstrzykiwań

Następujące płyny dożylnie mogą również być podawane do podłączonego cewnika dożylnego:

płyn Ringera do wstrzykiwań buforowanym mleczanem

płyn Ringera do wstrzykiwań buforowany mleczanem i roztworem 50 mg/ml (5%) glukozy

Remifentanil B. Braun wykazuje kompatybilność z propofolem podanym do założonego cewnika dożylnego.

Nie należy stosować żadnych innych rozcieńczalników.

Przed podaniem należy przeprowadzić ocenę wzrokową roztworu. Roztwór nadaje się do użycia wyłącznie wtedy, gdy jest klarowny i nie zawiera widocznych cząstek.

Optymalnie, roztwór infuzyjny remifentanilu powinien być sporządzany bezpośrednio przed podaniem (patrz punkt 6.3).

Zawartość fiolki przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17870

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22/02/2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO