

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1 NAZIV LIJEKA

Remifentanil hameln 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju
Remifentanil hameln 2 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju
Remifentanil hameln 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju

2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Remifentanil hameln 1 mg

Svaka bočica sadrži remifentanilklorid koji odgovara 1 mg remifentanila.

Remifentanil hameln 2 mg

Svaka bočica sadrži remifentanilklorid koji odgovara 2 mg remifentanila.

Remifentanil hameln 5 mg

Svaka bočica sadrži remifentanilklorid koji odgovara 5 mg remifentanila.

Svaki ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 1 mg remifentanila, kada se razrijedi prema uputi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3 FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za injekciju / infuziju
(Prašak za koncentrat)

Bijeli do gotovo bijeli ili žućkasti kompaktni prašak

4 KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Remifentanil hameln je indiciran kao analgetik za primjenu tijekom uvoda u i/ili održavanja opće anestezije.

Remifentanil hameln je indiciran za pružanje analgezije mehanički ventiliranim bolesnicima na intenzivnoj njezi, starosne dobi od 18 godina i starijima.

4.2 Doziranje i način primjene

Remifentanil se smije primijeniti samo u okruženju koje je u cijelosti opremljeno uređajima za nadzor i podršku respiratornim i kardiovaskularnim funkcijama, a smiju ga davati samo osobe koje su posebno educirane za primjenu anestetika, te za prepoznavanje i upravljanje očekivanim nuspojavama bolesnika na jake opioide, uključujući i respiratorno i srčano oživljavanje. Takva obuka mora obuhvatiti uspostavu i održavanje dišnih putova bolesnika i potpomognutu ventilaciju.

Doziranje

4.2.1 Opća anestezija

Primjena remifentanila mora biti individualizirana ovisno o reakciji pojedinog bolesnika.

4.2.1.1 Odrasli

Primjena lijeka manualnim kontroliranjem infuzije (MCI)

Tablica 1: Smjernice o doziranju kod odraslih osoba

	BOLUS INJEKCIJA REMIFENTANILA ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	KONTINUIRANA INFUZIJA REMIFENTANILA ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Početna brzina	Raspon
Uvod u anesteziju			
	1 (davanje lijeka u trajanju od najmanje 30 sekundi)	0,5 do 1	-
Istodobno primijenjeni anestetik	Održavanje anestezije kod ventiliranih bolesnika		
• Dušikov (I) oksid (66 %)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
• Izofluran (početna doza 0,5 MAC)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
• Propofol (početna doza 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

Ako se remifentanil daje bolus injekcijom, onda se pri uvođenju u anesteziju ne smije davati kraće od 30 sekundi.

U gore preporučenim dozama, remifentanil značajno smanjuje količinu hipnotičkih lijekova potrebnih za održavanje anestezije. Stoga, izofluran i propofol treba davati sukladno gornjim preporukama kako bi se izbjegao porast hemodinamskih učinaka remifentanila (hipotenzija i bradikardija).

Nema dostupnih podataka o preporukama doza vezano za istodobnu uporabu nekih drugih hipnotika s remifentanilom, osim onih navedenih u tablici.

Uvod u anesteziju

Za uvod u anesteziju remifentanil treba davati sa standardnom dozom hipnotika, kao što su propofol, tiopental ili izofluran. Davanje remifentanila nakon nekog hipnotika smanjiti će učestalost mišićne ukočenosti. Remifentanil se može davati pri brzini infuzije od 0,5 do 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, sa ili bez početne bolus injekcije od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ koju nije dopušteno davati kraće od 30 sekundi. Međutim, nije potrebno dati bolus injekciju ako endotrahealna intubacija treba uslijediti više od 8 do 10 minuta nakon početka davanja infuzije remifentanila.

Održavanje anestezije kod ventiliranih bolesnika

Nakon endotrahealne intubacije, brzinu infuzije remifentanila treba smanjiti, sukladno pojedinoj tehnici anestezije (ili pristupu), kako je navedeno u gornjoj tablici. Budući da djelovanje remifentanila nastupa brzo, a traje kratko, brzina davanja lijeka tijekom anestezije može se polagano titrirati naviše za 25 % do 100 % ili naniže za 25 % do 50 %, svakih 2 do 5 minuta, kako bi se postigla željena razine odgovora μ -opioida. U odgovoru na laganu anesteziju, mogu se davati dodatne bolus injekcije svakih 2 do 5 minuta.

Anestezija u spontano dišućih anesteziranih bolesnika s osiguranim dišnim putem (npr. anestezija s laringealnom maskom)

U anesteziranih bolesnika koji spontano dišu, s osiguranim dišnim putovima, realna je vjerojatnost nastanka respiratorne depresije. Stoga valja obratiti pozornost na respiratorne učinke u eventualnoj kombinaciji s ukočenošću mišića. Posebno valja obratiti pozornost na prilagodbu doze zahtjevima bolesnika, a možda će zatrebati i ventilacijska podrška. Pri davanju remifentanila treba osigurati primjereno okruženje s opremom/uređajima za pomno praćenje bolesnika. Ključno je da takve ustanove budu potpuno opremljene za rješavanja svih stupnjeva respiratorne depresije (treba biti dostupna oprema za intubaciju) i/ili ukočenost mišića (za dodatne informacije vidjeti dio 4.4).

Preporučena početna brzina infuzije za dopunsku analgeziju u anesteziranih bolesnika koji spontano dišu iznosi 0,04 µg/kg/min s učinkom titriranja. Provedena su ispitivanja na rasponu brzina infuzije od 0,025 do 0,1 µg/kg/min.

Anesteziranim bolesnicima koji spontano dišu ne preporučuje se davanje bolus injekcija.

Istodobno primijenjeni lijekovi

Remifentanil smanjuje količine doza inhalacijskih anestetika, hipnotika i benzodiazepina potrebnih za anesteziju (vidjeti dio 4.5).

Doze sljedećih lijekova za primjenu u anesteziji smanjene su čak do 75 % ako se istodobno koriste s remifentanilom, a to su: izofluran, tiopental, propofol, midazolam i temazepam.

Smjernice za obustavu davanja lijeka neposredno nakon operacije

Uslijed brzog prestanka djelovanja remifentanila, neće biti nikakvog rezidualnog djelovanja opioida u roku od 5 do 10 minuta nakon obustave davanja lijeka. Za bolesnike koji se podvrgavaju kirurškim postupcima gdje je predviđena pojava poslijeoperativnih bolova, analgetike treba dati prije prekida davanja remifentanila. Treba omogućiti dovoljno vremena za postizanje maksimalnog učinka analgetika s duljim djelovanjem. Analgetik treba odabrati sukladno kirurškom postupku koji se provodi na bolesniku i sukladno razini poslijeoperativne skrbi.

Ako analgetik s duljim djelovanjem ne postigne odgovarajući učinak prije kraja kirurškog zahvata, možda će tijekom početnog poslijeoperativnog razdoblja trebati nastaviti davati remifentanil zbog održavanja analgezije, sve dok analgetik s duljim djelovanjem ne postigne svoj maksimalni učinak.

Poslije operacije preporučuje se pomno praćenje bolesnika, zbog mogućih bolova, hipotenzije i bradikardije.

Više informacija o davanju lijeka u mehanički ventiliranih bolesnika na intenzivnoj njezi nalaze se u dijelu 4.2.3.

U bolesnika koji spontano dišu, početna brzina infuzije remifentanila može se smanjiti na 0,1 µg/kg/min, a kasnije se može povećavati ili smanjivati svakih 5 minuta, postupno za 0,025 µg/kg/min da bi se uravnotežio razmjer analgezije u odnosu na stupanj respiratorne depresije.

Tijekom poslijeoperativnog razdoblja, bolesnicima sa spontanom disanjem ne preporučuje se primjena injekcija bolusa za analgeziju.

Primjena anestezije vođene ciljnom koncentracijom lijeka (Target Controlled Infusion -TCI)

Uvođenje u anesteziju i održavanje anestezije kod ventiliranih bolesnika

Remifentanil primijenjen TCI tehnikom treba koristiti zajedno s intravenskim ili inhalacijskim hipnotikom tijekom uvođenja i održavanja anestezije u odraslih ventiliranih bolesnika (vidi gornju tablicu 1 za manualno kontroliranu infuziju). Zajedno s ovim lijekovima, prikladna analgezija za uvođenje u anesteziju i u kirurgiju, općenito se može postići s ciljnim koncentracijama remifentanila u krvi u rasponu od 3 do 8 ng/ml. Remifentanil treba titrirati prema individualnom odgovoru bolesnika.

Za osobito stimulativne kirurške postupke možda će biti potrebne ciljne koncentracije u krvi do 15 ng/ml.

Pri gore preporučenim dozama, remifentanil značajno smanjuje količinu hipnotika potrebnih za održavanje anestezije. Stoga izofluran i propofol treba davati u skladu s preporukama, da se izbjegne porast hemodinamičnih učinaka (hipotenzije i bradikardije) remifentanila (vidi gornju tablicu 1, za manualno kontroliranje infuzije).

Iduća tablica prikazuje ekvivalentnu koncentraciju remifentanila u krvi (TCI tehnika) za razne brzine manualno kontrolirane infuzije u stabilnom stanju:

Tablica 2: Procjena koncentracija remifentanila u krvi (nanogram/ml) pomoću Minto (1997.) farmakokinetičkog modela u muškarca, četrdesetogodišnjeg bolesnika teškog 70 kg, visine 170 cm, za različite brzine manualno kontrolirane infuzije (mikrogrami/kg/min) u stanju dinamičke ravnoteže

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

Budući da nema dovoljno dostupnih podataka, ne preporučuje se primjena remifentanila TCI tehnikom za anesteziju bolesnicima sa spontanom ventilacijom.

Smjernice za obustavu/nastavljanje davanja lijeka u neposrednom poslijeoperativnom razdoblju

Na kraju kirurškog zahvata, kada dođe do obustave davanja infuzije TCI tehnikom ili do smanjenja ciljne koncentracije, spontano disanje će se vrlo vjerojatno vratiti na izračunate koncentracije remifentanila u rasponu od 1 do 2 ng/ml. Kao i kod manualno kontrolirane infuzije, poslijeoperativnu analgeziju treba uspostaviti prije dovršenja kirurškog zahvata uz pomoć analgetika duljeg djelovanja (vidi također *Smjernice za obustavu / nastavljanje davanja lijeka tijekom neposrednog poslijeoperativnog razdoblja*, u gornjem dijelu za *Davanje lijeka manualno kontroliranom infuzijom (MCI)*).

Budući da nema dovoljno dostupnih podataka, ne preporučuje se davanje remifentanila TCI tehnikom, za upravljanje poslijeoperativnom analgezijom.

4.2.1.2 Pedijatrijski bolesnici (1 do 12 godina)

Premda postoji nekoliko ispitivanja koja ukazuju na moguće istodobno davanje remifentanila i nekog intravenski davanog anestetika poput propofola, dostupne informacije nisu dostatne za davanje preporučenih doza.

Primjena remifentanila (TCI tehnika) nije ispitivana u pedijatrijskih bolesnika i stoga se primjena remifentanila TCI tehnikom ne preporučuje kod djece.

Održavanje anestezije

Za održavanje anestezije preporučuju se sljedeće doze remifentanila (vidi Tablicu 3):

Tablica 3: Smjernice za doziranje pedijatrijskih bolesnika (1 do 12 god.)

ISTODOBNO PRIMIENJENI ANESTETIK*	BOLUS INJEKCIJA REMIFENTANILA ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	KONTINUIRANA INFUZIJA REMIFENTANILA ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Početna brzina	Brzina održavanja anestezije
Halotan ** (početna doza 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 1,3
Sevofluran (početna doza 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 0,9
Izofluran (početna doza 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 do 0,9

*daje se zajedno s dušikovim (I) oksidom / kisikom u omjeru 2:1

** tamo gdje je na tržištu

Kada se daje bolus injekcijom remifentanil treba primijeniti **tijekom najmanje 30 sekundi**. Kirurški zahvat ne smije početi prije nego prođe barem 5 minuta od početka davanja infuzije remifentanila, ako istodobno nije dana i bolus doza.

Za isključivo davanje dušikovog (I) oksida (70 %) i infuzije remifentanila, brzine održavanja anestezije trebaju iznositi između 0,4 i 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Podaci dobiveni od odraslih navode na zaključak da bi 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ mogla biti prikladna početna doza, iako nedostaju specifični znanstveni radovi o tome.

Pedijatrijske bolesnike treba pratiti, a dozu titrirati prema dubini analgezije primjerene dotičnom kirurškom postupku.

Istodobno primijenjeni lijekovi

Pri gore preporučenim dozama, remifentanil značajno smanjuje količinu hipnotika potrebnih za održavanje anestezije. Stoga izofluran, halotan i sevofluran treba davati sukladno gornjim preporukama da se izbjegne porast hemodinamičnih učinaka remifentanila (hipotenzije i bradikardije).

Nisu dostupni dostatni podaci za preporuku doza kod istodobne primjene drugih hipnotika s remifentanilom. Zato doziranje i trajanje istodobne primjene benzodiazepina i srodnih lijekova treba ograničiti na najnižu učinkovitu dozu i na što je moguće kraći tretman (vidi gornje podatke i dio 4.4 i 4.5).

Smjernice za zbrinjavanje bolesnika u neposrednom poslijeoperativnom razdoblju /

Uspostava alternativne analgezije prije obustave davanja remifentanila

Zbog vrlo brzog prestanka djelovanja remifentanila, neće biti nikakvog rezidualnog djelovanja unutar 5 do 10 minuta nakon obustave davanja lijeka. Za bolesnike koje treba podvrgnuti kirurškim postupcima pri kojima se očekuju poslijeoperativni bolovi, analgetike treba svakako dati prije obustave davanja remifentanila. Treba osigurati dovoljno vremena za postizanje terapijskog učinka analgetika s duljim djelovanjem. Odabir lijek(ova), doze i vremena davanja lijeka treba unaprijed planirati i individualno prilagođavati prema odgovarajućem kirurškom postupku za dotičnog bolesnika te prema razini planirane poslijeoperativne njege (vidjeti dio 4.4).

4.2.1.3 Novorođenčad i dojenčad (djeca mlađa od godinu dana)

Unatoč nekoliko potvrđujućih kliničkih podataka, iskustvo davanja remifentanila novorođenčadi i dojenčadi (mlađoj od godinu dana; vidjeti dio 5.1), je ograničeno. Farmakokinetički profil remifentanila u novorođenčadi i dojenčadi (djeca mlađoj od godinu dana) može se usporediti s onim kod odraslih nakon korekcije razlika u tjelesnoj težini (vidjeti dio 5.2). Međutim, ne preporučuje se davanje remifentanila ovoj skupini bolesnika.

Primjena totalne intravenske anestezije (TIVA): postoji ograničeno iskustvo kliničkih ispitivanja o primjeni remifentanila –TIVA tehnikom (vidjeti dio 5.1) u dojenčadi. Međutim, nema dovoljno kliničkih podataka za preporuku doziranja.

4.2.1.4 Posebne skupine bolesnika

Za preporuku doza kod posebnih skupina bolesnika (starijih i pretilih bolesnika, bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre, bolesnika na kojima treba obaviti neurokirurške zahvate i bolesnika ASA III/IV; vidjeti dio 4.2.4).

4.2.2 Srčana anestezija

Primjena lijeka manualno kontroliranom infuzijom (MCI)

Za preporuku doza u bolesnika koje treba podvrgnuti kardiokirurškom zahvatu, vidi donju Tablicu 4:

Tablica 4: Smjernice za doziranje za srčanu anesteziju:

INDIKACIJA	BOLUS INJEKCIJA REMIFENTANILA (µg/kg)	KONTINUIRANA INFUZIJA REMIFENTANILA (µg/kg/min)	
		Početna brzina	Tipične brzine infuzije
Uvođenje anestezije	Ne preporučuje se	1	–
Održavanje anestezije kod ventiliranih bolesnika	 		
• Izofluran (početna doza 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
• Propofol (početna doza 50 µg/kg/min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
Nastavljanje poslijeoperativne analgezije, prije ekstubacije	Ne preporučuje se	1	0 do 1

Razdoblje uvođenja u anesteziju

Nakon davanja nekog hipnotika radi postizanja gubitka svijesti, remifentanil treba davati početnom brzinom infuzije od 1 µg/kg/min. Ne preporučuje se primjena bolus injekcija s remifentanilom tijekom uvođenja u anesteziju u bolesnika pri kardiokirurškim zahvatima. Ne smije doći do endotrahealne intubacije barem 5 minuta nakon početka infuzije.

Razdoblje održavanja anestezije

Nakon endotrahealne intubacije brzinu infuzije remifentanila treba titrirati sukladno potrebama bolesnika. Mogu se, po potrebi, dati i dodatne bolus doze. Bolesnicima s visokorizičnim srčanim bolestima, poput onih koje treba podvrgnuti kirurškim zahvatima na srčanim zaliscima ili onih sa slabom funkcijom lijeve klijetke, treba dati maksimalnu bolus dozu od 0,5 µg/kg.

Ove preporuke doziranja primjenjuju se također i tijekom hipotermijskog kardiopulmonalnog premoštenja (vidjeti dio 5.2).

Istodobno primijenjeni lijekovi

Pri gore preporučenim dozama, remifentanil značajno smanjuje količinu hipnotika potrebnih za održavanje anestezije. Stoga izofluran, i propofol treba davati sukladno gornjim preporukama da se izbjegne porast hemodinamičnih učinaka remifentanila (hipotenzije i bradikardije).

Nema dostupnih podataka za preporuku doza kod istodobne primjene drugih hipnotika s remifentanilom. (vidjeti dio iznad: *Primjena manualno kontrolirane infuzije (MCI), Istodobno primijenjeni lijekovi*).

Smjernice za poslijeoperativno zbrinjavanje bolesnika

Nastavljanje poslijeoperativne analgezije s remifentanilom prije ekstubacije

Preporučuje se da infuziju remifentanila treba održavati na završnoj intraoperativnoj brzini tijekom preseljenja bolesnika u prostor poslijeoperativne skrbi. Kada bolesnik stigne u taj prostor, vrlo je važno pomno pratiti razinu analgezije i sedacije u bolesnika, a brzinu infuzije remifentanila valja prilagoditi tako da se zadovolje individualne potrebe bolesnika (za daljnje informacije o zbrinjavanju bolesnika na intenzivnoj skrbi vidjeti dio 4.2.3).

Uspostava alternativne analgezije prije obustave davanja remifentanila

Zbog veoma brzog nastupanja djelovanja remifentanila, neće biti nikakvog rezidualnog djelovanja opioida u roku od 5 do 10 minuta nakon obustave davanja lijeka. Prije prekida davanja remifentanila, bolesnicima treba unaprijed dati neki alternativni analgetik i sedativ u cilju ostvarenja terapijskih učinaka ovih lijekova. Stoga se preporučuje da se odabir lijek(ova), doza i vrijeme davanja planiraju prije skidanja bolesnika s ventilatora.

Smjernice za obustavu davanja remifentanila

Zbog veoma brzog prestanka djelovanja remifentanila, prijavljeni su hipertenzija, drhtanje i bolovi u srčanih bolesnika odmah nakon prestanka davanja remifentanila (vidjeti dio 4.8). Da bi se smanjio rizik od ovih pojava, treba utvrditi primjerenu alternativnu analgeziju (kako je gore opisano), prije prekida davanja infuzije remifentanila. Brzinu davanja infuzije treba polako smanjivati za 25 %, u najmanje 10-minutnim intervalima sve do prekida infuzije. Tijekom skidanja bolesnika s ventilatora, infuzija remifentanila ne smije se povećavati, nego se samo smije titrirati naniže, uz dopunu potrebnim alternativnim analgeticima. Hemodinamičke promjene poput hipertenzije i tahikardije treba tretirati s odgovarajućim alternativnim lijekovima.

Pri davanju drugih opioidnih lijekova koji su sastavni dio režima za prelaz na alternativnu analgeziju, bolesnika treba strogo nadzirati. Uvijek treba odvagnuti korist od pružanja primjerenih poslijeoperativnih analgetika u odnosu na potencijalni rizik od respiratorne depresije koju ovi lijekovi mogu prouzročiti.

Primjena anestezije vođene ciljnom koncentracijom lijeka

Uvođenje u anesteziju i održavanje anestezije

Remifentanil (primijenjen TCI tehnikom) treba primjenjivati zajedno s intravenskim ili inhalacijskim hipnotikom tijekom uvođenja u anesteziju i održavanja anestezije u odraslih ventiliranih bolesnika (vidi Tablicu 4: *Smjernice za doziranje za srčanu anesteziju u dijelu 4.2.2*). Zajedno s ovim lijekovima, primjerena analgezija za srčanu kirurgiju općenito se postiže pri višem kraju raspona ciljnih koncentracija remifentanila u krvi koje se koriste za opće kirurške postupke. Nastavno na titriranje remifentanila na individualni odgovor bolesnika, u kliničkim ispitivanjima koristile su se visoke koncentracije lijeka u krvi od 20 ng/ml.

Pri gore preporučenim dozama, remifentanil značajno smanjuje količinu hipnotika potrebnih za održavanje anestezije. Stoga treba davati izofluran i propofol, sukladno gornjim preporukama, da bi se izbjeglo povećanje hemodinamičkih učinaka (hipotenzije i bradikardije) remifentanila (vidi gornju Tablicu 4: *Smjernice za doziranje za srčanu anesteziju*). Za informacije o koncentracijama remifentanila u krvi postignutima manualno kontroliranom infuzijom vidi Tablicu 2: *Koncentracije remifentanila u krvi (ng/ml) procijenjene pomoću modela Minto (1997.) u dijelu 4.2.1.1*).

Smjernice za obustavu / nastavljanje davanja lijeka u neposrednom poslijeoperativnom razdoblju

Na kraju kirurškog zahvata kada se obustavi infuzija (TCI tehnika) ili se smanji ciljna koncentracija lijeka, spontano disanje će se vrlo vjerojatno vratiti na izračunate koncentracije remifentanila u rasponu od 1 do 2 ng/ml. Kao i pri manualno kontroliranoj infuziji, poslijeoperativnu analgeziju treba utvrditi prije dovršenja kirurškog zahvata pomoću analgetika duljeg djelovanja (vidi *Smjernice za obustavu u neposrednom poslijeoperativnom razdoblju*, u dijelu 4.2.1.1).

Obzirom na nedostatnost podataka, ne preporučuje se davanje remifentanila TCI tehnikom, za upravljanje poslijeoperativnom analgezijom.

Pedijatrijski bolesnici (djeca stara 1 do 12 godina)

Premda postoji nekoliko primjera primjene remifentanila u srčanoj kirurgiji, ovi podaci nisu dostatni za davanje preporučenih doza.

4.2.3 Primjena lijeka u intenzivnoj njezi

4.2.3.1 Odrasli

Remifentanil se može koristiti za davanje analgezije mehanički ventiliranim bolesnicima na intenzivnoj njezi. Po potrebi, dodatno treba davati i sedative.

Remifentanil je dostatno proučen u bolesnika na intenzivnoj njezi, u dobro kontroliranim kliničkim ispitivanjima do tri dana. Budući da postoje samo sporadična izvješća o liječenju duljem od tri dana, smatra se da nema dokaza o sigurnosti i djelotvornosti duljeg liječenja ovim lijekom. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka dulje od tri dana.

Obzirom na manjak podataka o primjeni remifentanila TCI tehnikom, ne preporučuje se primjena bolesnicima u jedinicama intenzivne njege.

U odraslih, preporučuje se početno davanje remifentanila pri brzini infuzije od 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) do 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Brzinu infuzije treba postupno titrirati povećanjem od po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) kako bi se postigla željena razina sedacije i analgezije. Treba osigurati razmak od najmanje 5 minuta između prilagodbe doza. Razinu sedacije i analgezije treba pomno nadzirati, redovito iznova procjenjivati i sukladno tome prilagođavati brzinu infuzije remifentanila. Ako se postigne brzina infuzije od 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h), a ne postigne se željena razina sedacije, preporučuje se započeti doziranje s odgovarajućim sedativom (vidi niže dolje). Doze sedativa treba titrirati tako da se dobije željena razina sedacije. U slučaju da je potrebna dodatna analgezija može se postupno dalje povećavati brzina infuzije remifentanila za 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h).

Iduća tablica sažeto prikazuje početne brzine infuzije i tipični raspon doza za davanje analgezije i sedacije pojedinim bolesnicima:

Tablica 5: Smjernice doziranja za primjenu remifentanila u okruženju intenzivne skrbi

KONTINUIRANA INFUZIJA REMIFENTANILA	
µg/kg/min (µg/kg/h)	
Početna brzina	Raspon
0,1 (6) to 0,15 (9)	0,006 (0,36) to 0,74 (44,4)

U uvjetima intenzivne njege, ne preporučuje se davanje bolus doza remifentanila.

Primjena remifentanila smanjit će zahtjeve za doziranjem bilo kakvih popratnih sedativa. Tipične početne doze sedativa, koji se daju po potrebi, navedene su u donjoj tablici:

Tablica 6: Preporučene početne doze sedativa koji se daju po potrebi

Sedativni lijekovi	Bolus (mg/kg)	Brzina infuzije (mg/kg/h)
Propofol	do 0,5	0,5
Midazolam	do 0,03	0,03

Kako bi se omogućilo njihovo zasebno titriranje, navedeni sedativi ne smiju se pomiješati zajedno s remifentanilom.

Dodatna analgezija za ventilirane bolesnike koji se podvrgavaju bolnim postupcima

Možda će zatrebati povećanje postojeće brzine infuzije remifentanila kako bi se osigurala dodatna analgezija ventiliranih bolesnika koji su podvrgnuti stimulativnim i/ili bolnim postupcima poput endotrahealnog usisavanja, prematanja rana i fizioterapije. Preporučuje se brzinu infuzije remifentanila od najmanje 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) održavati najmanje 5 minuta prije početka stimulativnog postupka. Doze se dalje mogu prilagođavati svakih 2 do 5 minuta, postupnim povećanjem za 25%-50% u očekivanju ili u odgovoru na dodatni zahtjev za analgezijom. Srednja brzina infuzije od 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h), maksimalna 0,74 µg/kg/min (44,4 µg/kg/h), korištena je za pružanje dodatne analgezije tijekom bolnih i stimulativnih postupaka.

Utvrđivanje alternativne analgezije prije obustave davanja remifentanila

Zbog veoma brzog prestanka djelovanja remifentanila, neće biti nikakvog rezidualnog djelovanja opioida u roku od 5 do 10 minuta nakon obustave davanja lijeka, neovisno o trajanju infuzije. Nakon davanja remifentanila treba razmotriti potencijal za razvoj tolerancije i hiperanalgezije. Stoga, prije obustave davanja remifentanila, bolesnicima unaprijed treba dati neki alternativni analgetik i sedative kako bi se omogućilo terapijsko djelovanje ovih lijekova te sprječavanje hiperanalgezije i istodobnih hemodinamičkih promjena. Zato se preporučuje da se odabir lijekova, doziranje i vrijeme davanja planiraju prije obustave davanja remifentanila. Dugotrajni ili intravenski ili lokalni analgetici, kojima mogu upravljati zdravstveno osoblje ili sam bolesnik, alternativne su mogućnosti analgezije i treba ih pomno odabrati sukladno potrebama bolesnika.

Produljeno davanje µ-opioid agonista može inducirati razvoj tolerancije.

Smjernice za ekstubaciju i obustavu davanja remifentanila

Radi što lakšeg izlaska iz režima koji se temelji na remifentanilu, preporučuje se da se brzina infuzije remifentanila titrira stupnjevito do 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) tijekom razdoblja od sat vremena prije ekstubacije.

Nakon ekstubacije, brzinu davanja infuzije treba postupno smanjivati za 25 % u intervalima od najmanje 10 minuta, sve do potpune obustave infuzije. Tijekom skidanja bolesnika s ventilatora, ne smije se povećavati brzina infuzije remifentanila, dozvoljeno je samo titriranje na niže, uz dopunsko davanje alternativnih analgetika, sukladno potrebama.

Nakon obustave davanja remifentanila, kanilu IV treba očistiti ili ukloniti kako bi se spriječilo naknadno nehotično davanje lijeka.

Kad se drugi opioidni lijekovi primjenjuju kao dio režima za prelazak na alternativnu analgeziju, bolesnika treba pomno nadzirati. Korist od pružanja odgovarajuće analgezije uvijek mora biti uravnotežena s potencijalnim rizikom od respiratorne depresije kod ovih lijekova.

4.2.3.2 Pedijatrijski bolesnici na intenzivnoj njezi

Iako postoji nekoliko primjera primjene remifentanila u pedijatrijskih bolesnika na intenzivnoj njezi, ti podaci nisu dovoljni za davanje preporuka o doziranju.

4.2.3.3 Bolesnici s oštećenim bubrezima na intenzivnoj njezi

Nije potrebno prilagođavati gore preporučene doze u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući one koji se podvrgavaju bubrežnoj nadomjesnoj terapiji, međutim klirens metabolita karboksilne kiseline smanjen je u bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 5.2).

4.2.4 Posebne populacije

4.2.4.1 Stariji bolesnici (iznad 65 godina)

Opća anestezija

Potreban je oprez pri primjeni remifentanila u ovoj populaciji.

Početna doza remifentanila primijenjena kod bolesnika starijih od 65 godina trebala bi biti upola manja od preporučene doze za odrasle, a zatim je treba titrirati prema potrebama pojedinog bolesnika, jer je kod ove populacije bolesnika viđena povećana osjetljivost na farmakodinamičke učinke remifentanila. Takva prilagodba doze odnosi se na primjenu tijekom svih faza anestezije, uključujući uvođenje u anesteziju, održavanje i neposrednu poslijeoperativnu analgeziju.

Zbog povećane osjetljivosti starijih bolesnika na remifentanil, kod primjene remifentanila TCI tehnikom, u ovoj bi populaciji početna ciljna koncentracija trebala biti 1,5 do 4 ng / ml s naknadnom titracijom u skladu s odgovorom pojedinog bolesnika.

Anestezija tijekom kirurških zahvata na srcu

Nije potrebno smanjiti početnu dozu (vidjeti dio 4.2.2).

Intenzivna njega

Nije potrebno smanjiti početnu dozu (vidjeti dio Intenzivna njega iznad).

4.2.4.2 Pretili bolesnici

Kod manualno kontrolirane infuzije preporučuje se da se pretilim bolesnicima doza remifentanila smanji i da se temelji na idealnoj tjelesnoj težini, jer su klirens i volumen raspodjele remifentanila u boljoj korelaciji s idealnom tjelesnom težinom od stvarne tjelesne težine.

Uz izračun nemasne tjelesne mase (LBM) korištene u modelu Minto, LBM će se vrlo vjerojatno potcijeniti u ženskih bolesnika s indeksom tjelesne mase (BMI) većim od 35 kg/m², a u muških bolesnika s BMI većim od 40 kg/m². U svrhu izbjegavanja nedovoljnog doziranja kod ovih bolesnika, davanje remifentanila TCI tehnikom treba pažljivo titrirati prema individualnom odgovoru.

4.2.4.3 Bolesnici s oštećenjem bubrega

Temeljem dosadašnjih istraživanja, nije potrebno prilagođavati doziranje bolesnicima s oslabljenom funkcijom bubrega, uključujući i bolesnike s intenzivne njege; međutim ovi bolesnici pokazuju smanjeni klirens metabolita karboksilne kiseline.

4.2.4.4 Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebno prilagođavanje početne doze u odnosu na onu koja se koristi u zdravih odraslih osoba, jer je u ovoj populaciji bolesnika farmakokinetički profil remifentanila nepromijenjen. Međutim, bolesnici s teškim oštećenjem jetre mogu biti nešto osjetljiviji na depresivne učinke remifentanila na dišne putove (vidjeti dio 4.4). Te bolesnike treba pažljivo nadzirati i dozu remifentanila titrirati prema potrebama pojedinog bolesnika.

4.2.4.5 Neurokirurški bolesnici

Ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika koji se podvrgavaju neurokirurškim zahvatima pokazalo je da nisu potrebne posebne preporuke doziranja lijeka.

4.2.4.6 Bolesnici ASA III/IV

Opća anestezija

Budući da se može očekivati kako će hemodinamski učinci snažnih opioida biti izraženiji u bolesnika s ASA III / IV, treba biti oprezan kod primjene remifentanila u ovoj populaciji. Stoga se preporučuje početno smanjenje doze i naknadna titracija za postizanje pravog učinka.

Podaci nisu konačni vezano za primjenu remifentanila u djece s ASA III / IV, pa stoga nisu dane ni preporuke za doziranje.

Kod TCI tehnike, donji početni cilj od 1,5 do 4 ng / ml, treba primijeniti u bolesnika s ASA III ili IV i potom ga titrirati na odgovor.

Srčana anestezija

Nije potrebno smanjiti početnu dozu (vidjeti dio 4.2.2).

4.2.5 Smjernice za brzine davanja infuzije remifentanila putem manualno kontrolirane infuzije (MCI)

Tablica 7: Brzine infuzije remifentanila (ml/kg/h)

Brzina davanja lijeka ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Brzina infuzije (ml/kg/h) za otopine s koncentracijama od			
	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1mg/50ml	25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1mg/40ml	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1mg/20ml	250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 10mg/40ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Ne preporučuje se
0,025	0,075	0,06	0,03	Ne preporučuje se
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

Tablica 8: Brzine infuzije remifentanila (ml/h) za otopinu od 20 µg/ml

Brzina infuzije (µg/kg/min)	Tjelesna težina bolesnika (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

Tablica 9: Brzine infuzije remifentanila (ml/h) za otopinu od 25 µg/ml

Brzina infuzije (µg/kg/min)	Tjelesna težina bolesnika (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

Tablica 10: Brzine infuzije remifentanila (ml/h) za otopinu 50 µg/ml

Brzina infuzije (µg/kg/min)	Tjelesna težina bolesnika (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	

Tablica 11: Brzine infuzije remifentanila (ml/h) za otopinu od 250 µg/ml

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

Način primjene

Remifentanil je namijenjen samo za intravensku primjenu i ne smije se davati kao epiduralna ili intratekalna injekcija (vidjeti dio 4.3).

Kontinuirane infuzije remifentanila moraju se davati kalibriranim uređajem za infuziju u i.v. liniju s brzim protokom (eng. *fast flowing IV line*) ili putem zasebne i.v. linije. Ova infuzijska linija trebala bi biti povezana ili bi trebala biti blizu venske kanile i pripremljena u smislu što većeg smanjenja potencijalno mrtvog prostora (vidjeti dio 4.2.5 za tablice s primjerima brzina infuzije po tjelesnoj težini za pomoć u titiranju remifentanila prema bolesnikovim anestetičkim potrebama).

Treba voditi računa o izbjegavanju začepjenja ili prekidanja veza infuzijskih linija i o odgovarajućem čišćenju linija, radi uklanjanja remifentanila zaostalog nakon uporabe (vidjeti dio 4.4). I.v. linije / infuzijski sustavi trebaju se ukloniti nakon prestanka uporabe da se izbjegne nehotično davanje lijeka.

Remifentanil se može primijeniti anestezijom vođenom ciljnom koncentracijom lijeka (TCI tehnika) s odobrenim uređajem za infuziju koji uključuje Mintoov farmakokinetički model s kovarijatima za dob i nemasnu tjelesnu masu (LBM).

Nakon rekonstitucije liofiliziranog praška, remifentanil se ne smije davati bez daljnjeg razrjeđivanja.

Za upute o rekonstituciji / razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na druge analoge fentanila ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Remifentanil je kontraindiciran za primjenu kao jedini lijek za uvođenje u anesteziju.

Budući da je i glicin sastavni dio formulacije, Remifentanil hameln je kontraindiciran za epiduralnu i intratekalnu primjenu (vidjeti dio 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Remifentanil treba primjenjivati samo u okruženju koje je potpuno opremljeno za praćenje i podršku respiratorne i kardiovaskularne funkcije, te od strane osoba posebno educiranih za primjenu anestetika te prepoznavanje i upravljanje očekivanim nuspojavama snažnih opioida, uključujući respiratornu i srčanu reanimaciju. Takva obuka mora uključivati uspostavljanje i održavanje otvorenog dišnog puta i potpomognutu ventilaciju.

Budući da nema dostatnih ispitivanja mehanički ventiliranih bolesnika na intenzivnoj njezi za razdoblja nakon tri dana, nema dokaza o sigurnosti i djelotvornosti lijeka za dulje liječenje. Stoga se ne preporučuje dulja primjena lijeka u bolesnika na intenzivnoj njezi.

Remifentanil se ne smije koristiti kao analgetik u postupcima u kojima bolesnici ostaju pri svijesti ili kada tijekom postupka ne dobivaju nikakvu potporu dišnim putovima.

Brzi prestanak djelovanja

Zbog vrlo brzog prestanka djelovanja remifentanila, bolesnici mogu brzo izaći iz anestezije, a rezidualna opioidna aktivnost nestati će u roku od 5-10 minuta nakon prekida davanja remifentanila. Tijekom primjene remifentanila kao μ -opioidnog agonista treba uzeti u obzir njegov potencijal za razvoj tolerancije i hiperalgezije. Zato, prije prekida davanja remifentanila, bolesnici moraju unaprijed dobiti alternativne analgetike i sedative, kako bi se omogućio njihov terapijski učinak i kako bi se spriječila hiperalgezija i popratne hemodinamične promjene.

Bolesnicima koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima, gdje se očekuje poslijeoperativna bol, analgetike treba dati prije prekida davanja remifentanila. Mora se ostaviti dovoljno vremena za postizanje maksimalnog učinka analgetika duljeg djelovanja. Izbor analgetika trebao bi odgovarati kirurškom zahvatu na dotičnom bolesniku i razini poslijeoperacijske njege.

Kada se drugi opioidni lijekovi daju kao dio režima za prijelaz na alternativnu analgeziju, korist od pružanja odgovarajuće postoperativne analgezije uvijek mora biti uravnotežena s potencijalnim rizikom od respiratorne depresije kod ovih lijekova.

Prekid liječenja i sindrom ustezanja

Opetovana primjena opioida u kratkim vremenskim intervalima tijekom duljih razdoblja može dovesti do razvoja sindroma ustezanja nakon prekida liječenja. Simptomi nakon povlačenja remifentanila, uključujući tahikardiju, hipertenziju i uznemirenost, rijetko su prijavljeni nakon naglog prestanka davanja lijeka, osobito nakon davanja duljeg od 3 dana. Tamo gdje su prijavljeni takvi simptomi, koristilo je ponovno uvođenje lijeka te postepeno smanjenje infuzije. Ne preporučuje se primjena remifentanila u mehanički ventiliranih bolesnika na intenzivnoj njezi za liječenje dulje od 3 dana

Rigidnost mišića – prevencija i zbrinjavanje

Primjenom preporučenih doza može doći do ukočenosti mišića. Incidencija rigidnosti mišića povezana je s dozom i brzinom primjene lijeka. Stoga bolus injekcije treba davati barem 30 sekundi.

Rigidnost mišića izazvana remifentanilom mora se liječiti u kontekstu kliničkog stanja bolesnika odgovarajućim potpornim mjerama, uključujući ventilacijsku potporu. Prekomjernu ukočenost mišića koja nastane tijekom uvođenja u anesteziju treba liječiti primjenom neuromuskularnog blokatora i / ili dodatnim hipnoticima. Rigidnost mišića uočena tijekom primjene remifentanila kao analgetika može se liječiti zaustavljanjem ili smanjenjem brzine davanja remifentanila. Rješavanje rigidnosti mišića nakon prekida infuzije remifentanila događa se u roku od nekoliko minuta. Alternativno, može se primijeniti i neki μ -opioidni antagonist; međutim, to može obrnuti ili umanjiti analgetički učinak remifentanila.

Respiratorna depresija – preventivne mjere i liječenje

Duboku analgeziju prati izrazita respiratorna depresija. Stoga se remifentanil smije koristiti samo u okruženjima u kojima su dostupni uređaji za praćenje i suzbijanje respiratorne depresije. Posebno treba biti oprezan kada se radi o bolesnicima s oštećenom funkcijom pluća i s teškim oštećenjem jetre. Ovi bolesnici mogu biti nešto osjetljiviji na učinke respiratorne depresije remifentanila. Zato ih treba pomno nadzirati i dozu remifentanila titrirati prema potrebama pojedinog bolesnika.

Pojavom respiratorne depresije treba upravljati na odgovarajući način, uključujući smanjenje brzine infuzije za 50 % ili privremenim prekidom infuzije. Nije dokazano da remifentanil čak i nakon duljeg davanja uzrokuje ponavljajuću respiratornu depresiju. Međutim, u prisutnosti zbunjujućih čimbenika (npr. nehotične primjene bolusnih doza (vidjeti dio ispod) i istodobne primjene opioida dužeg

djelovanja), zabilježena je respiratorna depresija koja se javila i do 50 minuta nakon prekida infuzije. Budući da mnogi čimbenici mogu utjecati na poslijeoperativni oporavak, važno je osigurati postizanje pune svijesti i odgovarajuću spontanu ventilaciju prije nego li se bolesnik otpusti iz prostorija za oporavak.

Kardiovaskularni učinci

Hipotenzija i bradikardija mogu izazvati asistoliju i zastoj srca (vidjeti dio 4.5 i 4.8), a njih je moguće rješavati smanjenjem brzine infuzije remifentanila ili doze popratnih anestetika ili primjenom primjerenih intravenskih tekućina, vazopresora ili antikolinergičkih lijekova.

Oslabljeni, hipovolemični i stariji bolesnici mogu biti nešto osjetljiviji na kardiovaskularne učinke remifentanila.

Nehotična primjena lijeka

U mrtvom prostoru intravenske linije i / ili kanile može biti prisutna dovoljna količina remifentanila da prouzroči respiratornu depresiju, apneju i / ili ukočenost mišića ako se linija ispire i.v. tekućinama ili drugim lijekovima. To se može izbjeći primjenom remifentanila i.v. linijom s brzim protokom (engl. *fast flowing IV line*) ili zasebnom i.v. linijom koja se ukloni po završetku primjene remifentanila

Tolerancija i poremećaj primjene opioida (zlorporaba i ovisnost)

Opetovana primjena opioida može dovesti do razvoja tolerancije, fizičke i psihičke ovisnosti te poremećaja primjene opioida. Zlorporaba ili namjerna pogrešna primjena opioida mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja poremećaja primjene opioida povećan je u bolesnika koji imaju poremećaj uzimanja opojnih sredstava (uključujući poremećaj uzimanja alkohola) u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (roditelji ili braća i sestre), trenutnih korisnika duhana ili bolesnika s drugim psihičkim poremećajima (npr. velikom depresijom, anksioznošću ili poremećajima osobnosti) u osobnoj anamnezi.

Rizik od istodobne primjene sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna primjena remifentanila i sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje remifentanila sa sedativima treba biti rezervirano za bolesnike kojima alternativne mogućnosti liječenja nisu dostupne. U slučaju da liječnik odluči propisati davanje remifentanila istodobno sa sedativima, onda treba upotrijebiti najnižu učinkovitu dozu i najkraći rok liječenja. Bolesnike treba pomno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. S tim u vezi, toplo se preporučuje da se bolesnici i njihovi njegovatelji dobro informiraju o tome, i da budu svjesni ovih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Novorođenčad i dojenčad

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lijeka u novorođenčadi i dojenčadi mlađe od godinu dana (vidjeti dio 4.2. i 5.1).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Remifentanil se ne metabolizira plazmatskom kolinesterazom, stoga se ne očekuju interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju ovim enzimom.

Remifentanil primijenjen bilo manualno kontroliranom infuzijom ili TCI tehnikom, značajno smanjuje količine ili doze inhalacijskih i intravenskih anestetika, te benzodiazepina potrebnih za anesteziju (vidi niže dolje i dio 4.2 i 4.4). Ako se doze istodobno primijenjenih depresora SŽS ne smanje, bolesnici mogu imati povećanu učestalost nuspojava povezanih s tim lijekovima.

Kardiovaskularni učinci remifentanila (hipotenzija i bradikardija) mogu se pogoršati u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji usporavaju rad srca, poput beta blokatora i blokatore kalcijevih kanala (također vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Istodobna primjena remifentanila i serotonergičkih lijekova poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) ili inhibitora monoaminoooksidaze (engl. *monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) može povećati rizik od razvoja serotonininskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život. Potreban je oprez kod istodobne primjene MAOI inhibitora. Liječenje ireverzibilnim MAOI inhibitorima treba prekinuti najmanje 2 tjedna prije primjene remifentanila.

Ako je opravdana istodobna primjena drugih serotonergičkih lijekova, bolesnike treba nadzirati zbog serotonininskog sindroma, posebno tijekom započinjanja terapije i povećanja doze. Posumnja li se na serotoniniski sindrom, treba prekinuti liječenje remifentanilom, drugom terapijom opioidima i/ili bilo kojim istodobno primijenjenim serotonergičkim lijekovima.

Sedativi poput benzodiazepina ili srodnih lijekova:

Istodobna primjena opioida sa sedativima, poput benzodiazepina ili srodnih lijekova, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Doziranje i trajanje istodobne primjene treba biti ograničeno (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja na trudnicama. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Remifentanil se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.

Nije istražen sigurnosni profil remifentanila tijekom poroda. Nema dovoljno podataka za preporuku primjene remifentanila tijekom poroda i carskog reza. Remifentanil prelazi placentarnu barijeru, a analozi fentanila mogu uzrokovati depresiju dišnog sustava kod djeteta. Ako se remifentanil ipak primijeni, roditelju i novorođenče mora se nadzirati zbog mogućih znakova prekomjerne sedacije ili respiratorne depresije (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se remifentanil u majčino mlijeko. Međutim, budući da se analozi fentanila izlučuju u majčino mlijeko, a tvari koje potječu od remifentanila pronađeni su u mlijeku štakora nakon doziranja remifentanilom, dojiljama treba savjetovati da prekinu dojenje na 24 sata nakon dobivanja remifentanila.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost u ljudi. Remifentanil je smanjio plodnosti u muških štakora (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Remifentanil značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ako se predviđa prijevremeni otpust bolesnika nakon davanja remifentanila poslije prethodnog liječenja anestheticima, bolesnicima treba savjetovati da nipošto ne upravljaju vozilima ili strojevima. Preporučuje se da bolesnici imaju pratnju po povratku kući i da izbjegavaju alkoholno piće.

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave povezane s remifentanilom izravne su posljedice učinaka μ opioidnih agonista. Ove nuspojave nestaju u roku od nekoliko minuta nakon prekida ili smanjenja brzine primjene remifentanila.

Sljedeće učestalosti korištene su za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\,000$
Vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Incidencija je navedena ispod u okviru svakog pojedinog organskog sustava:

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju prijavljene su u bolesnika koji primaju remifentanil zajedno s jednim ili više anestetika

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: ovisnost o lijeku, sindrom ustezanja

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: ukočenost skeletnih mišića
Rijetko: sedacija (tijekom buđenja nakon opće anestezije)
Nepoznato: konvulzije

Srčani poremećaji

Često: bradikardija
Rijetko: asistolni/srčani zastoj kojemu prethodi bradikardija u bolesnika liječenih remifentanilom u kombinaciji s drugim anestheticima
Nepoznato: atrioventrikularni blok, aritmija

Krvožilni poremećaji

Vrlo često: hipotenzija
Često: poslijeoperativna hipertenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: akutna respiratorna depresija, apneja, kašalj
Manje često: hipoksija

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina, povraćanje
Manje često: zatvor

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pruritus

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: poslijeoperativno drhtanje
Manje često: poslijeoperativni bolovi
Nepoznatost: tolerancija na lijekove

Prekid liječenja

Simptomi poslije prestanka primjene remifentanila, uključujući tahikardiju, hipertenziju i uznemirenost rijetko su zabilježeni nakon naglog prestanka davanja lijeka te osobito nakon produljene primjene dulje od tri dana (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)*

4.9 Predoziranje

Predoziranje bi se očitovalo produženjem farmakološki predvidljivog djelovanja remifentanila. Zbog vrlo kratkog trajanja djelovanja remifentanila, potencijal štetnih učinaka zbog predoziranja ograničen je na vremensko razdoblje neposredno nakon primjene lijeka. Odgovor na prekid lijeka je brz, s povratkom na početnu vrijednost u roku od deset minuta.

U slučaju predoziranja ili sumnje na predoziranje, potrebno je poduzeti sljedeće mjere: prekinuti primjenu remifentanila, održavati otvorene dišne putove, potpomoći ili kontrolirati ventilaciju kisikom i održavati odgovarajuću kardiovaskularnu funkciju. Ako je respiratorna depresija povezana s ukočenošću mišića, možda će zastrebati neuromuskularni blokator koji će olakšati potpomognuto ili kontrolirano disanje. Za liječenje hipotenzije mogu se davati intravenske tekućine i vazopresori. Mogu se koristiti i druge potporne mjere.

Intravenska primjena opioidnog antagonista, kao što je nalokson, može biti indicirana kao specifični antidot dodatno uz ventilacijsku potporu za upravljanje teškom respiratornom depresijom. Trajanje respiratorne depresije nakon predoziranja remifentanimom vjerojatno neće premašiti trajanje djelovanja opioidnog antagonista.

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: anestetici, opći; opioidni anestetici
ATK oznaka: N01AH06

Remifentanil je selektivni μ -opioidni agonist brzog početka i vrlo kratkog trajanja djelovanja. μ -opioidnu aktivnost remifentanila antagoniziraju opioidni antagonisti, poput naloksona.

Analize histamina na bolesnicima i zdravim dobrovoljcima nisu pokazale povišenje razine histamina nakon davanja remifentanila u bolusnim dozama do 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Novorođenčad i dojenčad (mlađa od godinu dana)

U randomiziranoj (omjer 2:1, remifentanil : halotan), otvorenoj, paralelnoj skupini, multicentričnog ispitivanja na 60 dojenčadi i novorođenčadi starosne dobi ≤ 8 tjedana (prosječno 5,5 tjedana) s ASA fizičkim statusom I-II, koji su bili podvrgnuti piloromiotomiji, učinkovitost i sigurnost remifentanila (davanog početnom kontinuiranom infuzijom od 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ plus dodatne doze ili promjene brzine infuzije prema potrebi) uspoređivana je s halotanom (davan je 0,4% uz dodatna povećanja po potrebi). Održavanje anestezije postignuto je dodatnom primjenom 70 % dušikovog oksida (N_2O) plus 30 % kisika. Vrijeme oporavka bilo je bolje s remifentanimom u odnosu na skupine s halotanom (nije značajno).

Primjena totalne intravenske anestezije (TIVA tehnika) – djeca od 6 mjeseci do 16 godina starosti
TIVA tehnika primjene remifentanila u pedijatrijskoj kirurgiji uspoređena je s inhalacijskom anestezijom u tri randomizirana, otvorena ispitivanja. Rezultati su prikazani u donjoj tablici.

Kirurška intervencija	dob (god.), (N)	Stanje / uvjeti ispitivanja (održavanje)	Ekstubacija (min) (srednja vrijednost (SD))
Kirurgija donjeg abdomena/urološkog dijela	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalacijska anestezija: sevofluran (1,0-1,5 MAC) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
ENT-kirurgija	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalacijska anestezija: desfluran (1,3 MAC) + smjesa N ₂ O	9,4 (2,9) nije značajno
Opća ili ENT kirurgija	2-12 (153)	TIVA: propofol (100-200 µg/kg/min) + remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) Inhalacijska anestezija: sevofluran (1,0-1,5 MAC) + smjesa N ₂ O	usporediva vremena ekstubacije (temeljem ograničenih podataka)

U ispitivanju - u donjem dijelu abdomena/urološkoj kirurgiji uspoređujući remifentanil/propofol s remifentanilom/sevofluranom, hipotenzija se javlja znatno češće pod remifentanilom sevofluranom, a bradikardija se javlja znatno češće pod remifentanilom/propofolom. U ispitivanju - u ENT kirurgiji uspoređujući remifentanil/propofol s desfluranom/dušikovim (I) oksidom, značajno je viša srčana frekvencija u ispitanika koji su primali desfluran/dušikov (I) oksid u usporedbi s remifentanilom/propofolom i s početnim vrijednostima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Koncentracije remifentanila u krvi proporcionalne su dozi primijenjenoj kroz preporučeni raspon doza. Za svaki porast od 0,1 µg/kg/min pri i.v. brzini infuzije, koncentracija remifentanila u krvi porast će za 2,5 ng/ml.

Distribucija

Remifentanil se približno 70 % veže na proteine plazme.

Središnji volumen raspodjele je 100 ml/kg, a volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže je 350 ml/kg.

Prijenos lijeka u placentu i u majčino mlijeko

U humanim kliničkim ispitivanjima, prosječne koncentracije remifentanila u majci bile su otprilike dvostruke veće od onih u fetusa. Međutim, u nekim slučajevima, koncentracije u fetusu bile su slične onima u majke. Umbilikalni arteriovenski omjer koncentracija remifentanila iznosio je približno 30 %, što ukazuje na metabolizam remifentanila u novorođenčadi. Tvari koje potječu od remifentanila prelaze u mlijeko štakora u laktaciji.

Biotransformacija

Remifentanil je opioid kojeg metabolizira esteraza i koji je podložan metabolizmu nespecifičnih esteraza krvi i tkiva. Metabolizam remifentanila rezultira stvaranjem u biti neaktivnog metabolita karboksilne kiseline (1/4600 potentan kao i remifentanil). Ispitivanja na čovjeku pokazuju da je sva farmakološka aktivnost povezana s matičnim spojem. Stoga, djelovanje ovog metabolita nema klinički značaj. Poluvrijeme metabolita u zdravih odraslih ljudi iznosi 2 sata. Otprilike 95 % remifentanila kao metabolita karboksilne kiseline nalazi se u mokraći, u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Remifentanil nije supstrat za plazmatsku kolinesterazu.

Eliminacija

Nakon primjene preporučenih doza remifentanila, efektivno biološko poluvrijeme iznosi 3-10 minuta.

Prosječni klirens remifentanila u mladih zdravih odraslih osoba iznosi 40 ml/min/kg.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Klirens remifentanila malo je smanjen (za oko 25 %) u starijih bolesnika (starijih od 65 godina) u odnosu na klirens mladih bolesnika. Farmakodinamička aktivnost remifentanila povećava se sa starosnom dobi. Stariji bolesnici imaju remifentanil EC_{50} za formiranje delta valova na elektroencefalogramu koji je 50 % niži nego u mladih bolesnika; stoga, početnu dozu remifentanila treba u starijih bolesnika smanjiti za 50 %, a zatim pažljivo titrirati prema potrebama pojedinog bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Stanje bubrega ne utječe na brz oporavak od sedacije i analgezije na bazi remifentanila.

Farmakokinetika remifentanila nije se značajno promijenila u bolesnika s različitim stupnjevima bubrežnog oštećenja, čak ni nakon primjene lijeka do 3 dana u uvjetima intenzivne njege.

Klirens metabolita karboksilne kiseline smanjen je u bolesnika s oštećenjem bubrega. U bolesnika na intenzivnoj njezi s umjerenim / teškim oštećenjem bubrega, očekuje se da koncentracija metabolita karboksilne kiseline dosegne približno 250 puta razinu remifentanila u stanju dinamičke ravnoteže. Klinički podaci pokazuju da nakupljanje metabolita ne rezultira klinički značajnim učincima μ -opioida čak ni nakon trodnevne primjene infuzija remifentanila kod tih bolesnika.

Još uvijek nema podataka o sigurnosti i farmakokinetičkoj aktivnosti metabolita nakon infuzije remifentanila dulje od 3 dana.

Nema dokaza da se remifentanil ekstrahira tijekom bubrežne nadomjesne terapije. Tijekom hemodialize ekstrahira se 25-30 % metabolita karboksilne kiseline. U bolesnika s anurijom poluvrijeme metabolita karboksilne kiseline povećava se na 30 sati.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika remifentanila ne mijenja se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre koji čekaju transplantaciju jetre ili tijekom anhepatične faze operacije transplantacije jetre. Bolesnici s teškim oštećenjem jetre mogu biti nešto osjetljiviji na depresivne učinke remifentanila na disanje. Te bolesnike treba pažljivo nadzirati i dozu remifentanila treba titrirati prema potrebi pojedinog bolesnika.

Srčana anestezija

Klirens remifentanila smanjen je u prosjeku za 20 % tijekom hipotermijskog (28° C) kardiopulmonalnog premoštenja. Snižavanje tjelesne temperature smanjuje klirens za 3 %, po jednom stupnju Celzija.

Pedijatrijski bolesnici

Prosječni klirens i volumen raspodjele remifentanila u stanju dinamičke ravnoteže povećan je kod mlade djece i smanjuje se na vrijednosti zdravih odraslih do 17. godine. Poluvrijeme eliminacije remifentanila u novorođenčadi ne razlikuje se značajno od onih u zdravih odraslih osoba. Promjene u analgetskom učinku nakon promjena u brzini infuzije remifentanila trebale bi biti brze i slične onima kod mladih zdravih odraslih osoba. Farmakokinetika metabolita karboksilne kiseline u pedijatrijskih bolesnika u dobi između 2 i 17 godina slična je kao u odraslih uz korekciju razlika u tjelesnoj težini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Remifentanil je uzrokovao produženje trajanja akcijskog potencijala (APD) na Purkinjeovim vlaknima izoliranim iz pasa. Nakon primjene remifentanila, primijećeni su učinci u koncentracijama od 1 mikromola i višim (a veće su od koncentracija u plazmi koje se javljaju u kliničkoj praksi). Nije bilo učinaka pri koncentraciji remifentanila od 0,1 mikromola. Glavni metabolit remifentanil kiselina nije pokazivao učinak na APD do maksimalne ispitivane koncentracije od 10 mikromola.

Akutna toksičnost

Očekivani znakovi intoksikacije μ -opioidima primijećeni su kod neventiliranih miševa, štakora i pasa nakon velikih pojedinačnih bolusnih intravenskih doza remifentanila. U tim ispitivanjima najosjetljivija vrsta, muški štakor, preživjela je, nakon davanja lijeka od 5 mg/kg.

Intrakranijalna krvarenja kod pasa uzrokovana hipoksijom smanjila su se unutar 14 dana nakon prestanka primjene remifentanila.

Kronična toksičnost

Bolusne doze remifentanila davane neventiliranim štakorima i psima rezultirale su respiratornom depresijom u svim doznim skupinama i reverzibilnim intrakranijalnim krvarenjima kod pasa. Naknadna ispitivanja pokazala su da su mikrokrvarenja rezultat hipoksije i da nisu specifična za remifentanil. Mikrokrvarenja u mozgu nisu primijećena u ispitivanjima infuzije na neventiliranim štakorima i psima, jer su ta ispitivanja provedena u dozama koje nisu uzrokovale ozbiljnu respiratornu depresiju.

Iz nekliničkih ispitivanja može se zaključiti da su respiratorna depresija i s njom povezane posljedice najvjerojatniji uzrok potencijalno ozbiljnih štetnih događaja u ljudi.

Intratekalno davanje psima same formulacije glicina (tj. bez remifentanila) izazvalo je uznemirenost, bol i disfunkciju i nekoordinaciju stražnjih udova. Vjeruje se da su ti učinci sekundarni u odnosu na pomoćnu tvar glicin. Zbog boljih puferskih svojstava krvi, bržeg razrjeđivanja i niske koncentracije glicina u formulaciji Remifentanila hameln, ovaj nalaz nema klinički značaj za intravensku primjenu Remifentanila hameln.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

Ispitivanja o placentalnom prijenosu lijeka na štakorima i kunićima pokazala su da su mladunci izloženi remifentanilu i / ili njegovim metabolitima tijekom rasta i razvoja. Tvari koje potječu od remifentanila prenose se u mlijeko štakora u laktaciji.

Pokazano je da remifentanil smanjuje plodnost u mužjaka štakora nakon i.v. primjene 0,5 mg/kg dnevno najmanje 70 dana, što je približno 0,2 puta više od ljudske intravenske infuzije doze indukcije od 1 mikrograma/kg uz dozu održavanja od 2 mikrograma/kg prema mg/m^2 tjelesne površine za kirurški zahvat koji traje 3 sata ili 40 puta više od pojedinačne bolus doze od 2 mikrograma/kg, prema mg/m^2 tjelesne površine.

Na plodnost ženki štakora nisu utjecale i.v. doze do 1 mg/kg, što je 0,4 puta ljudske intravenske infuzije doze indukcije od 1 mikrograma/kg uz dozu održavanja od 2 mikrograma/kg/min prema mg/m^2 tjelesne površine za kirurški zahvat koji traje 3 sata ili približno 80 puta više od pojedinačne bolus doze od 2 mikrograma/kg, prema mg/m^2 tjelesne površine, ako se daje najmanje 15 dana prije parenja.

Nisu primijećeni teratogeni učinci kod remifentanila u dozama do 5 mg/kg kod štakora i 0,8 mg/kg kod kunića. Intravensko (i.v.) davanje remifentanila štakorima tijekom kasne gestacije i laktacije u dozama do 5 mg/kg nije imalo značajnog utjecaja na preživljavanje, razvoj ili reproduktivne funkcije generacije F1.

Genotoksičnost

Remifentanil nije dao pozitivne nalaze u nizu testova genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo*, osim u ispitivanju *in vitro* mišjeg limfoma tk, koji je dao pozitivan rezultat s metaboličkom aktivacijom. Budući da se rezultati mišjeg limfoma nisu mogli potvrditi daljnjim testovima *in vitro* i *in vivo*, ne smatra se da liječenje remifentanilom predstavlja genotoksičnu opasnost za bolesnike.

Karcinogenost

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja karcinogenosti remifentanila na životinjama.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

glicin

kloridna kiselina (za pH-podešavanje)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Remifentanil hameln ne smije se miješati s Ringer laktat otopinom za injekciju ili Ringerovim laktatom i glukozom 50 mg/ml (5 %) otopinom za injekciju.

Remifentanil hameln ne smije se miješati s propofolom u istoj intravenskoj otopini. Za kompatibilnost kada se lijek daje u kateter s tekućom i.v. infuzijom, pogledajte dio 6.6.

Ne preporučuje se davanje Remifentanil hameln u istu intravensku liniju s krvi/serumom/plazmom budući da nespecifične esterase u krvnim derivatima mogu prouzročiti hidrolizu remifentanila na njegove neaktivne metabolite.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja:

Kemijska i fizička stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 24 sata na 25°C i od 2-8° C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah, osim ako metoda otvaranja / rekonstitucije/ razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobne kontaminacije. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije/razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Remifentanil hameln 1 mg: bezbojna bočica (staklo vrste I) od 4 ml s bromobutilnim gumenim čepom i kapicom

Remifentanil hameln 2 mg: bezbojna bočica (staklo vrste I) od 6 ml s bromobutilnim gumenim čepom i kapicom

Remifentanil hameln 5 mg: bezbojna bočica (staklo vrste I) od 10 ml s bromobutilnim gumenim čepom i kapicom

Veličina pakiranja: 5 bočica u pakiranju

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija:

Remifentanil hameln treba pripremiti za intravensku primjenu dodavanjem odgovarajućeg volumena (kako je navedeno u donjoj tablici) jednog od dolje navedenih otapala kako bi se dobila rekonstituirana otopina s koncentracijom od približno 1 mg/ml.

Pakiranja	Volumen otapala koje treba dodati	Koncentracija razrjeđene otopine
Remifentanil hameln 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil hameln 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil hameln 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Protresite sve dok se ne otopi u cijelosti. Rekonstituirana otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Daljnje razrjeđivanje:

Nakon rekonstitucije, Remifentanil hameln ne smije se koristiti bez daljnjeg razrjeđivanja do koncentracija od 20 do 250 µg/ml s jednom od dolje navedenih otopina za injekcije (50 µg/ml je preporučeno razrjeđenje za odrasle i 20 do 25 µg/ml za pedijatrijske bolesnike u dobi od 1 godine i starije).

Za anesteziju vođenu ciljnom koncentracijom lijeka (TCI tehnika) preporučeno razrjeđenje Remifentanila hameln iznosi 20 do 50 µg/ml.

Razrjeđivanje ovisi o tehničkim mogućnostima uređaja za infuziju i predviđenim zahtjevima bolesnika.

Za razrjeđivanje se može koristiti jedna od sljedećih otopina:

- Voda za injekcije
- Glukoza 50 mg/ml (5 %) otopina za injekcije
- Glukoza 50 mg/ml (5 %) otopina za injekcije i Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) otopina za injekcije
- Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) otopina za injekcije
- Natrijev klorid 4,5 mg/ml (0,45 %) otopina za injekcije

Dozvoljeno je koristiti i sljedeće intravenske tekućine ako se daju u kateter s tekućom i.v. infuzijom:

- Ringerov laktat otopina za injekciju
- Ringerov laktat i glukoza 50 mg/ml (5 %-tna) otopina za injekciju

Remifentanil hameln je kompatibilan s propofolom ako se primjenjuje u kateter s tekućom i.v. infuzijom.

Ne smiju se koristiti nikakve druge otopine za razrjeđivanje.

Otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica prije primjene. Otopina se smije koristiti samo ako je bistra i bez čestica.

Idealno je da se intravenske infuzije Remifentanil hameln pripremaju u vrijeme primjene lijeka (vidjeti dio 6.3).

Sadržaj bočice namijenjen je samo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7 NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Njemačka

8 BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Remifentanil hameln 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-540373075
Remifentanil hameln 2 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-807265613
Remifentanil hameln 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-013761777

9 DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04.02.2022.
Datum obnove odobrenja: /

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

9. 5. 2022.