CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remifentanil Torrex, 2 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka zawiera 2 mg remifentanylu w postaci remifentanylu chlorowodorku.

Każdy 1 ml Remifentanil Torrex, 2 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, po odtworzeniu zawiera 1 mg remifentanylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Biały, prawie biały lub żółtawy zbity proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Remifentanyl jest wskazany jako analgetyk do stosowania podczas wprowadzania i (lub) podtrzymywania znieczulenia ogólnego.
Remifentanyl jest wskazany do zapewniania znieczulenia pacjentom w wieku 18 lat i więcej, mechanicznie wentylowanym na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Remifentanyl w ciągłym wlewie należy podawać wyłącznie za pomocą wykalibrowanej pompy infuzyjnej do rurki zestawu do wlewów o dużym przepływie lub do cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania wyłącznie tego leku. Cewnik ten należy podłączyć bezpośrednio do lub blisko kaniuli dożylnej w celu zminimalizowania potencjalnej przestrzeni martwej (patrz punkt 6.6 w celu uzyskania dalszych informacji, włącznie z tabelami zawierającymi przykłady szybkości wlewu w zależności od masy ciała, w celu ułatwienia stopniowego dostosowywania dawki remifentanylu u pacjentów wymagających podawania leków anestetycznych).
Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia zatkania lub odłączenia cewnika, a po zakończeniu wlewu należy zwrócić również uwagę na odpowiednie przepłukanie cewnika w celu usunięcia zalegającego remifentanylu (patrz punkt 4.4). Po zakończeniu stosowania leku należy odłączyć zestaw do infuzji, aby uniknąć przypadkowego podania leku.

Remifentanyl może być podawany w drodze wlewu sterowanego stężeniem docelowym (TCI) przy użyciu zatwierdzonego urządzenia infuzyjnego zawierającego model farmakokinetyczny Minto z takimi współzmiennymi, jak wiek i beztłuszczowa masa ciała (LBM).

Remifentanyl jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego i nie wolno go stosować we wstrzyknięciach zewnątrzoponowych i dooponowych (patrz punkt 4.3).

Rozcieńczenie
Remifentanyl nie może być podawany bez dalszego rozcieńczenia po odtworzeniu liofilizatu. Patrz punkt 6.3 odnośnie warunków przechowywania oraz punkt 6.6 odnośnie zalecanych rozcieńczalników oraz instrukcji odtwarzania i rozcieńczania produktu przed podaniem.

4.2.1. Znieczulenie ogólne

Podawanie remifentanylu musi być zindywidualizowane w zależności od reakcji klinicznej pacjenta.

4.2.1.1. Dorośli

Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie

Tabela 1: Wytyczne dotyczące dawkowania dla dorosłych

	WSTRZYKNIĘCIE BOLUSOWE REMIFENTANYLU (µg/kg)	**WLEW CIĄGŁY REMIFENTANYLU (µg/kg/min)**	
		Szybkość początkowa	**Zakres**
	Wprowadzenie do znieczulenia		
	1 (podawane w ciągu nie mniej niż 30 sekund)	0,5 do 1	-
Anestetyki stosowane jednocześnie	**Podtrzymywanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych**		
• 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 jako pojedyncze wstrzyknięcie podczas wprowadzania do znieczulenia, powinno ono trwać nie krócej niż 30 sekund.
W dawkach zalecanych powyżej remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka usypiającego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać według powyższych zaleceń, aby uniknąć działania hemodynamicznego (niedociśnienie i bradykardia) remifentanylu.
Brak danych dotyczących zaleceń odnośnie jednoczesnego stosowania środków usypiających innych niż wymienione w tabeli powyżej.

Wprowadzenie do znieczulenia
Remifentanyl podczas wprowadzania do znieczulenia należy podawać wraz ze środkiem usypiającym, takim jak propofol, tiopental czy izofluran. Podawanie remifentanylu po środku usypiającym zmniejsza częstość występowania sztywności mięśniowej. Remifentanyl może być podawany we wlewie z szybkością 0,5 do 1 µg/kg/min wraz z początkowym pojedynczym wstrzyknięciem 1 µg/kg, 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 wentylowanych
Po intubacji dotchawiczej szybkość wlewu remifentanylu należy zmniejszyć, w zależności od metody znieczulenia, według wskazań w tabeli powyżej. Ze względu na szybkie rozpoczęcie działania i krótki okres działania remifentanylu, aby uzyskać pożądaną reakcję receptora μ-opioidowego, 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 pojedynczym wstrzyknięciu co 2 do 5 minut.

Znieczulenie u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową z zabezpieczeniem dróg oddechowych (np. maska do znieczulenia wziewnego)
W czasie znieczulenia z zachowaniem własnej czynności oddechowej pacjenta z zabezpieczeniem dróg oddechowych może wystąpić zahamowanie czynności oddechowej. Należy więc zwrócić uwagę na czynność oddechową ewentualnie skojarzoną ze sztywnością mięśni. Należy zwrócić szczególną uwagę na dostosowanie dawki do zapotrzebowania pacjenta oraz na ewentualną konieczność wspomagania oddechu. Należy zagwarantować dostępność odpowiednich urządzeń do monitorowania pacjentów, którym podaje się remifentanyl. Ważne jest, aby dostępne urządzenia dawały możliwość odpowiedniego działania przy wszystkich stopniach depresji oddechowej (musi być dostępny sprzęt intubacyjny) i (lub) usztywnienia mięśni (bardziej szczegółowe informacje - patrz pkt. 4.4).
Zalecana dawka początkowa do dodatkowego znieczulenia u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową wynosi 0,04 μg/kg/min; można ją dostosować w zależności od pożądanego efektu. W badaniach klinicznych przebadano zastosowanie szybkości wlewu w zakresie od 0,025 do 0,1 μg/kg/min.
Nie zaleca się podawania leku w pojedynczym wstrzyknięciu bolusowym u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową.
Nie należy stosować remifentanylu do znieczulenia z zachowaniem świadomości lub u pacjentów, których czynność oddechowa nie jest wspomagana podczas zabiegu.

Leczenie skojarzone
Remifentanyl umożliwia zastosowanie mniejszej ilości lub niższych dawek wziewnych środków anestetycznych, leków usypiających 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 podawano je równocześnie z remifentanylem.

Wskazówki dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia 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.
W sytuacji, gdy przed zakończeniem zabiegu chirurgicznego zastosowanie leku przeciwbólowego o długim czasie działania nie dało odpowiedniego efektu terapeutycznego, w bezpośrednim okresie pooperacyjnym może zaistnieć konieczność kontynuowania podawania remifentanylu w celu podtrzymania analgezji aż do uzyskania najlepszego wyniku działania leku przeciwbólowego o długim czasie działania.
Jeśli konieczne jest podawanie remifentanylu po zabiegu operacyjnym, należy stosować go jedynie w oddziale intensywnej opieki medycznej w celu możliwości monitorowania i podtrzymywania czynności oddechowej i sercowo-naczyniowej pacjenta pod ścisłą opieką wyspecjalizowanego personelu medycznego, zdolnego do rozpoznania i odpowiedniego postępowania w przypadku działania silnych opioidów na czynność oddechową.
Dodatkowo zaleca się monitorowanie pacjenta po zabiegu operacyjnym pod kątem stopnia bólu, niedociśnienia i bradykardii.

Dodatkowe informacje dotyczące podawania remifentanylu pacjentom mechanicznie wentylowanym na oddziałach intensywnej opieki medycznej znajdują się w punkcie 4.2.3.

U samodzielnie oddychających pacjentów początkową prędkość infuzji remifentanylu można zmniejszyć początkowo do 0,1 μg/kg/min, a następnie zwiększać lub zmniejszać co 5 minut o 0,025 μg/kg/min, aby zrównoważyć zakres analgezji ze stopniem depresji oddechowej.

Nie zaleca się stosowania dawek bolusowych w celu zniesienia czucia bólu w okresie pooperacyjnym u pacjentów oddychających spontanicznie.

Podawanie leku w systemie docelowej kontrolowanej infuzji (TCI)

Wprowadzenie i podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych
U dorosłych pacjentów wentylowanych, podczas wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia docelową kontrolowaną infuzję (TCI) remifentanylu należy stosować w skojarzeniu z dożylnym lub wziewnym środkiem usypiającym (patrz powyższa tabela dot. podawania w infuzji kontrolowanej ręcznie).
W skojarzeniu z tymi środkami odpowiedni efekt przeciwbólowy do wprowadzenia do znieczulenia i zabiegu operacyjnego można na ogół uzyskać przy docelowych stężeniach remifentanylu we krwi wahających się od 3 do 8 ng/ml. Dawkę remifentanylu należy dostosować w zależności od indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta. W przypadku zabiegów chirurgicznych związanych z wyjątkowo silnym bólem konieczne może być zastosowanie docelowych stężeń leku we krwi w wysokości 15 ng/ml.
W dawkach zalecanych powyżej remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka usypiającego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać według zaleceń, aby uniknąć zwiększenia działania remifentanylu na hemodynamikę (niedociśnienie i bradykardia) (patrz tabela 1 powyżej dotycząca podawania w infuzji kontrolowanej ręcznie).

W poniższej tabeli podano stężenia remifentanylu we krwi uzyskane w systemie docelowej kontrolowanej infuzji, odpowiadające różnym szybkościom wlewu w infuzji kontrolowanej ręcznie, w stanie stacjonarnym:

Tabela 2: Stężenia remifentanylu we krwi (podane w nanogramach / ml) oszacowane za pomocą modelu farmakokinetycznego Minto (1997) dla 40-letniego mężczyzny o masie ciała 70 kg i wzroście 170 cm oraz odpowiadające im szybkości wlewów w infuzji kontrolowanej ręcznie (podane w mikrogramach/kg mc./min) w stanie stacjonarnym

Szybkość wlewu remifentanylu (mikrogram/kg /min)	**Stężenie remifentanylu (nanogram/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

Brak wystarczających danych, by sformułować zalecenia dotyczące stosowania TCI w znieczuleniu u pacjentów spontanicznie wentylowanych.

Wskazówki dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym
Pod koniec zabiegu chirurgicznego, po zakończeniu wlewu TCI lub zmniejszeniu stężenia docelowego, powinien nastąpić powrót spontanicznej czynności oddechowej przy stężeniach remifentanylu z zakresu 1-2 ng/ml. Podobnie jak w przypadku infuzji kontrolowanej ręcznie, działanie przeciwbólowe uzyskane za pomocą długo działających leków analgetycznych należy uzyskać przed zakończeniem zabiegu chirurgicznego (patrz także *Wskazówki dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym* w punkcie powyżej dla *Infuzji kontrolowanej ręcznie).*

Z uwagi na brak wystarczających danych nie zaleca się podawania remifentanylu w systemie TCI w leczeniu bólu pooperacyjnego.

4.2.1.2. Dzieci (w wieku 1-12 lat)

Jednoczesne podawanie remifentanylu ze środkami do wprowadzania znieczulenia nie zostało zbadane. Nie zaleca się stosowania remifentanylu w celu wprowadzania do znieczulenia w systemie TCI u pacjentów w wieku 1-12 lat z uwagi na brak danych dla tej populacji pacjentów.

Podtrzymanie znieczulenia
W celu podtrzymania znieczulenia zaleca się następujące dawki remifentanylu (patrz tabela 3):

Tabela 3: Wytyczne dotyczące dawkowania u dzieci (w wieku 1-12 lat)

JEDNOCZEŚNIE STOSOWANY ANESTETYK*	POJEDYNCZE WSTRZYKNIĘCIE REMIFENTANYLU (µg/kg)	CIĄGŁY WLEW REMIFENTANYLU (µg/kg/min)	
		Dawka początkowa	Zakres
Halotan (dawka początkowa 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 – 1,3
Sewofluran (dawka początkowa 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 – 0,9
Izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 – 0,9

* w mieszaninie podtlenku azotu z tlenem w stosunku 2:1

Jeśli remifentanyl jest podawany 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 samego podtlenku azotu (70%) z remifentanylem szybkość wlewu do podtrzymania znieczulenia powinna wynosić od 0,4 do 3 µg/kg/min. Dane uzyskane od pacjentów dorosłych wskazują, że szybkość 0,4 µg/kg/min może być odpowiednią dawką początkową, brak jest jednak specjalnych badań w tym zakresie.

Należy monitorować stan dziecka i dostosowywać wielkość dawki do głębokości znieczulenia wymaganego dla danej procedury chirurgicznej.

Leczenie skojarzone
W zalecanych powyżej dawkach remifentanyl istotnie zmniejsza ilość środków usypiających wymaganych dla podtrzymania znieczulenia ogólnego. Aby uniknąć, zwiększenia działania remifentanylu na hemodynamikę (niedociśnienie i bradykardia) izofluran, halotan i sewofluran należy podawać w zalecanych dawkach opisanych wyżej. 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 punkt powyżej: *Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie, Leczenie skojarzone).*

Wskazówki dotyczące leczenia pacjenta w bezpośrednim okresie pooperacyjnym / Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania remifentanylu
Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu, po upływie 5-10 minut od zakończenia wlewu resztkowe działanie nie będzie występowało. U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, środki przeciwbólowe należy podać przed odstawieniem remifentanylu. Należy uwzględnić czas niezbędny do wystąpienia efektu terapeutycznego długo działającego leku analgetycznego. Wybór leku(ów) przeciwbólowego (ych), wysokość dawki i czas podania leku powinny być wcześniej zaplanowane i indywidualnie dostosowane do rodzaju zabiegu chirurgicznego i zakresu przewidywanej opieki pooperacyjnej (patrz punkt 4.4)

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

Farmakokinetyka remifentanylu u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 1 roku) jest podobna do obserwowanej u dorosłych, po przyjęciu poprawki na różnicę w masie ciała. Jednakże z powodu braku wystarczających danych klinicznych podawanie remifentanylu nie jest zalecane dla tej grupy wiekowej.

4.2.1.4. Specjalne grupy pacjentów

Zalecenia dotyczące dawkowania w szczególnych grupach pacjentów (u osób w podeszłym wieku i pacjentów otyłych, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, pacjentów poddanych zabiegom neurochirurgicznym oraz pacjentom z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA) podano niżej w punkcie 4.2.4.

4.2.2. Kardiochirurgia

Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie
Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, patrz tabela 4 poniżej:

Tabela 4: Wskazówki dotyczące dawkowania w kardioanestezji:

WSKAZANIE	WSTRZYK-NIĘCIE BOLUSOWE REMIFENTANYLU (µg/kg)	WLEW CIĄGŁY REMIFENTANYLU (µg/kg/min)	
		Prędkość początkowa	Zakres
Wprowadzenie do znieczulenia	Nie zalecane	1	_
Podtrzymywanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych			
• Izofluran (dawka początkowa 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
• Propofol (dawka początkowa 50 µg/kg mc./min)	0,5 to 1	1	0,01 to 4,3
Kontynuacja analgezji w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, przed rozintubowaniem	Niezalecane	1	0 do 1

Wprowadzenie do znieczulenia
Po podaniu leku usypiającego, w celu uzyskaniu u pacjenta stanu zniesienia świadomości, należy rozpocząć podawanie remifentanylu z początkową szybkością 1 µg/kg/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 kardiologicznych z grupy wysokiego ryzyka, jak na przykład u pacjentów poddanych operacjom zastawek lub pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory, nie zaleca się przekraczania w pojedynczym wstrzyknięciu dawki 0,5 µg/kg.

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

Leczenie skojarzone
W dawkach zalecanych powyżej remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka usypiającego, koniecznego do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać według powyższych zaleceń, aby uniknąć działania remifentanylu na hemodynamikę (niedociśnienie i bradykardia) . Ze względu na brak danych nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania z zastosowaniem remifentanylu oraz innych środków usypiających niż wymienione powyżej (patrz punkt wyżej *Podawanie leku w infuzji kontrolowanej ręcznie, Leczenie skojarzone*).

Wskazówki dotyczące podawania leku w okresie pooperacyjnym
Kontynuacja znieczulenia remifentanylem w okresie pooperacyjnym przed rozintubowaniem 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 dostosowana do potrzeb pacjenta (dalsze informacje o postępowaniu z pacjentami wymagającymi intensywnej opieki znajdują się poniżej w punkcie 4.2.3).

Wprowadzenie alternatywnego leczenia przeciwbólowego przed zakończeniem podawania remifentanylu
Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu, po upływie 5-10 minut od zakończenia wlewu nie będzie występowało resztkowe działanie opioidowe. Odpowiednio wcześniej przed zakończeniem podawania remifentanylu pacjentom należy podać alternatywne analgetyki i środki wywołujące sedację, uwzględniając czas niezbędny do wystąpienia efektu terapeutycznego. Z tego względu zaleca się, by wybór leku(ów) przeciwbólowego(wych), wysokość dawki i czas podania leku powinny były wcześniej zaplanowane, przed odłączeniem pacjenta od respiratora.

Wskazówki dotyczące zakończenia podawania remifentanylu
Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu u pacjentów chorych na serce 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 najmniej 10-cio minutowych aż do zakończenia wlewu. Nie należy zwiększać szybkości wlewu remifentanylu 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 muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Podawanie w systemie docelowej kontrolowanej infuzji

Wprowadzenie i podtrzymanie znieczulenia
U dorosłych pacjentów wentylowanych, podczas wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia docelową kontrolowaną infuzję (TCI) remifentanylu należy stosować w skojarzeniu z dożylnym lub wziewnym środkiem usypiającym (patrz tabela 4 *Wskazówki dotyczące dawkowania w kardioanestezji w punkcie 4.2.2*). W skojarzeniu z tymi środkami odpowiedni efekt przeciwbólowy do wprowadzenia do znieczulenia i kardiologicznego zabiegu operacyjnego można na ogół uzyskać przy docelowych stężeniach remifentanylu we krwi z górnej granicy zakresu, stosowanych w ogólnych zabiegach chirurgicznych. Po dostosowaniu dawki remifentanylu w zależności od reakcji klinicznej pacjenta, w badaniach klinicznych stosowano stężenia leku we krwi wynoszące nawet 20 ng/ml.
W dawkach zalecanych powyżej remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka usypiającego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać według powyższych zaleceń, aby uniknąć zwiększenia działania remifentanylu na hemodynamikę (niedociśnienie i bradykardia) (patrz tabela 4 *Wskazówki dotyczące dawkowania w kardioanestezji* wyżej). Informacje o stężeniu remifentanylu

we krwi, uzyskanych po podaniu infuzji kontrolowanej ręcznie, patrz tabela 2 *Stężenia remifentanylu we krwi (w ng / ml) oszacowane za pomocą modelu farmakokinetycznego Minto (1997)* w punkcie 4.2.1.1.).

Wskazówki dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym
Pod koniec zabiegu chirurgicznego, po zakończeniu wlewu TCI lub zmniejszeniu stężenia docelowego, powinien nastąpić powrót spontanicznej czynności oddechowej przy stężeniach remifentanylu z zakresu 1-2 ng/ml. Podobnie jak w przypadku infuzji kontrolowanej ręcznie, działanie przeciwbólowe uzyskane za pomocą długo działających leków analgetycznych należy uzyskać przed zakończeniem zabiegu chirurgicznego (patrz także *Wskazówki dotyczące przerwania podawania remifentanylu* w punkcie 4.2.1.1.*)*.

Z uwagi na brak wystarczających danych nie zaleca się podawania remifentanylu w systemie TCI w leczeniu bólu pooperacyjnego.

4.2.3. Intensywna opieka medyczna

4.2.3.1. Dorośli

Remifentanyl może być używany jako lek przeciwbólowy pacjentom mechanicznie wentylowanym w oddziale intensywnej terapii. W razie potrzeby należy dodatkowo zastosować leki sedatywne.

W kontrolowanych próbach klinicznych prowadzonych u pacjentów w oddziałach intensywnej terapii badano działanie remifentanylu podawanego przez okres do trzech dób. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności remifentanylu podczas dłużej trwającego leczenia. Z tego względu nie zaleca się stosowania remifentanylu przez okres dłuższy niż trzy doby.

Z uwagi na brak danych nie zaleca się stosowania systemu TCI w leczeniu pacjentów w ramach intensywnej terapii.

U dorosłych zaleca się rozpoczynanie wlewu remifentanylu z szybkością 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) do 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Szybkość wlewu powinna być zwiększana każdorazowo o 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) do uzyskania pożądanego poziomu sedacji i zniesienia czucia bólu. Modyfikacji dawki w celu dostosowania 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/min (12 µg/kg/h) i poziom sedacji nie jest satysfakcjonujący, zalecane jest rozpoczęcie podawania odpowiedniego leku sedatywnego (patrz niżej). Dawka środka sedatywnego powinna być dostosowana do pożądanego poziomu sedacji. Szybkość wlewu remifentanylu może być ponownie zwiększana o 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h), jeżeli niezbędne jest dodatkowe zniesienie czucia bólu.
W poniższej tabeli podano początkową szybkość wlewu i typowe zakresy dawek zapewniające znieczulenie i sedację u poszczególnych pacjentów:

Tabela 5: Wskazówki dotyczące dawkowania remifentanylu w oddziałach intensywnej opieki medycznej

WLEW CIĄGŁY REMIFENTANYLU µg/kg/min (µg/kg/h)	
Szybkość początkowa	**Zakres**
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,38) do 0,74 (44,4)

W warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej nie zaleca się podawania remifentanylu w pojedynczym wstrzyknięciu.

Stosowanie remifentanylu zmniejsza wielkość potrzebnych dawek podawanych jednocześnie środków sedatywnych. Poniższa tabela przedstawia typowe początkowe dawki środków sedatywnych stosowanych jednocześnie z remifentanylem.

Tabela 6: Zalecane dawkowanie początkowe leków sedatywnych, w razie potrzeby

Lek sedatywny	**Bolus (mg/kg)**	**Szybkość wlewu (mg/kg/h)**
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 bolesnych zabiegów Zwiększenie szybkości wlewu remifentanylu może być potrzebne 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 utrzymywanie szybkości wlewu wynoszącej co najmniej 0,1 μg/kg/min (6 μg/kg/h) 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 bólowej średnia szybkość wlewu w celu osiągnięcia dodatkowego znieczulenia wynosi 0,25 μg/kg/min (15 μg/kg/h), maksymalnie 0,74 μg/kg/min (44,4 μg/kg/h).

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 działanie resztkowe, niezależnie od czasu trwania wlewu. Po podaniu remifentanylu należy uwzględnić ryzyko rozwoju tolerancji i przeczulicy bólowej. Z tego względu odpowiednio wcześniej przed zakończeniem podawania remifentanylu, należy podać pacjentom alternatywne środki znieczulające i sedatywne, uwzględniając czas niezbędny do wystąpienia efektu terapeutycznego tych leków. Ma to także na celu zapobieżenie przeczulicy bólowej i jednoczesnym zmianom hemodynamicznym. Dlatego zaleca się, by wybór leku(ów) przeciwbólowego(wych), wysokość dawki i czas podania leku były wcześniej zaplanowane, przed zakończeniem wlewu remifentanylu. Długo działające leki analgetyczne bądź analgetyki dożylne lub miejscowe, których podawanie może być kontrolowane przez personel medyczny lub samego pacjenta są alternatywnymi lekami znieczulającymi, a ich staranny dobór powinien uwzględniać potrzeby pacjenta.
Długotrwałe podawanie agonistów receptorów μ-opioidowych może spowodować rozwój tolerancji.

Wskazówki dotyczące rozintubowania pacjenta i zakończenia wlewu remifentanylu
W celu zapewnienia płynnego wyjścia z postępowania opartego na stosowaniu remifentanylu zaleca się stopniowe zmniejszanie szybkości wlewu do 0,1 μg/kg/min (6 μg/kg/h) 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.

4.2.3.2. Dzieci w oddziale intensywnej opieki medycznej

Nie zaleca się stosowania remifentanylu u dzieci w oddziałach intensywnej terapii z uwagi na brak dostępnych danych dla tej populacji pacjentów.

4.2.3.3. Pacjenci z niewydolnością nerek w oddziale intensywnej opieki medycznej

Brak konieczności dostosowania dawek zalecanych wyżej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów otrzymujących terapię nerkozastępczą, jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens metabolitu, kwasu karboksylowego, jest zmniejszony (patrz punkt 5.2).

4.2.4. Specjalne grupy pacjentów

4.2.4.1. Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia)

Znieczulenie ogólne
Należy zachować ostrożność podając remifentanyl w tej grupie pacjentów.
Początkowa dawka remifentanylu podawana pacjentom w wieku powyżej 65 lat powinna stanowić połowę dawki zalecanej u dorosłych. Następnie dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, ponieważ w tej populacji pacjentów obserwowano wzrost wrażliwości na farmakodynamiczne działania remifentanylu. Dostosowanie dawki odnosi się do wszystkich etapów znieczulenia, zarówno fazy indukcji, podtrzymania znieczulenia, jak i leczenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

Z uwagi na wzrost wrażliwości pacjentów w podeszłym wieku na remifentanyl, podając lek w systemie TCI w tej grupie pacjentów, początkowe stężenie docelowe powinno wynosić 1,5 do 4 ng/ml, a następnie powinno być dostosowane w zależności od indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta.

Znieczulenie podczas zabiegów kardiochirurgicznych
Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej (patrz punkt 4.2.2.).

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

4.2.4.2. Pacjenci z otyłością

W przypadku infuzji kontrolowanej ręcznie zaleca się, by u pacjentów z otyłością 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 aktualną masą ciała pacjenta. Podczas obliczania beztłuszczowej masy ciała (LBM) wykorzystywanej w modelu Minto, wartość LBM jest często zaniżona u kobiet ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) powyżej 35 kg/m^2 oraz u mężczyzn ze wskaźnikiem masy ciała powyżej 40 kg/m^2. Aby uniknąć podania zbyt małej dawki leku u tych pacjentów dawkę remifentanylu podawanego w systemie TCI należy uważnie dostosować w zależności od indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta.

4.2.4.3. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów w warunkach intensywnej opieki medycznej; jednak u pacjentów tych klirens metabolitu, kwasu karboksylowego, jest zmniejszony.

4.2.4.4. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

4.2.4.5. Pacjenci poddani operacjom neurochirurgicznym

Ograniczone doświadczenie kliniczne z pacjentami poddanymi operacjom neurochirurgicznym wskazuje, że nie ma konieczności formułowania specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

4.2.4.6. Pacjenci z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA

Znieczulenie ogólne
Ponieważ działanie hemodynamiczne silnych opioidów może być nasilone u pacjentów z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA, należy zachować ostrożność podczas podawania remifentanylu w tej grupie chorych, zmniejszając dawkę początkową, a następnie dostosowując szybkość wlewu do indywidualnej reakcji pacjenta.
Z powodu braku wystarczających danych, nie ma zaleceń do stosowania u dzieci.
W systemie TCI, u pacjentów z III lub IV grupy ryzyka wg ASA, początkowe stężenie docelowe powinno wynosić 1,5 do 4 ng/ml, a następnie powinno być dostosowane w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

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

4.2.5. Wskazówki dotyczące szybkości wlewu remifentanylu podawanego w infuzji kontrolowanej ręcznie

Tabela 7: Szybkość wlewu remifentanylu (ml/kg mc./h)

Szybkość wlewu	**Szybkość wlewu (ml/kg/h) dla roztworów o stężeniach**			
(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	Niezalecane
0,025	0,075	0,06	0,03	Niezalecane
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: Szybkość wlewu remifentanylu (ml/h) dla roztworu o stężeniu 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: Szybkość wlewu remifentanylu (ml/h) dla roztworu o stężeniu 25 µg/ml

Szybkość wlewu (µg/kg mc./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: Szybkość wlewu remifentanylu (ml/h) dla roztworu o stężeniu 50 µg/ml

Szybkość wlewu (µg/kg mc./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: Szybkość wlewu remifentanylu (ml/h) dla roztworu o stężeniu 250 µg/ml

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

Produkt leczniczy Remifentanil Torrex zawiera glicynę, dlatego jest on przeciwwskazany do stosowania zewnątrzoponowego i dooponowego (patrz punkt 5.3).
Produkt leczniczy Remifentanil Torrex jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na remifentanyl, inne pochodne fentanylu lub jakikolwiek składnik produktu leczniczego.
Przeciwwskazane jest stosowanie remifentanylu jako jedynego środka do wprowadzania do znieczulenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Remifentanyl może być stosowany jedynie na oddziałach w pełni wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie oddychania i krążenia u pacjenta oraz podawany tylko przez osoby doświadczone w stosowaniu leków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu niepożądanych działań silnych opioidów, w tym prowadzeniu resuscytacji oddechowej i krążeniowej. Doświadczenie tych osób powinno obejmować zapewnianie drożności dróg oddechowych oraz wentylacji wspomaganej.
Ponieważ nie przeprowadzono badań z zastosowaniem remifentanylu przez dłużej niż trzy doby u pacjentów mechanicznie wentylowanych, w oddziałach intensywnej opieki medycznej, brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku przez dłuższy czas u tych pacjentów. Dlatego dłuższe stosowanie leku u pacjentów w oddziałach intensywnej opieki medycznej nie jest zalecane.

<u>Szybkie zakończenie działania leku</u>
Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu, po upływie 5-10 minut od zakończenia wlewu działanie znieczulające może zakończyć się i nie będzie występowało działanie resztkowe. Podczas podawania remifentanylu należy uwzględnić ryzyko rozwoju tolerancji i przeczulicy bólowej. Z tego względu odpowiednio wcześniej przed zakończeniem podawania remifentanylu, pacjentom należy podać alternatywne środki znieczulające i sedatywne, uwzględniając czas niezbędny do wystąpienia efektu terapeutycznego tych leków. Ma to także na celu zapobieżenie przeczulicy bólowej i jednoczesnym zmianom hemodynamicznym.
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 inne leki opioidowe są podawane jako część postępowania w okresie zmiany na alternatywne leki przeciwbólowe, korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego w okresie pooperacyjnym muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

<u>Zaprzestanie podawania</u>

Po nagłym odstawieniu remifentanylu rzadko występowały objawy odstawienne takie jak tachykardia, nadciśnienie i pobudzenie, szczególnie po przedłużonym okresie podawania, dłuższym niż 3 doby. Jeśli wystąpią takie objawy, korzystne jest ponowne podanie i stopniowe zmniejszanie dawki. Stosowanie produktu leczniczego Remifentanil Torrex u pacjentów wentylowanych mechanicznie w oddziałach intensywnej opieki medycznej przez okres dłuższy niż 3 doby nie jest zalecane.

Sztywność mięśni – zapobieganie i leczenie
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 remifentanyl, w zależności od stanu klinicznego pacjenta należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące, włączając wspomaganie oddychania.
Nadmierna sztywność mięśniowa występująca podczas wprowadzania do znieczulenia powinna być leczona poprzez podanie środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) dodatkowe środki usypiające. 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. Można również zastosować antagonistę receptorów μ-opioidowych, który może jednak usunąć lub osłabić przeciwbólowe działanie remifentanylu.

Depresja oddechowa – zapobieganie i leczenie
Podobnie jak w przypadku wszystkich silnych opioidów, silnemu działaniu przeciwbólowemu remifentanylu towarzyszy znaczny hamujący wpływ na ośrodek oddechowy. Z tego względu, remifentanyl powinien być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i leczenie zahamowania ośrodka oddechowego u pacjenta. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Mogą oni być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani, a dawka produktu remifentanylu dostosowywana do indywidualnych potrzeb pacjenta.

W razie wystąpienia zahamowania ośrodka oddechowego należy zastosować odpowiednie postępowanie, m.in. spowolnienie wlewu remifentanylu o 50% lub tymczasowe przerwanie wlewu. W przeciwieństwie do innych pochodnych fentanylu, nie wykazano, by remifentanyl powodował występowanie nawrotowego zahamowania ośrodka oddechowego, nawet po długotrwałym podawaniu. Niemniej, przy obecności czynników komplikujących (np. przypadkowe podanie dawek bolusowych (patrz punkt poniżej) i równoczesne podanie opioidów o dłuższym czasie działania), obserwowano depresję oddechową trwającą do 50 minut po zaprzestaniu 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 powodować asystolię i zatrzymanie akcji serca (patrz punkt 4.5 i 4.8) należy zmniejszyć szybkość wlewu remifentanylu lub zmniejszyć dawki jednocześnie podawanych środków znieczulających bądź zastosować odpowiednio płyny dożylne, środki obkurczające naczynia (działające wazopresynie) lub środki przeciwcholinergiczne.
Pacjenci wyniszczeni, ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (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 i niemowlęta

Dotychczas brak ostatecznych danych dotyczących stosowania leku u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia.

Uzależnienie
Podobnie jak inne opioidy remifentanyl może wywołać uzależnienie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Remifentanyl nie jest metabolizowany przez cholinesterazę osoczową, dlatego też nie należy spodziewać się interakcji z lekami metabolizowanymi przez ten enzym.
Podobnie jak inne opioidy, remifentanyl, podawany w infuzji kontrolowanej ręcznie lub w systemie 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 wywołane przez te leki mogą występować częściej.
Informacje na temat interakcji leku z innymi opioidami w odniesieniu do znieczulenia są ograniczone.
Działanie remifentanylu na układ sercowo-naczyniowy (obniżenie ciśnienia tętniczego i bradykardia) może być nasilone u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki takie, jak beta-adrenolityki i leki blokujące kanał wapniowy (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Nie przeprowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań dotyczących stosowania remifentanylu u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
Nie zaobserwowano działania teratogennego u szczurów i królików. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nie znane. Z tego względu produkt leczniczy Remifentanil Torrex nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa podawania remifentanylu podczas porodu. Nie ma wystarczających danych, aby zalecać stosowanie remifentanylu podczas porodu czy cięcia cesarskiego. Remifentanyl przenika przez łożysko, a pochodne fentanylu mogą wywierać hamujący wpływ na ośrodek oddechowy dziecka.

Laktacja
Brak danych odnośnie przenikania remifentanylu do mleka kobiecego. Ponieważ jednak pochodne fentanylu są wydzielane z mlekiem kobiecym, a remifentanyl i jego metabolity stwierdzano w mleku szczurów po podaniu produktu, należy zachować ostrożność i doradzić matkom karmiącym przerwanie karmienia piersią na 24 godziny po podaniu remifentanylu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Remifentanyl ma ogromny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych.
Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu, jeśli po zastosowaniu remifentanylu i środków znieczulających wypisywany jest wcześniej ze szpitala.
Zaleca się, by podczas powrotu do domu pacjentowi towarzyszyła inna osoba oraz, by pacjent unikał spożywania napojów alkoholowych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane remifentanylu wynikają bezpośrednio z agonistycznego działania leku na receptor μ-opioidowy.

Objawy niepożądane podzielono według następujących kategorii:
bardzo często ≥ 1/10;
często ≥ 1/100 do < 1/10;
niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100;
rzadko ≥ 1/10000 do < 1/1000
bardzo rzadko < 10000,
częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania działań niepożądanych pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów:

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: u pacjentów otrzymujących remifentanyl w skojarzeniu z jednym lub więcej środkami znieczulającymi zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję.

Zaburzenia psychiczne
Częstość nieznana: uzależnienie

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: sztywność mięśni szkieletowych
Rzadko: sedacja (podczas wybudzania ze znieczulenia ogólnego)

Zaburzenia serca
Często: bradykardia
Rzadko: asystolia/zatrzymanie akcji serca z poprzedzającą je bradykardią u pacjentów leczonych remifentanylem w skojarzeniu z innymi środkami znieczulającymi

Zaburzenia naczyń
Bardzo często: niedociśnienie
Często: nadciśnienie w okresie pooperacyjnym

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: ostre zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, bezdech
Niezbyt często: hipoksja

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: nudności, wymioty
Niezbyt często: zaparcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: świąd

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: dreszcze pooperacyjne
Niezbyt często: ból pooperacyjny

4.9 Przedawkowanie

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnych opioidowych środków przeciwbólowych, objawem przedawkowania jest zwiększenie farmakologicznego działania remifentanylu. Z powodu bardzo krótkiego czasu działania remifentanylu, potencjalne zagrożenie wynikające z przedawkowania leku występuje jedynie bezpośrednio po jego podaniu. Po odstawieniu leku powrót do stanu sprzed podania produktu 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 dożylne i środki wywołujące skurcz naczyń w leczeniu spadku ciśnienia, a także inne leczenie wspomagające.
W przypadku ciężkiego zahamowania czynności ośrodka oddechowego jako antidotum można, oprócz wspomagania oddychania, podać dożylnie antagonistę receptora opioidowego, np. nalokson. Jest mało prawdopodobne, aby czas trwania depresji oddechowej po przedawkowaniu remifentanylu był dłuższy niż czas działania antagonisty receptora opioidowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Opioidowe leki znieczulające

Kod ATC: N01A H06

Remifentanyl jest selektywnym agonistą receptora μ-opioidowego, charakteryzującym się szybkim rozpoczęciem i bardzo krótkim czasem działania. Antagoniści receptorów opioidowych (nalokson) usuwają działanie remifentanylu na receptor μ-opioidowy.
Oznaczenia histaminy u pacjentów i zdrowych ochotników nie wykazały zwiększenia stężeń histaminy po podaniu remifentanylu w pojedynczych dawkach do 30 μg/kg mc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu remifentanylu w zalecanych dawkach okres biologicznego półtrwania leku wynosi 3-10 minut. Średni klirens remifentanylu u zdrowych, młodych osób dorosłych wynosi 40 ml/min/kg, średnia objętość dystrybucji – 100 ml/kg, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – 350 ml/kg mc.
W całym zakresie zalecanego dawkowania stężenie remifentanylu we krwi jest proporcjonalne do podanej dawki. Po każdorazowym zwiększeniu szybkości wlewu o 0,1 μg/kg min stężenie remifentanylu we krwi wzrasta o 2,5 ng/ml.
Remifentanyl wiąże się z białkami osocza średnio w 70%.

Metabolizm
Remifentanyl jest metabolizowany przez niespecyficzne esterazy krwi i tkanek. Metabolit – kwas karboksylowy – jest praktycznie nieaktywny (1/4600 siły działania remifentanylu).
Badania u ludzi wskazują, że to związek macierzysty odpowiada za całe farmakologiczne działanie leku. Z tego względu działanie metabolitu nie ma żadnych następstw klinicznych. Okres półtrwania metabolitu u zdrowych osób dorosłych wynosi 2 godziny. Blisko 95% remifentanylu wydalane jest z moczem w postaci metabolitu, kwasu karboksylowego, u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.
Remifentanyl nie jest substratem dla cholinoesterazy osoczowej.

Przenikanie przez łożysko oraz do mleka matki
W badaniach przeprowadzonych u ludzi średnie stężenie remifentanylu u matki było około dwukrotnie większe niż stężenie remifentanylu we krwi płodu. Jednak w niektórych przypadkach stężenia leku we krwi płodowej były podobne do stężeń obserwowanych u matki. Współczynnik tętniczo-żylny stężenia remifentanylu u płodu wynosił około 30%, sugerując metabolizm tego leku w organizmie noworodka.
U karmiących szczurów stwierdzono przenikanie do mleka zarówno remifentanylu jak i jego metabolitów.

Kardioanestezja
U pacjentów będących w stanie hipotermii (temperatura ciała 28°C) i krążeniu pozaustrojowym dochodzi do zmniejszenia klirensu remifentanylu o około 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 jest zaburzane przez stopień wydolności nerek.
Farmakokinetyka remifentanylu nie jest znacząco zmieniona u pacjentów ze zmieniającym się stopniem niewydolności nerek, nawet po podawaniu przez 3 doby w warunkach intensywnej opieki medycznej. Klirens metabolitu karboksylowego jest zmniejszony u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek stężenie karboksylowego metabolitu może osiągnąć ok. 100-krotne stężenie remifentanylu w stanie stacjonarnym. Dane kliniczne wykazują, że kumulacja metabolitu nie powoduje klinicznie znaczących efektów μ-opioidowych u tych pacjentów, nawet po ciągłym wlewie remifentanylu przez okres do 3 dni. Dotychczas brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki metabolitów po infuzji remifentanylu trwającej dłużej niż 3 doby.

Nie ma dowodów na usuwanie remifentanylu w trakcie terapii nerkozastępczej.
Metabolit karboksylowy jest usuwany w trakcie hemodializy w 25%- 35%. U pacjentów z bezmoczem okres półtrwania metabolitu karboksylowego zwiększa się do 30 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby
Farmakokinetyka remifentanylu jest niezmieniona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, oczekujących na przeszczep wątroby lub podczas „bezwątrobowej" fazy operacji przeszczepiania wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami 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.

Dzieci
U dzieci do lat 17 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 młodych osób dorosłych. Okres półtrwania remifentanylu u noworodków nie różni się istotnie od okresu półtrwania u młodych zdrowych dorosłych. Zmiany w działaniu przeciwbólowym po zmianie szybkości wlewu tego produktu powinny występować szybko i w sposób podobny do obserwowanego u młodych zdrowych osób dorosłych. Farmakokinetyka metabolitu karboksylowego u dzieci w wieku 2-17 lat jest, po przyjęciu poprawki na różnice w masie ciała, podobna do tej obserwowanej 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 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

Toksyczność ostra
Przewidywane objawy zatrucia μ-opioidowego obserwowano u nie wentylowanych myszy, szczurów i psów po podaniu dużych dawek remifentanylu w postaci jednorazowego wstrzyknięcia dożylnego. W badaniach tych gatunek o największej wrażliwości, samiec szczura, przeżył po podaniu dawki 5 mg/kg mc. Krwawienia śródczaszkowe obserwowane u psów w wyniku hipoksji ustąpiły w ciągu 14 dni po zakończeniu stosowania remifentanylu.

Toksyczność przewlekła
Remifentanyl podawany we wstrzyknięciach bolusowych nie wentylowanym szczurom i psom powodował depresję oddechową we wszystkich grupach otrzymujących różne dawki leku oraz przejściowe krwawienia wewnątrzczaszkowe u psów. Dalsze badania wykazały, że mikrokrwawienia były spowodowane niedotlenieniem i nie były swoiste dla remifentanylu. Mikrokrwawień mózgowych nie obserwowano natomiast w badaniach, w których lek podawano w infuzji nie wentylowanym szczurom i psom, ponieważ w badaniach tych stosowano dawki nie powodujące ciężkiej depresji oddechowej. Z badań przedklinicznych

wynika, że zahamowanie czynności ośrodka oddechowego i jego następstwa są najbardziej prawdopodobną przyczyną potencjalnie ciężkich działań niepożądanych u ludzi.
Dooponowe podanie psom samego roztworu glicyny (tj. nie zawierającego remifentanylu) powodowało pobudzenie, ból oraz zaburzenie czynności i brak koordynacji tylnych kończyn. Te skutki są uważane za następstwa podania glicyny. Z uwagi na lepsze właściwości buforowe krwi, szybsze rozcieńczenie oraz mniejsze stężenia glicyny w preparacie Remifentanil Torrex ta obserwacja nie ma znaczenia dla dożylnego stosowania produktu Remifentanil Torrex.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję
Badania nad przekroczeniem bariery łożyska u szczurów i królików wykazały, że wzrost i rozwój potomstwa wystawione są na działanie remifentanylu i (lub) jego metabolitów. Pochodne remifnetanylu wydzielane są do mleka karmiących szczurów.

Remifentanyl zmniejszał płodność samców szczurów po codziennym podaniu w dożylnym wstrzyknięciu przez co najmniej 70 dni dawki 0,5 mg/kg lub w przybliżeniu 250 razy maksymalnej zalecanej dla człowieka dawki bolusowej 2 mikrogramy/kg. Płodność samic szczurów nie była zaburzona przy podawaniu dawki do 1 mg/kg podawanej przez co najmniej 15 dni przed zapłodnieniem. Nie obserwowano działania teratogennego przy podawaniu dawek do 5 mg/kg u szczurów i 0,8 mg/kg u królików. Podanie dożylne remifentanylu w dawkach do 5 mg/kg szczurom w późnym okresie ciąży oraz w okresie karmienia nie wykazywało znaczącego wpływu na przeżycie, rozwój i rozmnażanie w pokoleniu F1.

Genotoksyczność
Remifentanyl nie wykazywał żadnej aktywności genotoksycznej w serii badań *in vitro* i *in vivo*, z wyjątkiem testu *in vitro* z mysim chłoniakiem i kinazą tyrozynową, w którym uzyskano wynik dodatni w obecności układów aktywatorów metabolicznych. Wyniki uzyskane w testach z chłoniakiem myszy nie zostały potwierdzone w dalszych badaniach *in vitro* i *in vivo* i dlatego uważa się, że leczenie remifentanylem nie ma działania genotoksycznego u ludzi.

Działanie rakotwórcze
Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości remifentanylu na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna
Kwas solny (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Remifentanil Torres nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi, oprócz tych wymienionych w punkcie 6.6.
Nie należy podawać tego produktu leczniczego razem z płynem Ringera do wstrzykiwań buforowanym mleczanem oraz z płynem Ringera do wstrzykiwań buforowanym mleczanem i 5% roztworem glukozy.
Produkt leczniczy Remifentanil Torrex nie powinien być zmieszany z propofolem w tym samym roztworze do wstrzykiwań. Kompatybilność w czasie podawania przez wenflon dożylny patrz punkt 6.6

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Remifentanil Torrex za pomocą tego samego cewnika, którym podawane są krew/surowica/osocze, ponieważ niespecyficzna esteraza produktów krwi może prowadzić do hydrolizy remifentanylu do jego aktywnych metabolitów.
Nie należy mieszać produktu leczniczego Remifentanil Torrex z innymi lekami przed podaniem.

6.3 Okres ważności

W opakowaniach do sprzedaży:
Remifentanil Torrex, 2 mg: 2 lata

Po odtworzeniu /rozcieńczeniu:
Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie używania przez 24 godziny w temperaturze 25ºC.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem przyjmuje użytkownik. Na ogół, czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2-8ºC, chyba, że odtworzenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Remifentanil Torrex, 2 mg: fiolka pojemności 6 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym wieczkiem.

Wielkości opakowań: 5 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Odtworzenie:
Produkt Remifentanil Torrex należy przygotować do zastosowania dożylnego dodając odpowiednią ilość (zgodnie z poniższą tabelą) jednego z podanych niżej rozcieńczalników, aby uzyskać roztwór o stężeniu około 1 mg/ml.

Produkt	**Objętość dodawanego rozcieńczalnika**	**Stężenie roztworu po odtworzeniu**
Remifentanil Torrex, 2 mg	2 ml	1 mg/ml

Wstrząsnąć do czasu całkowitego rozpuszczenia proszku. Po odtworzeniu roztwór powinien być klarowny, bezbarwny i wolny od osadu.

Dalsze rozcieńczenie:
Po odtworzeniu nie należy podawać pacjentom produktu Remifentanil Torrex, 2 mg bez uprzedniego dalszego rozcieńczenia do stężeń od 20 do 250 μg/ml (zalecane rozcieńczenie do stosowania u dorosłych to 50 μg/ml, a u dzieci w wieku ≥ 1 roku zalecane stężenie to 20 do 25 μg/ml) jednym z płynów infuzyjnych wymienionych niżej.

W przypadku systemu TCI zalecane rozcieńczenie produktu Remifentanil Torrex wynosi 20 do 50 μg/ml.

Rozcieńczenie zależy od wydolności technicznej urządzenia stosowanego do infuzji oraz przewidywanych potrzeb pacjenta.
Należy zastosować jeden z poniższych roztworów do rozcieńczenia:
Woda do wstrzykiwań
Glukoza, 50 mg/ml (5%), roztwór do wstrzykiwań
Glukoza, 50 mg/ml (5%), roztwór do wstrzykiwań i sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań
Sodu chlorek, 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań

Sodu chlorek, 4,5 mg/ml (0,45%), roztwór do wstrzykiwań.

W przypadku podawania produktu leczniczego poprzez wenflon dożylny, można zastosować również poniższe płyny infuzyjne:
płyn Ringera do wstrzykiwań buforowany mleczanem
płyn Ringera do wstrzykiwań buforowany mleczanem i glukoza, 50 mg/ml (5%), roztwór do wstrzykiwań

Produkt leczniczy Remifentanil Torrex jest kompatybilny z propofolem, jeśli podawany jest poprzez wenflon dożylny.

Nie należy stosować żadnych innych rozcieńczalników.
Przed podaniem należy obejrzeć uważnie roztwór sprawdzając, czy jest on wolny od osadu. Roztwór można stosować wyłącznie, jeśli jest on klarowny i wolny od osadu.

Najlepiej, by infuzje dożylne reminentanylu przygotowywać bezpośrednio przed podaniem (patrz punkt 6.3). Zawartość fiolki jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie nieużyte resztki produktu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Torrex Chiesi Polska Sp. z o.o.
ul. Biała 3
00-895 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer 16991

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

2010-06-15

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-06-15