CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remifentanyl Kabi, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 5 mg remifentanylu *(Remifentanilum)* w postaci remifentanylu chlorowodorku.

1 ml produktu leczniczego Remifentanyl Kabi, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, zawiera 1 mg remifentanylu po odtworzeniu według wskazówek.

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 u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, mechanicznie wentylowanych, przebywających 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 czynności oddechowej i krążenia u pacjentów oraz podawany tylko przez osoby specjalnie wyszkolone w zakresie stosowania środków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu działań niepożądanych silnie działających 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 linii żylnej o dużym przepływie lub do cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania wyłącznie tego produktu leczniczego. Cewnik należy podłączyć bezpośrednio do, lub w pobliżu kaniuli żylnej w celu zminimalizowania potencjalnej przestrzeni martwej (w celu ułatwienia stopniowego dostosowywania dawki remifentanylu u pacjentów wymagających podawania anestetyków).
Aby uniknąć zatkania lub odłączenia cewnika należy zachować ostrożność, a po zakończeniu wlewu należy zwrócić również uwagę na odpowiednie przepłukanie cewnika w celu usunięcia zalegającego remifentanylu (patrz punkt 4.4). Po zakończeniu stosowania produktu leczniczego należy odłączyć zestaw do infuzji, aby uniknąć przypadkowego podania produktu leczniczego.

Remifentanyl może być podawany w systemie docelowej kontrolowanej infuzji (ang. target-controlled infusion, TCI) z użyciem pompy infuzyjnej zawierającej model farmakokinetyczny Minto z takimi współzmiennymi jak wiek i beztłuszczowa masa ciała (ang. lean body mass, LBM).

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

Rozcieńczenie
Remifentanyl nie może być podawany bez dalszego rozcieńczenia po odtworzeniu proszku. Przed podaniem produktu leczniczego - patrz warunki przechowywania w punkcie 6.3 oraz zalecane rozpuszczalniki, instrukcja rozpuszczania/rozcieńczania w punkcie 6.6.

4.2.1 Znieczulenie ogólne

Podawanie remifentanylu musi być zindywidualizowane w zależności od reakcji pacjenta.

4.2.1.1. Dorośli

Sposób podawania

Podanie w infuzji regulowanej ręcznie (ang. manually controlled infusion, MCI)

Tabela 1. Zalecane dawkowanie u dorosłych

	POJEDYNCZE WSTRZYKNIĘCIE REMIFENTANYLU (µg/kg mc.)	**CIĄGŁY WLEW REMIFENTANYLU (µg/kg mc./min)**	
		Szybkość początkowa	**Zakres**
	Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego		
	1 (czas podawania nie krótszy niż 30 sekund)	0,5 do 1	-
Jednocześnie stosowany anestetyk	**Podtrzymanie znieczulenia ogólnego 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

Pojedyncze wstrzyknięcie remifentanylu podczas wprowadzania do znieczulenia nie powinno trwać krócej niż 30 sekund. W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco zmniejsza ilość anestetyku, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać według powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia skutków hemodynamicznych podania remifentanylu (hipotensji i bradykardii).
Brak danych dotyczących zaleceń dawkowania remifentanylu podawanego równocześnie z innymi anestetykami, niż wymienione w tabeli powyżej.

Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja)
Podczas wprowadzania do znieczulenia remifentanyl należy podawać z anestetykiem, takim jak propofol, tiopental lub izofluran. Podawanie remifentanylu po anestetyku zmniejsza częstość występowania sztywności mięśniowej. Remifentanyl można podawać we wlewie z szybkością 0,5 do 1 µg/kg mc./min, poprzedzonym lub nie, wstępnym pojedynczym wstrzyknięciem 1 µg/kg mc., trwającym nie krócej niż 30 sekund. Pojedyncze wstrzyknięcie nie jest konieczne, jeśli intubację dotchawiczą wykonuje się później niż 8 do 10 minut po rozpoczęciu wlewu remifentanylu.

Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów mechanicznie wentylowanych

Po intubacji dotchawiczej szybkość wlewu remifentanylu należy zmniejszyć zgodnie z zaleceniami umieszczonymi w powyższej tabeli, odpowiednio do metody znieczulenia. Ponieważ początek działania remifentanylu jest szybki, a czas jego działania krótki, szybkość podawania w czasie znieczulenia można regulować, zwiększając dawkę o 25% do 100% lub zmniejszając ją o 25% do 50% co 2 do 5 minut, tak, aby osiągnąć pożądaną odpowiedź receptora μ-opioidowego. W przypadku zbyt płytkiego znieczulenia można podawać dodatkowe wstrzyknięcia remifentanylu co 2 do 5 minut.

Znieczulenie pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową oraz z zabezpieczoną drożnością dróg oddechowych (np. krtaniową maska do znieczulenia wziewnego)
Podczas znieczulenia pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową może wystąpić depresja oddechowa. W związku z tym należy zwrócić uwagę na czynność oddechową, związaną ze sztywnością mięśniową. Należy zwrócić szczególną uwagę na dostosowanie dawki do zapotrzebowania pacjenta oraz na ewentualną konieczność wspomagania oddechu. Należy zapewnić dostępność odpowiednich urządzeń do monitorowania stanu pacjenta podczas podawania remifentanylu. Ważne jest, aby dostępne urządzenia dawały możliwość odpowiedniego działania pozwalającego na leczenie różnie nasilonej depresji oddechowej (musi być dostępny sprzęt do intubacji) i (lub) sztywności mięśni (patrz punkt 4.4).
U pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową, w celu uzyskania dodatkowego działania przeciwbólowego, zalecana początkowa szybkość wlewu wynosi 0,04 μg/kg mc./min., z dostosowaniem w zależności od pożądanego efektu. Badano szybkość wlewu w zakresie od 0,025 do 0,1 μg/kg/min.
Nie zaleca się pojedynczych wstrzyknięć remifentanylu u pacjentów znieczulanych z zachowaną własną czynnością oddechową.
Remifentanylu nie należy stosować jako analgetyku podczas zabiegów, w czasie których pacjent pozostaje przytomny lub nie otrzymuje żadnego wsparcia oddechowego.

Jednoczesne stosowanie innych leków
Remifentanyl umożliwia zastosowanie mniejszej ilości wziewnych anestetyków lub zmniejszenie dawek dożylnych anestetyków oraz benzodiazepin potrzebnych do znieczulenia (patrz punkt 4.5).
Dawki następujących anestetyków: izofluranu, tiopentalu, propofolu i temazepamu, stosowanych do znieczulenia w skojarzeniu z remifentanylem, można było zmniejszyć nawet o 75%.

Zalecenia dotyczące zakończenia podawania leku w bezpośrednim okresie pooperacyjnym
Z powodu bardzo szybkiego ustępowania działania, w ciągu 5 do 10 minut po zakończeniu podawania remifentanylu nie można już stwierdzić jakiejkolwiek aktywności opioidowej. Pacjentom poddanym zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, leki przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem wlewu remifentanylu. Należy zapewnić czas niezbędny do wystąpienia maksymalnego efektu terapeutycznego dłużej działającego leku przeciwbólowego. Wybór leku przeciwbólowego dla pacjenta powinien być właściwy w zależności od zabiegu chirurgicznego i zakresu opieki pooperacyjnej.
W przypadku, gdy podanie dłużej działającego leku przeciwbólowego nie osiągnie odpowiedniego skutku przed końcem operacji, należy kontynuować podawanie remifentanylu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym w celu zachowania działania przeciwbólowego, aż do uzyskania maksymalnego efektu dłużej działającego leku przeciwbólowego.

Jeśli remifentanyl jest stosowany nadal po zabiegu operacyjnym, należy go podawać wyłącznie w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do monitorowania i podtrzymywania czynności oddechowej i krążenia, pod nadzorem osób specjalnie wyszkolonych w rozpoznawaniu i leczeniu działań niepożądanych silnie działających opioidów.

Zaleca ścisłe monitorowanie stanu pacjenta po zabiegu operacyjnym pod względem bólu, hipotensji i bradykardii.

Dalsze informacje o stosowaniu remifentanylu u pacjentów wentylowanych mechanicznie, przebywających na oddziale intensywnej terapii opieki medycznej, patrz punkt 4.2.

U pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową, początkową szybkość wlewu remifentanylu można zmniejszyć do 0,1 μg/kg/min, a następnie można ją zwiększać lub zmniejszać co 5 minut

o 0,025 µg/kg/min za każdym razem tak, żeby zrównoważyć działanie przeciwbólowe i stopień nasilenia depresji oddechowej.

U pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową, w okresie pooperacyjnym nie zaleca się podawania remifentanylu w pojedynczych wstrzyknięciach w celu zniesienia czucia bólu.

Podawanie w systemie docelowej kontrolowanej infuzji *(TCI)*

Wprowadzenie i podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych
Remifentanyl podawany w systemie docelowej kontrolowanej infuzji należy stosować we wprowadzeniu i w podtrzymywaniu znieczulenia u dorosłych pacjentów wentylowanych, w połączeniu z dożylnym lub wziewnym anestetykiem (patrz tabela 1, wlew kontrolowany ręcznie). W skojarzeniu z tymi środkami, analgezję odpowiednią do wprowadzenia do znieczulenia i zabiegu operacyjnego można osiągnąć docelowym stężeniem remifentanylu we krwi w zakresie od 3 do 8 ng/ml. Dawkę remifentanylu należy dostosować w zależności od indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta. W przypadku zabiegów chirurgicznych związanych z wyjątkowo silną stymulacją bólową konieczne może być zastosowanie docelowych stężeń leku we krwi w wysokości 15 ng/ml.

Remifentanyl w powyżej zalecanych dawkach znacznie zmniejsza ilość anestetyku potrzebnego 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 mc./min)	**Stężenie remifentanylu we krwi (nanogram/ ml)**
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,5	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania w systemie docelowej kontrolowanej infuzji TCI w znieczuleniu u pacjentów spontanicznie wentylowanych.

Wskazówki dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym
Pod koniec zabiegu chirurgicznego, po zakończeniu wlewu w systemie docelowej kontrolowanej infuzji lub zmniejszeniu stężenia docelowego, powinien nastąpić powrót własnej czynności oddechowej u pacjenta podczas stężenia 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, *Infuzja kontrolowana ręcznie).*

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

4.2.1.2. Dzieci (w wieku od 1 roku do 12 lat)

Jednoczesne podawanie remifentanylu z dożylnymi środkami znieczulającymi stosowanymi we wprowadzeniu do znieczulenia nie było szczegółowo badane i nie jest z tego względu zalecane. 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: Zalecenia dotyczące dawkowania remifentanylu u dzieci (w wieku od 1 do 12 lat)

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

* 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 z obserwacji u pacjentów dorosłych wskazują, że szybkość 0,4 µg/kg/min może być odpowiednią dawką początkową, chociaż brak jest swoistych badań w tym zakresie.

Należy monitorować stan dziecka i dostosowywać dawkę do głębokości znieczulenia wymaganego do zabiegu chirurgicznego.

Jednoczesne stosowanie innych leków
Remifentanyl w dawkach zalecanych powyżej znacząco zmniejsza ilość anestetyku konieczną do podtrzymania znieczulenia.
Dlatego też, aby uniknąć nasilenia hemodynamicznych skutków stosowania remifentanylu (hipotensji i bradykardii), izofluran, halotan i sewofluran należy podawać zgodnie z powyższymi zaleceniami. Brak jest danych dotyczących zalecanych dawek podczas stosowania remifentanylu z innymi anestetykami (patrz punkt *Podawanie we wlewie regulowanym ręcznie (MCI), Jednoczesne stosowanie innych leków*).

Zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami w bezpośrednim okresie pooperacyjnym / Ustalenie alternatywnego postępowania przeciwbólowego przed zakończeniem podawania remifentanylu.
Z powodu bardzo szybkiego ustępowania działania, w ciągu 5 do 10 minut po zakończeniu podawania remifentanylu nie można już stwierdzić jakiejkolwiek aktywności opioidowej. Pacjentom poddanym zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, leki przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem wlewu remifentanylu. Należy zapewnić wystarczający czas na wystąpienie maksymalnego efektu terapeutycznego dłużej działającego leku przeciwbólowego. Wybór leku przeciwbólowego dla pacjenta powinien być właściwy w zależności od zabiegu chirurgicznego i zakresu opieki pooperacyjnej (patrz punkt 4.4).

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

Istnieją ograniczone doświadczenia z badań klinicznych dotyczące stosowania remifentanylu u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 1 roku; patrz punkt 5.1).
Właściwości farmakokinetyczne remifentanylu u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 1 roku), uwzględniając różnicę masy ciała, są porównywalne z właściwościami obserwowanymi u dorosłych (patrz punkt 5.2). Jednakże, wobec braku wystarczających danych klinicznych, nie zaleca się stosowania remifentanyluw tej grupie wiekowej.

Zastosowanie w znieczuleniu ogólnym całkowicie dożylnym (ang. Total Intravenous anaesthesia-TIVA):
Istnieją ograniczone doświadczenia z badań klinicznych dotyczące stosowania remifentanylu w znieczuleniu ogólnym całkowicie dożylnym u niemowląt (patrz punkt 5.1). Brak wystarczających danych klinicznych w celu sformułowania zaleceń dotyczących dawkowania.

4.2.1.4. Szczególne grupy pacjentów

Zalecenia dotyczące dawkowania w szczególnych grupach pacjentów (w podeszłym wieku, otyłych, z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, poddawanych operacjom neurochirurgicznym i pacjentów w grupie ASA III/IV) przedstawiono w punkcie dotyczącym szczególnych grup pacjentów.

4.2.2. Kardiochirurgia

Podawanie we wlewie regulowanym ręcznie
Zalecenia dotyczące dawkowania remifentanylu u pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym przedstawiono w zamieszczonej poniżej tabeli 4:

Tabela 4: Zalecenia dotyczące dawkowania w kardioanestezji

WSKAZANIA	**POJEDYNCZE WSTRZYKNIĘCIE REMIFENTANYLU (µg/kg mc.)**	**CIĄGŁY WLEW REMIFENTANYLU (µg/kg mc./min)**	
		Szybkość wlewu początkowego	**Typowe szybkości wlewu**
Wprowadzenie do znieczulenia	Nie zaleca się	1	-
Podtrzymanie znieczulenia u pacjenta wentylowanego:			
• 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 do 1	1	0,01 do 4,3
Kontynuacja analgezji po operacji, przed rozintubowaniem	Nie zaleca się	1	0 do 1

Wprowadzania do znieczulenia
Po podaniu anestetyku i uzyskaniu u pacjenta stanu zniesienia świadomości, należy rozpocząć podawanie remifentanylu z początkową szybkością 1 µg/kg/min. Nie zaleca się podawania remifentanylu w pojedynczym wstrzyknięciu podczas wprowadzania do znieczulenia pacjentów kardiochirurgicznych. Intubację dotchawiczą należy wykonać co najmniej 5 minut po rozpoczęciu wlewu remifentanylu.

Podtrzymanie znieczulenia
Po zaintubowaniu szybkość wlewu należy dostosować odpowiednio 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 mc.

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

Jednoczesne podawanie innych leków
Remifentanyl w dawkach zalecanych powyżej znacząco zmniejsza ilość anestetyku potrzebną do podtrzymania znieczulenia. Zatem, aby uniknąć zwiększenia hemodynamicznych skutków remifentanylu (hipotensji i bradykardii), izofluran i propofol należy podawać zgodnie z powyższymi zaleceniami. Brak jest danych dotyczących zaleceń dotyczących dawkowania innych anestetyków podawanych w skojarzeniu z remifentanylem (Patrz rozdział *Podawanie we wlewie regulowanym ręcznie, Jednoczesne podawanie innych leków*).

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 medycznej podane są 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 leki uspokajające, uwzględniając czas niezbędny do wystąpienia efektu terapeutycznego. Z tego względu zaleca się, by wybór leku(ów) przeciwbólowego(wych), wysokość dawki i czas podania leku były wcześniej zaplanowane, przed odłączeniem pacjenta od respiratora.

Wskazówki dotyczące zakończenia podawania remifentanylu
Ze względu na bardzo szybkie ustępowanie działania remifentanylu, po zakończeniu wlewu obserwowano u pacjentów kardiologicznych wzrost ciśnienia tętniczego, dreszcze i ból (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, a jedynie zmniejszać szybkość wlewu, uzupełniając jego działanie innymi lekami przeciwbólowymi.
W przypadku wystąpienia zmian hemodynamicznych takich jak nadciśnienie tętnicze i tachykardia, zaleca się podawanie innych, właściwych leków.

Podczas podawania innych leków opioidowych, będących częścią alternatywnej analgezji, należy ściśle monitorować stan pacjenta. Korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej spowodowanej przez te leki.

Podawanie we wlewie w systemie docelowej kontrolowanej infuzji (TCI)

Wprowadzenie i podtrzymanie znieczulenia u pacjenta wentylowanego
Podczas wprowadzania do znieczulenia i podtrzymywania go u dorosłych, wentylowanych pacjentów, docelową kontrolowaną infuzję remifentanylu należy stosować w skojarzeniu z dożylnym lub wziewnym anestetykiem (patrz tabela 4 *Zalecenia dotyczące dawkowania w kardioanestezji* w punkcie 4.2.2 Kardiochirurgia).
W skojarzeniu z tymi lekami odpowiedni efekt przeciwbólowy podczas wprowadzania do znieczulenia i kardiologicznego zabiegu operacyjnego można na ogół uzyskać podczas stosowania docelowych stężeń remifentanylu we krwi z górnej granicy zakresu, stosowanych w ogólnych zabiegach chirurgicznych. W

badaniach klinicznych stosowano stężenia leku we krwi wynoszące nawet 20 ng/ml, po dostosowaniu dawki remifentanylu w zależności od reakcji klinicznej pacjenta.
Remifentanyl w powyżej zalecanych dawkach znacząco zmniejsza ilość anestetyku potrzebną do podtrzymania znieczulenia. Zatem, aby uniknąć zwiększenia hemodynamicznych skutków działania remifentanylu (hipotensji i bradykardii), izofluran i propofol należy podawać zgodnie z powyższymi zaleceniami (patrz tabela 4 *Zalecenia dotyczące dawkowania w kardioanestezji* umieszczona powyżej).
Informacje dotyczące stężeń remifentanylu we krwi, uzyskiwanych podczas ręcznej regulacji wlewu, znajdują się w tabeli 2 *Stężenie remifentanylu we krwi (nanogramy/ml) szacowane z zastosowaniem modelu farmakokinetycznego Minto (1997)* w punkcie *Znieczulenie ogólne - Dorośli.*

Zalecenia dotyczące zakończenia / kontynuacji podawania w bezpośrednim okresie pooperacyjnym
Pod koniec zabiegu chirurgicznego, po zakończeniu docelowej kontrolowanej infuzji lub zmniejszeniu stężenia docelowego, powinien nastąpić powrót własnej czynności oddechowej pacjenta podczas stężeń 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 docelowej kontrolowanej infuzji w leczeniu bólu pooperacyjnego.

4.2.3. Intensywna opieka medyczna

4.2.3.1. Dorośli

Remifentanyl może być stosowany jako lek przeciwbólowy u pacjentów mechanicznie wentylowanych, przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej. W razie potrzeby należy dodatkowo zastosować leki uspokajające.

W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzanych u pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej badano działanie remifentanylu przez okres do 3 dób. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności remifentanylu podczas dłużej trwającego leczenia. Z tego powodu nie zaleca się stosowania remifentanylu dłużej niż przez trzy doby.
Ze względu na brak danych, nie zaleca się stosowania remifentanylu w docelowej kontrolowanej infuzji u pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej.

U dorosłych zaleca się rozpoczynanie wlewu remifentanylu z szybkością 0,1 µg/kg mc./min (6 µg/kg mc./godz.) do 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/godz.).Wlew należy zwiększać po 0,025 µg/kg mc./min (1,5 µg/kg mc./godz.) do uzyskania pożądanego poziomu analgezji i sedacji. Między kolejnymi zmianami dawkowania należy zachować co najmniej 5-minutowe odstępy. Należy starannie monitorować poziom analgezji i sedacji w celu odpowiedniego dostosowania szybkości wlewu remifentanylu. Jeśli nie zostanie osiągnięty pożądany poziom sedacji mimo wlewu remifentanylu z szybkością 0,2 µg/kg mc./min (12 µg/kg mc./godz.), zaleca się rozpoczęcie wlewu odpowiedniego leku uspokajającego (patrz poniżej). Dawkę leku uspokajającego należy dostosować do uzyskania 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: Zalecenia dotyczące dawkowania remifentanylu u pacjentów na oddziałach intensywnej opieki medycznej

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

Nie zaleca się podawania pojedynczych dawek remifentanylu u pacjentów na oddziałach intensywnej opieki medycznej.
Stosowanie remifentanylu zmniejsza wielkość potrzebnych dawek podawanych jednocześnie leków uspokajających.
Poniższa tabela przedstawia typowe początkowe dawki leków uspokajających, stosowanych jednocześnie z remifentanylem.
Tabela 6: Zalecane, w razie konieczności, początkowe dawki leków uspokajających

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

W celu zapewnienia niezależnego dawkowania poszczególnych leków uspokajających, nie należy podawać ich do roztworu zawierającego remifentanyl.

Dodatkowe znieczulenie pacjentów mechanicznie wentylowanych, poddanych zabiegom związanym ze stymulacją bólową
Aby zapewnić dodatkowe znieczulenie u pacjentów mechanicznie wentylowanych, poddawanych zabiegom związanym ze stymulacją bólową, takim jak odsysanie z tchawicy, zmiany opatrunków lub fizjoterapia, może być potrzebne zwiększenie szybkości już prowadzonego wlewu remifentanylu. Zaleca się, żeby przed rozpoczęciem bolesnego zabiegu utrzymywać przez co najmniej 5 minut wlew remifentanylu z szybkością co najmniej 0,1 µg/kg mc./min (6 µg/kg mc./godz.). Dalsze dostosowanie dawki można stosować co 2 do 5 minut, zwiększając o 25% do 50% spodziewając się zwiększonego zapotrzebowania na analgezję lub w odpowiedzi na nie. W czasie zabiegów związanych ze stymulacją bólową podawano remifentanyl ze średnią szybkością wlewu 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg mc./godz.), maksymalna szybkość wlewu wynosiła 0,74 µg/kg mc./min (44,4 µg/kg mc./godz.).

Ustalenie alternatywnego leczenia przeciwbólowego przed zakończeniem wlewu remifentanylu
Czas działania remifentanylu jest bardzo krótki, dlatego w ciągu 5 do 10 minut po zakończeniu wlewu, niezależnie od czasu jego trwania, nie ma już żadnego resztkowego działania opioidowego. Po zakończeniu podawania remifentanylu należy wziąć pod uwagę możliwość rozwinięcia się tolerancji i hiperalgezji. Dlatego, przed zakończeniem wlewu remifentanylu, pacjent musi otrzymać alternatywne leki przeciwbólowe i uspokajające odpowiednio wcześnie, uwzględniając czas niezbędny do wystąpienia efektu terapeutycznego tych leków, żeby zapobiec wystąpieniu przeczulicy bólowej i towarzyszącym jej zaburzeniom hemodynamicznym. Dlatego zaleca się wybór leku(ów), dawki i czasu podania przed zakończeniem wlewu remifentanylu. Alternatywnymi opcjami leczenia bólu są długo działające analgetyki lub leki przeciwbólowe podawane dożylnie lub miejscowo, których podawanie może być kontrolowane przez personel medyczny lub samego pacjenta, a ich staranny dobór powinien uwzględniać potrzeby pacjenta.
Przewlekłe stosowanie agonistów receptorów µ-opioidowych może spowodować rozwój tolerancji.

Zalecenia dotyczące rozintubowania i zakończenia wlewu remifentanylu
W celu zapewnienia płynnego zakończenia stosowania remifentanylu zaleca się przed rozintubowaniem pacjenta stopniowe zmniejszanie szybkości wlewu remifentanylu przez 1 godzinę do osiągnięcia dawki 0,1 µg/kg mc./min (6 µg/kg mc./godz.).
Po rozintubowaniu szybkość wlewu należy zmniejszać o 25% w odstępach co najmniej 10-minutowych, aż do zakończenia wlewu. W czasie odłączania pacjenta od respiratora nie należy zwiększać szybkości wlewu remifentanylu, powinien być on tylko zmniejszany, a w miarę potrzeby uzupełniany innymi analgetykami.
Po zakończeniu wlewu remifentanylu kaniulę żylną należy przepłukać lub usunąć, aby zapobiec kolejnemu nieumyślnemu podaniu leku.

Podczas podawania innych leków opioidowych, będących częścią alternatywnej analgezji, należy ściśle monitorować stan pacjenta. Korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej spowodowanej przez te leki.

4.2.3.2. Dzieci

Nie zaleca się stosowania remifentanylu u dzieci na oddziałach intensywnej opieki medycznej, ponieważ nie ma dostępnych danych dotyczących tej grupy pacjentów.

4.2.3.3. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania powyżej zalecanych dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym poddanych terapii nerkozastępczej, chociaż klirens metabolitów, kwasów karboksylowych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest zmniejszony (patrz punkt 5.2).

4.2.4. Szczególne grupy pacjentów

4.2.4.1. Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Znieczulenie ogólne
Podając remifentanyl tej grupie pacjentów należy zachować szczególną ostrożność.
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.

Ze względu na zwiększoną wrażliwość pacjentów w podeszłym wieku na remifentanyl, podczas podawania remifentanylu w systemie docelowej kontrolowanej infuzji 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 pacjenta.

Znieczulenie w kardiochirurgii
Nie jest wymagane zmniejszanie dawki początkowej (patrz punkt 4.2.2. *Kardiochirurgia*.)

Intensywna terapia
Nie jest wymagane zmniejszanie dawki początkowej (patrz rozdział *Intensywna opieka medyczna* powyżej).

4.2.4.2. Pacjenci z otyłością

W przypadku infuzji kontrolowanej ręcznie u pacjentów z otyłością zaleca się zmniejszenie dawki remifentanylu i dostosowanie 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 produktu leczniczego u tych pacjentów, dawkę remifentanylu podawanego w systemie docelowej kontrolowanej infuzji 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 produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej, jednak u tych pacjentów 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 poddawani zabiegom neurochirurgicznym

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

4.2.4.6. Pacjenci z grupy III/IV ASA

Znieczulenie ogólne
Ponieważ działanie hemodynamiczne silnych opioidów może być nasilone u pacjentów z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ang. American Society of Anaesthesiology, ASA), należy zachować ostrożność podczas podawania remifentanylu w tej grupie pacjentów, 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 docelowej kontrolowanej infuzji, 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.

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

4.2.5. Zalecenia dotyczące ręcznej regulacji szybkości wlewu remifentanylu

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

Szybkość wlewu	**Szybkość podawania wlewu (ml/kg mc./godz.) 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	Nie zaleca się
0,025	0,075	0,06	0,03	Nie zaleca się
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/godz.), roztwór o stężeniu 20 µg /ml

Szybkość wlewu	**Masa ciała pacjenta (kg)**						
(µg/kg mc./min)	**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/godz.), roztwór o stężeniu 25 µg/ml

Szybkość wlewu	**Masa ciała pacjenta (kg)**									
(µg/kg mc./min)	**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	1,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Tabela 10: Szybkości wlewu remifentanylu (ml/godz.), roztwór o stężeniu 50 µg/ml

Szybkość wlewu	**Masa ciała pacjenta (kg)**							
(µg/kg mc./ min)	**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/godz.), roztwór 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

Remifentanyl Kabi zawiera glicynę, dlatego jest on przeciwwskazany do stosowania zewnątrzoponowego i dooponowego (patrz punkt 5.3).
Remifentanyl Kabi jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na remifentanyl, inne pochodne fentanylu lub jakikolwiek składnik produktu leczniczego.
Przeciwwskazane jest stosowanie remifentanylu jako jedynego środka wprowadzającego 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 pacjentów oraz podawany tylko przez osoby specjalnie wyszkolone 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, przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej, brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego przez dłuższy czas u tych pacjentów. Dlatego dłuższe stosowanie produktu leczniczego u pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej nie jest zalecane.

Szybkie zakończenie działania produktu leczniczego
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. Dlatego, przed zakończeniem wlewu remifentanylu, pacjent musi otrzymać alternatywne leki przeciwbólowe i uspokajające odpowiednio wcześnie, uwzględniając czas niezbędny do wystąpienia efektu terapeutycznego tych leków, żeby zapobiec wystąpieniu przeczulicy bólowej i towarzyszącym jej zaburzeniom hemodynamicznym.
U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, leki przeciwbólowe należy podać przed odstawieniem remifentanylu. Należy uwzględnić czas niezbędny do wystąpienia maksymalnego efektu terapeutycznego długo działającego leku przeciwbólowego. 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.

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

Sztywność mięśniowa – zapobieganie i leczenie

Podczas stosowania zalecanych dawek może wystąpić sztywność mięśniowa. Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, występowanie sztywności mięśni zależy od dawki i szybkości podawania. Z tego powodu pojedyncze wstrzyknięcie nie powinno trwać 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.
Nadmierną sztywność mięśniową, występującą podczas wprowadzania do znieczulenia, należy leczyć stosując środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) dodatkową dawkę anestetyków. Sztywność mięśniową obserwowaną podczas stosowania remifentanylu jako leku przeciwbólowego można leczyć przerywając lub zmniejszając szybkość jego wlewu. Po przerwaniu wlewu remifentanylu sztywność mięśniowa ustępuje w ciągu kilku minut. Alternatywnie, można podać antagonistę receptora μ-opioidowego, jednak może to odwrócić lub zmniejszyć działanie przeciwbólowe remifentanylu.

Depresja oddechowa – zapobieganie i leczenie
Podobnie jak podczas stosowania wszystkich silnie działających opioidów, głębokiej analgezji towarzyszy znaczna depresja oddechowa. Z tego powodu remifentanyl może być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i leczenie depresji oddechowej. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tacy pacjenci mogą być nieco bardziej wrażliwi na wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy. Pacjentów tych należy dokładnie monitorować, a dawka remifentanylu powinna być dostosowywana do indywidualnych potrzeb pacjenta.

W przypadku wystąpienia depresji oddechowej 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. Jednak w przypadku dodatkowych czynników [np. niezamierzonego podania w pojedynczym wstrzyknięciu (patrz rozdział poniżej) lub jednoczesnego podawania opioidów o dłuższym czasie działania] obserwowano depresję oddechową występującą do 50 minut po przerwaniu wlewu remifentanylu.
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 anestetyków bądź zastosować odpowiednio płyny dożylne, leki obkurczające naczynia (działające wazopresyjnie) lub leki 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 produktu leczniczego
W przestrzeni martwej linii żylnej i (lub) kaniuli może być obecna ilość remifentanylu wystarczająca do wywołania depresji oddechowej, bezdechu i (lub) sztywności mięśniowej.
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 linii żylnej o dużym przepływie lub do oddzielnego cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania wyłącznie tego leku, który jest usuwany po zakończeniu stosowania remifentanylu.

Noworodki i niemowlęta
Dostępne dane dotyczące stosowania remifentanylu u noworodków/niemowląt w wieku poniżej 1 roku są ograniczone (patrz punkty 4.2.1.3 i 5.1).

Nadużywanie produktu leczniczego
Remifentanyl, podobnie jak inne opioidy, może powodować uzależnienie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Remifentanyl nie jest metabolizowany przez cholinesterazę osoczową, zatem nie należy spodziewać się interakcji z lekami metabolizowanymi przez ten enzym.
Remifentanyl, tak jak inne opioidy, podawany w infuzji kontrolowanej ręcznie czy w systemie docelowej kontrolowanej infuzji, umożliwia zastosowanie mniejszej ilości wziewnych anestetyków lub zmniejszenie dawek dożylnych anestetyków oraz benzodiazepin niezbędnych do znieczulenia (patrz rozdział 4.2). Jeżeli dawki równocześnie podawanych leków wpływających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) nie zostaną zmniejszone, to działania niepożądane wywołane przez te leki mogą występować częściej. Informacje dotyczące interakcji z innymi opioidami w odniesieniu do znieczulenia są bardzo ograniczone.
Działanie remifentanylu na układ sercowo-naczyniowy (obniżenie ciśnienia tętniczego i bradykardia) może być nasilone u pacjentów otrzymujących jednocześnie takie leki jak beta-adrenolityki i leki blokujące kanały wapniowe (patrz także punkt 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 stosowania u ludzi jest nieznane. Z tego względu Remifentanyl Kabi 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 powodować depresję oddechową u dziecka.

Karmienie piersią
Brak danych dotyczących przenikania remifentanylu do mleka kobiecego. Jednak analogi fentanylu są wydzielane z mlekiem kobiecym, a obecność metabolitów remifentanylu stwierdzono w mleku samic szczura po podaniu remifentanylu. Dlatego należy zachować ostrożność, a matkom karmiącym należy zalecić przerwanie karmienia piersią przez 24 godziny po podaniu remifentanylu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Remifentanyl wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu, jeśli po zastosowaniu remifentanylu i anestetyków 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.

Częstość występowania została określona w następujący sposób:

Bardzo często	≥1/10
Często	≥1/100 do <1/10
Niezbyt często	≥1/1 000 do <1/100
Rzadko	≥1/10 000 do <1/1 000
Bardzo rzadko	< 1/10 000
Częstość nieznana	(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 anestetykiem 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 anestetykami

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

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: ostra depresja oddechowa, bezdech
Niezbyt często: niedotlenienie

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 leków przeciwbólowych, objawem przedawkowania jest zwiększenie farmakologicznego działania remifentanylu. Z powodu bardzo krótkiego czasu działania remifentanylu, potencjalne zagrożenie wynikające z przedawkowania produktu leczniczego 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, utrzymywać drożność dróg oddechowych, rozpocząć wentylację wspomaganą lub kontrolowaną z tlenem, utrzymywać odpowiednią czynność układu krążenia.
W przypadku, gdy depresji oddechowej towarzyszy sztywność mięśniowa, konieczne może być podanie leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w celu umożliwienia oddechu wspomaganego lub kontrolowanego. Można podać płyny dożylne i leki wywołujące skurcz naczyń w leczeniu spadku ciśnienia lub zastosować inne leczenie wspomagające.
W przypadku ciężkiej depresji oddechowej można 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: leki do znieczulenia ogólnego, opioidy kod ATC: N01A H06.

Remifentanyl jest selektywnym agonistą receptora μ-opioidowego o szybko występującym działaniu i bardzo krótkim czasie działania. Antagoniści receptorów opioidowych (nalokson) usuwają działanie remifentanylu na receptor μ-opioidowy.
Oznaczenia histaminy u pacjentów i zdrowych ochotników nie wykazywały wzrostu poziomu histaminy po podaniu remifentanylu w jednorazowym wstrzyknięciu, w dawkach do 30 μg/kg mc.

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

W randomizowanym (remifentanyl: halotan w stosunku 2:1), otwartym, wieloośrodkowym badaniu w grupach równoległych u 60 młodych niemowląt i noworodków w wieku poniżej 8 tygodni życia (średnia 5,5 tygodnia) z grup I i II w skali ASA, które poddano pyloromiotomii, porównano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania remifentanylu (podanego początkowo w postaci infuzji ciągłej w dawce 0,4 μg/kg/min; w razie potrzeby podano dodatkowe dawki lub zmieniono szybkość infuzji) z zastosowaniem halotanu (podanego w stężeniu 0,4%, zwiększanym w razie potrzeby). Podtrzymanie znieczulenia osiągnięto poprzez podanie dodatkowo podtlenku azotu (N_2O) w stężeniu 70% w mieszaninie z tlenem w stężeniu 30%. Czas wybudzania był szybszy (nieistotnie) w grupie przyjmującej remifentanyl w porównaniu do grupy, w której zastosowano halotan.

Zastosowanie podczas znieczulenia ogólnego całkowicie dożylnego (TIVA) – dzieci w wieku od 6 miesięcy do 16 lat:

W trzech randomizowanych, otwartych badaniach klinicznych zastosowanie znieczulenia ogólnego całkowicie dożylnego z wykorzystaniem remifentanylu porównano ze znieczuleniem wziewnym. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Interwencja chirurgiczna	**Wiek (lat), (N)**	**Warunki badania (podtrzymanie)**	**Rozintubowanie (min),** **(średnia (odchylenie standardowe))**
zabiegi chirurgiczne dolnej części brzucha / urologiczne	0,5 – 16 (120)	TIVA: propofol (5 – 10 mg /kg mc./godz.) + remifentanyl (0,125 – 1,0 μg/kg mc./min)	11,8 (4,2)
		Znieczulenie wziewne: sewofluran (1,0 – 1,5 MAC) + remifentanyl (0,125 – 1,0 μg/kg mc./min)	15,0 (5,6) ($p < 0,05$)
zabiegi chirurgiczne otolaryngologiczne	4 – 11 (50)	TIVA: propofol (3 mg /kg mc./godz.) + remifentanyl (0,5 μg/kg mc./min)	11 (3,7)
		Znieczulenie wziewne: desfluran (1,3 MAC) + mieszanina N_2O	9.4 (2.9) Nieistotne
zabiegi chirurgiczne ogólne lub otolaryngologiczne	2 – 12 (153)	TIVA: remifentanyl (0,2 – 0,5 μg/kg mc./min) + propofol (100 – 200 μg/kg mc./min)	Czas rozintubowania porównywalny (na podstawie ograniczonych danych)
		Znieczulenie wziewne: sewofluran	

		(1 – 1,5 MAC) + mieszanina N_2O	

W badaniu porównawczym zastosowania remifentanylu w skojarzeniu z propofolem i remifentanylu w skojarzeniu z sewofluranem podczas zabiegów chirurgicznych dolnej części brzucha lub urologicznych, niedociśnienie występowało istotnie częściej w grupie, w której zastosowano remifentanyl z sewofluranem, a bradykardia występowała istotnie częściej w grupie, w której zastosowano remifentanyl z propofolem. W badaniu porównawczym zastosowania remifentanylu w skojarzeniu z propofolem i desfluranu w skojarzeniu z podtlenkiem azotu podczas zabiegów chirurgicznych otolaryngologicznych, obserwowano istotnie zwiększenie częstości serca u pacjentów, którym podano desfluran z podtlenkiem azotu w porównaniu do pacjentów, którym podano remifentanyl z propofolem oraz do wartości prawidłowych.

5.2 Własności 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 mc./min stężenie remifentanylu we krwi wzrasta o 2,5 ng/ml.
Remifentanyl wiąże się z białkami osocza średnio w 70%.

Metabolizm
Remifentanyl jest opioidem metabolizowanym przez esterazę i jest wrażliwy na metabolizowanie przez niespecyficzne esterazy krwi i tkanek. Metabolizm remifentanylu prowadzi do wytworzenia nieaktywnego kwasu karboksylowego (1/4600 siły działania remifentanylu).
W badaniach przeprowadzonych u ludzi stwierdzono, że farmakologiczne działanie leku jest związane ze związkiem macierzystym. Z tego względu działanie metabolitu nie ma żadnych następstw klinicznych. Okres półtrwania tego metabolitu u zdrowych dorosłych wynosi 2 godziny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek przeciętnie 95% remifentanylu wydalane jest z moczem jako metabolit – kwas karboksylowy.
Remifentanyl nie jest substratem dla cholinoesterazy osoczowej.

Przechodzenie przez łożysko i do mleka matki
W badaniach przeprowadzonych u ludzi stwierdzono, że średnie stężenia remifentanylu we krwi u matek były dwukrotnie większe niż we krwi płodowej. Jednak w niektórych przypadkach stężenia płodowe były podobne do stężeń u matki. Współczynnik tętniczo – żylny stężenia remifentanylu u płodu wynosi średnio 30%, co sugeruje metabolizowanie remifentanylu przez organizm noworodka. U karmiących samic szczurów stwierdzono przenikanie do mleka zarówno remifentanylu jak i jego metabolitów.

Kardioanestezja
Klirens remifentanylu zmniejsza się o około 20% u pacjentów w czasie krążenia pozaustrojowego z hipotermią (temperatura ciała 28°C). Obniżenie temperatury ciała o 1°C zmniejsza wydalanie remifentanylu o 3%.

Zaburzenia czynności nerek
Szybkie wyprowadzenie z analgezji i sedacji wywołanej przez remifentanyl nie jest zaburzane przez stopień wydolności nerek.
Właściwości farmakokinetyczne remifentanylu nie zmieniają się istotnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, nawet po podawaniu przez 3 doby w warunkach intensywnej opieki medycznej. Klirens metabolitu, kwasu 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 pokazują, że gromadzenie metabolitu nie powoduje klinicznie znaczących efektów μ-opioidowych u tych pacjentów, nawet po wlewie remifentanylu trwającym do 3 dób. Dotychczas brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki metabolitów po infuzji remifentanylu trwającej dłużej niż 3 doby.

Nie ma dowodów, że remifentanyl jest usuwany w czasie leczenia nerkozastępczego. Metabolit, kwas karboksylowy jest usuwany w czasie hemodializy w 25-35%. U pacjentów z anurią okres półtrwania metabolitu, kwasu karboksylowego, wydłuża się do 30 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby
Właściwości farmakokinetyczne remifentanylu nie zmieniają się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, oczekujących na przeszczep wątroby ani w okresie „bezwątrobowej" fazy operacji przeszczepiania wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy. Pacjentów tych należy ściśle monitorować, a dawkę remifentanylu należy dostosować odpowiednio do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Dzieci i młodzież
Średni klirens i objętość dystrybucji remifentanylu w stanie stacjonarnym są podwyższone u młodszych dzieci i zmniejszają się do 17. roku życia do wartości charakterystycznych u młodych osób dorosłych. Okres półtrwania fazy eliminacji remifentanylu u noworodków nie różni się istotnie od młodych zdrowych dorosłych. Zmiany w działaniu przeciwbólowym po zmianie szybkości wlewu remifentanylu powinny następować szybko, podobnie jak u zdrowych młodych dorosłych. Właściwości farmakokinetyczne metabolitu, kwasu karboksylowego, u dzieci od 2 do 17 lat są podobne do obserwowanych u dorosłych, po skorygowaniu różnic masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku
Klirens remifentanylu u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) jest nieco obniżony (o około 25%) w porównaniu z klirensem u ludzi młodych. Aktywność farmakodynamiczna remifentanylu wzrasta wraz z wiekiem. U pacjentów w podeszłym wieku EC_{50} remifentanylu, podczas którego tworzą się fale delta w elektroencefalogramie (EEG) jest o 50% mniejsze niż u młodych pacjentów. Dlatego wstępną dawkę remifentanylu u pacjentów w podeszłym wieku należy zmniejszyć o 50%, a kolejne dawki 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 podawania remifentanylu.

Toksyczność przewlekła
Remifentanyl podawany w pojedynczych wstrzyknięciach niewentylowanym 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 niewentylowanym szczurom i psom, ponieważ w badaniach tych stosowano dawki niepowodujące 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. niezawierającego 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 produkcie leczniczym Remifentanyl Kabi, ta obserwacja nie ma znaczenia podczas dożylnego stosowania produktu leczniczego Remifentanyl Kabi.

Badania dotyczące toksyczności reprodukcyjnej
Badania przenikania przez łożysko u szczurów i królików wykazały, że młode są narażone na remifentanyl i (lub) jego metabolity w czasie wzrostu i rozwoju. Metabolity remifentanylu wydzielane są do mleka samic szczura.
Remifentanyl zmniejszał płodność samców szczurów po codziennym podaniu w dożylnym wstrzyknięciu przez co najmniej 70 dni dawki 0,5 mg/kg lub około 250 razy maksymalnej zalecanej do stosowania u ludzi dawki 2 mikrogramy/kg w pojedynczych wstrzyknięciach. Płodność samic szczurów nie była zaburzona podczas podawania dawki do 1 mg/kg podawanej przez co najmniej 15 dni przed zapłodnieniem. Nie obserwowano działania teratogennego podczas podawania 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 (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego Remifentanyl Kabi, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji z innymi produktami leczniczymi, oprócz 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.
Remifentanyl Kabi nie powinien być mieszany z propofolem w tym samym roztworze do wstrzykiwań.
Kompatybilność w czasie podawania przez wspólny cewnik dożylny, patrz punkt 6.6

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Remifentanyl Kabi przez tę samą linię do podawania dożylnego z krwią/osoczem/surowicą, ponieważ niespecyficzne esterazy w produktach leczniczych krwiopochodnych mogą prowadzić do hydrolizy remifentanylu do jego nieaktywnych metabolitów.
Nie należy mieszać produktu leczniczego Remifentanyl Kabi z innymi lekami przed podaniem.

6.3 Okres ważności

W opakowaniu do sprzedaży:
Remifentanyl Kabi, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji: 2 lata.

Po rekonstytucji/rozcieńczeniu:
Stabilność chemiczna i fizyczna w czasie użytkowania została wykazana przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, to za czas i warunki przechowywania odpowiedzialny jest

użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, chyba że odtworzenie przebiegało w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Remifentanyl Kabi, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji: fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 ml, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym wieczkiem.

Wielkości opakowań:
1 lub 5 fiolek w opakowaniu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Rekonstytucja:
Remifentanyl Kabi, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji należy przygotować dodając odpowiednią objętość (przedstawioną w poniższej tabeli) wymienionych poniżej rozpuszczalników, aby otrzymać roztwór o stężeniu około 1 mg/ml.

Produkt leczniczy	**Objętość dodanego rozpuszczalnika**	**Stężenie odtworzonego roztworu**
Remifentanyl Kabi, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	5 ml	1 mg/ml

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

Dalsze rozcieńczanie:
Po odtworzeniu, produktu leczniczego Remifentanyl Kabi, 5 mg nie należy podawać bez dalszego rozcieńczenia do stężenia od 20 do 250 µg/ml (50 µg/ml jest zalecanym stężeniem dla dorosłych a 20 do 25 µg/ml – dla dzieci powyżej 1 roku) w jednym z płynów infuzyjnych wymienionych poniżej.

Do celowej kontrolowanej infuzji (TCI) zalecane rozcieńczenie produktu leczniczego Remifentanyl Kabi, wynosi 20 do 50 µg/ml.

Rozcieńczenie zależy od technicznych możliwości urządzenia do infuzji i przewidywanych wymagań pacjenta.
Do rozcieńczania należy użyć jednego z następujących roztworów:

- woda do wstrzykiwań,
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań,
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań z 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań,
- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań,

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

Przez wspólny cewnik naczyniowy można również podać następujące płyny dożylne:
roztwór mleczanu Ringera do wstrzykiwań,
roztwór mleczanu Ringera i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań.

Remifentanyl Kabi jest zgodny z propofolem podawanym przez ten sam cewnik żylny.

Nie należy stosować innych rozpuszczalników do rozcieńczania.
Roztwór przed podaniem powinien być sprawdzony wizualnie. Roztwór może być stosowany wyłącznie, jeśli jest przejrzysty i wolny od cząstek.

Prawidłowo roztwór remifentanylu do wlewu dożylnego należy przygotować tuż przed jego podaniem (patrz punkt 6.3).
Zawartość fiolki jest przeznaczona do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

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

18232

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

30.05.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO