

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remifentanil Hospira, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 5 mg remifentanylu (w postaci remifentanylu chlorowodorku).

Po odtworzeniu roztwór zawiera 1 mg/ml remifentanylu (w postaci chlorowodorku), jeśli przygotowany jest zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 6.6).

Substancje pomocnicze: 1,15 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Liofilizowana, biała lub żółtawa masa w postaci bryłki lub proszku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Remifentanil Hospira wskazany jest jako środek znieczulający do stosowania podczas wprowadzania i(lub) podtrzymywania znieczulenia ogólnego.

Remifentanil Hospira jest wskazany do znieczulenia pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, mechanicznie wentylowanych w oddziałach intensywnej opieki medycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Remifentanil Hospira może być stosowany jedynie w oddziałach w pełni wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności układu oddechowego i układu krążenia oraz podawany jedynie przez osoby doświadczone w stosowaniu leków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu możliwych działań niepożądanych silnych opioidów, w tym prowadzeniu resuscytacji oddechowej i krążeniowej. Osoby te powinny być również doświadczone w zapewnieniu i utrzymaniu drożności dróg oddechowych i prowadzeniu wentylacji wspomaganej.

Remifentanyl w ciągłej infuzji należy podawać wyłącznie za pomocą wykalibrowanej pompy infuzyjnej do rurki zestawu do infuzji o dużym przepływie lub do cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania tego produktu. Cewnik ten należy podłączyć bezpośrednio do lub blisko kaniuli dożylniej, w celu zminimalizowania potencjalnej przestrzeni martwej (patrz punkt 6.6 w celu uzyskania dalszych informacji, włącznie z tabelami, zawierającymi przykłady szybkości infuzji w zależności od masy ciała w celu ułatwienia stopniowego dostosowania dawki remifentanylu u pacjentów wymagających podawania leków anestetycznych). Należy uważać aby nie doszło do zatkania lub odłączenia cewnika, a po zakończeniu infuzji należy odpowiednio przepłukać cewnik, w celu usunięcia resztek remifentanylu (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu zestaw do wstrzykiwań/infuzji dożylniej należy usunąć, aby zapobiec późniejszemu, niezamierzonemu podaniu leku.

Remifentanyl może być także podawany w systemie TCI (ang. Target Controlled Infusion, szybkość wlewu sterowana stężeniem docelowym leku w osoczu) za pomocą dopuszczonego do obrotu wyrobu medycznego, posiadającego model farmakokinetyczny Minto z uwzględnieniem zmiennych dotyczących wieku i beztłuszczowej masy ciała (ang. lean body mass, LMB).

Należy unikać przeciążenia lub zerwania cewnika do infuzji. Po zakończeniu podawania cewnik do infuzji należy odpowiednio przepłukać w celu usunięcia resztek remifentanylu (patrz także punkt 4.4).

Remifentanyl przeznaczony jest wyłącznie do stosowania dożylnego i nie wolno go podawać we wstrzyknięciach nadoponowych lub podtwardówkowych (patrz punkt 4.3).

Rozcieńczanie

Po odtworzeniu liofilizowanego proszku nie należy podawać roztworu remifentanylu bez dalszego rozcieńczenia. Patrz punkt 6.3 i 6.6 w celu uzyskania informacji dotyczących warunków przechowywania produktu, zalecanych płynów do rozcieńczenia oraz zaleceń dotyczących odtworzenia i rozcieńczenia produktu przed podaniem.

Remifentanil Hospira przeznaczony do infuzji kontrolowanej ręcznie może być rozcieńczony do stężeń od 20 do 250 mikrogramów/ml (zalecane rozcieńczenie dla dorosłych wynosi 50 mikrogramów/ml, a dla dzieci rocznych i starszych-20-25 mikrogramów/ml).

Zalecane rozcieńczenie do wlewu sterowanego stężeniem docelowym leku w osoczu dla produktu Remifentanil Hospira wynosi od 20 do 50 mikrogramów/ml.

Znieczulenie ogólne

Podawanie remifentanylu należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji klinicznej pacjenta.

Dorośli

Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie

Poniższa tabela przedstawia początkowe szybkości infuzji i zalecany zakres dawki dla dorosłych:

ZALECANE DAWKOWANIE DLA DOROSŁYCH

	Pojedyncze wstrzyknięcie produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy/kg mc.)	Infuzja ciągła produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy/kg mc./min)	
		Początkowa szybkość infuzji	Zakres
	1 (podawać nie krócej niż przez 30 sekund)	0,5 do 1	-
Podtrzymanie znieczulenia u wentylowanych pacjentów			
Podtlenek azotu (66%)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
Izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
Propofol (dawka początkowa 100 mikrogramów/kg mc./min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

Jeżeli produkt Remifentanil Hospira podawany jest podczas wprowadzania do znieczulenia w pojedynczym wstrzyknięciu, 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 wg powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia działania hemodynamicznego remifentanylu (hipotonia i bradykardia).

Brak danych do sformułowania zaleceń odnośnie podawania jednocześnie z remifentanylem środków usypiających innych, niż wymienione powyżej

Wprowadzenie do znieczulenia

Podczas wprowadzania do znieczulenia produkt Remifentanil Hospira należy podawać wraz ze środkiem usypiającym, takim jak propofol, tiopental czy izofluran. Podanie produktu Remifentanil Hospira po zastosowaniu środka usypiającego zmniejszy częstość występowania sztywności mięśni.

Produkt Remifentanil Hospira może być podawany w infuzji, z szybkością 0,5 do 1 mikrograma/kg mc./min wraz z początkowym pojedynczym wstrzyknięciem 1 mikrograma/kg mc., trwającym nie krócej niż 30 sekund lub bez niego. Początkowe szybkie wstrzyknięcie nie jest konieczne, jeśli intubację dotchawiczą wykonuje się później niż 8 do 10 minut po rozpoczęciu infuzji produktu Remifentanil Hospira.

Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych

Po intubacji dotchawiczej szybkość infuzji produktu Remifentanil Hospira należy zmniejszyć, w zależności od metody znieczulenia, wg wskazań w tabeli powyżej. Ze względu na szybki początek i krótki okres działania remifentanylu, uzyskać celu uzyskania pożądanej odpowiedzi receptora μ -opiodowego, szybkość infuzji należy regulować zwiększając ją o 25-100% lub zmniejszając o 25-50% co 2 do 5 minut. W przypadku zbyt płytkiego znieczulenia produkt można podać dodatkowo w szybkim wstrzyknięciu, co 2 do 5 minut.

Znieczulenie u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową

W czasie znieczulenia pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową, z zabezpieczonymi drogami oddechowymi, może wystąpić zahamowanie czynności oddechowej. Dlatego należy zwrócić uwagę na czynność układu oddechowego, która może być połączona ze sztywnością mięśni. Należy zwrócić szczególną uwagę na dostosowanie dawki do zapotrzebowania pacjenta oraz na ewentualną konieczność wspomagania oddechu. Powinno być dostępne odpowiednie wyposażenie, umożliwiające monitorowanie pacjentów otrzymujących remifentanyl. Istotne jest, aby to wyposażenie zapewniało w pełni leczenie wszystkich stopni zahamowania ośrodka oddechowego (musi być dostępny zestaw do intubacji) i(lub) sztywności mięśni (patrz punkt 4.4 w celu uzyskania dalszych informacji).

Zalecana, początkowa szybkość infuzji do analgezji uzupełniającej podczas znieczulenia pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową wynosi 0,04 mikrograma/kg mc./min; można ją dostosowywać w zależności od pożądanego efektu. W badaniach oceniano zakres dawek od 0,025 do 0,1 mikrograma/kg mc./min.

Nie zaleca się podawania produktu w pojedynczym wstrzyknięciu pacjentom z zachowaną własną czynnością oddechową.

Nie należy stosować remifentanylu jako leku przeciwbólowego do zabiegów u pacjentów zachowujących świadomość lub, gdy nie zabezpieczono dróg oddechowych podczas zabiegu.

Leczenie skojarzone

Remifentanyl umożliwia zmniejszenie koniecznych do znieczulenia dawek wziewnych środków anestetycznych, leków usypiających i benzodiazepin (patrz punkt 4.5).

Dawki następujących środków stosowanych w znieczuleniu: izofluranu, tiopentalu, propofolu i temazepamu mogą być zmniejszone nawet o 75%, gdy produkty te podawane są równocześnie z remifentanylem,

Zalecenia dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania remifentanylu, resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut od zaprzestania podawania leku. Pacjentom poddanym zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, leki przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem podawania remifentanylu. Należy uwzględnić czas niezbędny do wystąpienia maksymalnego efektu terapeutycznego dłużej działającego leku analgetycznego. Wybór leku przeciwbólowego powinien być właściwy dla zabiegu chirurgicznego u pacjenta i zakresu opieki pooperacyjnej.

W sytuacji, kiedy przed zakończeniem zabiegu operacyjnego nie uzyskano wystarczającego poziomu analgezji przy użyciu dłużej działającego leku analgetycznego, może zaistnieć w bezpośrednim okresie pooperacyjnym konieczność dalszego podawania remifentanylu w celu zapewnienia znieczulenia do czasu, kiedy dłużej działający lek analgetyczny osiągnie maksymalny efekt terapeutyczny.

Jeżeli podawanie remifentanylu kontynuowane jest w okresie pooperacyjnym, może on być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie czynności krążeniowo- oddechowej, pod ścisłym nadzorem osób doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu niepożądanych efektów, związanych z wpływem silnych opioidów na czynność oddechową.

Ponadto, w okresie pooperacyjnym zaleca się ściśle monitorowanie pod kątem nasilenia bólu, niedociśnienia tętniczego i bradykardii.

Dalsze wskazówki, dotyczące podawania produktu pacjentom mechanicznie wentylowanym w oddziałach intensywnej opieki medycznej podano poniżej.

U pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową szybkość infuzji remifentanylu należy początkowo zmniejszyć do 0,1 mikrograma/kg mc./min. Szybkość infuzji może być następnie zwiększona lub zmniejszona, o 0,025 mikrograma/kg mc./min w odstępach 5-minutowych, w celu uzyskania równowagi pomiędzy stopniem analgezji i stopniem zahamowania czynności układu oddechowego.

Nie zaleca się podawania produktu w pojedynczych wstrzyknięciach w celu leczenia bólu w okresie pooperacyjnym u pacjentów oddychających spontanicznie.

Infuzja sterowana stężeniem docelowym leku w osoczu (TCI)

Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja) i podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych

Podczas wprowadzania do znieczulenia i w trakcie podtrzymania znieczulenia u dorosłych, wentylowanych pacjentów, remifentanyl w docelowej kontrolowanej infuzji należy podawać wraz z dożylnym lub wziewnym środkiem usypiającym (patrz powyżej, tabela dotycząca infuzji kontrolowanej ręcznie). Połączenie z tymi lekami zwyczaj pozwala na uzyskanie wystarczającego poziomu analgezji do wprowadzenia do i podtrzymania znieczulenia w trakcie zabiegu operacyjnego w zakresie docelowych stężeń remifentanylu od 3 do 8 nanogramów/ml. Dawkowanie remifentanylu musi być zindywidualizowane w zależności od reakcji pacjenta. U pacjentów, u których dokonuje się zabiegów związanych ze szczególną stymulacją bólową, może być konieczne uzyskanie docelowego stężenia remifentanylu wynoszącego nawet 15 nanogramów/ml.

W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka usypiającego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać wg powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia efektów hemodynamicznych, (hipotonia i bradykardia) (patrz powyżej, tabela dotycząca infuzji kontrolowanej ręcznie).

W poniższej tabeli podano równoważne stężenia w krwi remifentanylu stosowanego we wlewie sterowanym stężeniem w osoczu, osiąmane w stanie stacjonarnym dla różnych szybkości infuzji kontrolowanej ręcznie.

Stężenie remifentanylu we krwi (ng/ml) oszacowane przy użyciu modelu farmakokinetycznego Minto (1997) u 40 letniego dorosłego mężczyzny o wadze 70 kg i wzroście 170 cm dla różnych szybkości infuzji kontrolowanej ręcznie (mikrogramy/kg mc./min) w stanie stacjonarnym.

Szybkość infuzji remifentanylu (mikrogramy/kg mc./min)	Stężenie remifentanylu we krwi (nanogramy/ml)
0,05	1,3
0,1	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,5	12,6
1	25,2
2	50,5

Ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się stosowania remifentanylu w postaci docelowej kontrolowanej infuzji u pacjentów zachowaną własną czynnością oddechową.

Wskazówki dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Po zakończeniu wlewu sterowanego stężeniem w osoczu lub zmniejszeniu docelowego stężenia pod koniec zabiegu operacyjnego, powrót spontanicznej czynności oddechowej pacjenta powinien nastąpić przy stężeniu remifentanylu w zakresie od 1 do 2 nanogramów /ml. Tak jak w przypadku infuzji kontrolowanej ręcznie, przed zakończeniem zabiegu operacyjnego należy ustalić analgezję w okresie pooperacyjnym przy użyciu dłużej działającego leku analgetycznego (patrz także: Wskazówki dotyczące zakończenia podawania produktu lub kontynuacji w bezpośrednim okresie pooperacyjnym w części dotyczącej infuzji kontrolowanej ręcznie).

Ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się stosowania produktu Remifentanil Hospira w trybie TCI w celu zapewnienia analgezji w okresie pooperacyjnym.

Dzieci (w wieku 1-12 lat)

Jednoczesne podawanie remifentanylu z dożylnymi środkami znieczulającymi stosowanymi we wprowadzeniu do znieczulenia nie było szczegółowo badane u dzieci i nie jest z tego względu zalecane.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania remifentanylu w trybie TCI u dzieci. Z tego względu nie zaleca się stosowania remifentanylu w trybie TCI w tej grupie wiekowej.

Jeśli produkt Remifentanil Hospira podawany jest w pojedynczym wstrzyknięciu, to powinno ono trwać nie krócej niż 30 sekund. Zabieg można rozpocząć nie wcześniej niż po 5 minutach od rozpoczęcia infuzji remifentanylu, jeżeli nie było ono poprzedzone podaniem leku w pojedynczym wstrzyknięciu.

Jeśli remifentanyl podawany jest wyłącznie z podtlenkiem azotu (70%), szybkość infuzji do podtrzymania znieczulenia powinna wynosić pomiędzy 0,4 a 3 mikrogramy/kg mc./min. Pomimo, że nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących stosowania tego schematu znieczulenia u dzieci,

dane dotyczące stosowania u dorosłych wskazują, że dawka 0,4 mikrograma/kg mc./min stanowi odpowiednią dawką początkową.

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

Podtrzymanie znieczulenia

W celu podtrzymania znieczulenia zalecane są następujące dawki remifentanylu :

ZALECANE DAWKOWANIE DLA DZIECI (W WIEKU 1-12 LAT)

Jednocześnie stosowane środki anestetyczne	Pojedyncze wstrzyknięcie produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy/kg mc.)	Infuzja ciągła (mikrogramy/kg mc./min)	
		Szybkość początkowa	Szybkość
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 proporcji 2:1

Leczenie skojarzone

W zalecanych powyżej dawkach, remifentanyl istotnie zmniejsza ilość środków usypiających, koniecznych dla podtrzymania znieczulenia ogólnego. Dlatego też, aby uniknąć nasilenia efektów hemodynamicznych, takich jak hipotonia i bradykardia, izofluran, sewofluran i halotan należy podawać w dawkach podanych powyżej. Ze względu na brak danych nie można sformułować zaleceń odnośnie dawkowania innych środków usypiających stosowanych jednocześnie z remifentanylem (patrz punkt powyżej: Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie-Leczenie skojarzone).

Zalecenia dotyczące leczenia pacjenta w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania remifentanylu:

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania remifentanylu, resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut od zaprzestania podawania leku. U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których przewiduje się wystąpienie bólu pooperacyjnego, środki przeciwbólowe należy podać przed odstawieniem remifentanylu. Należy zapewnić wystarczający czas umożliwiający osiągnięcie efektu terapeutycznego przez dłużej działające leki analgetyczne. Wybór leku (leków) przeciwbólowego, jego dawkę i czas podania należy zaplanować z wyprzedzeniem, dostosowując go do rodzaju zabiegu chirurgicznego i przewidywanego zakresu opieki pooperacyjnej (patrz punkt 4.4).

Noworodki i niemowlęta (w wieku poniżej 1 roku życia)

Istnieją ograniczone doświadczenia z badań klinicznych dotyczące stosowania remifentanylu u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 1 roku życia; patrz punkt 5.1). Właściwości farmakokinetyczne remifentanylu u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 1 roku życia),

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 remifentanylu w 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.

Specjalne grupy pacjentów

Zalecenia dotyczące dawkowania w specjalnych grupach pacjentów (pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci otyli, pacjenci z niewydolnością czynności nerek i wątroby, pacjenci poddawani zabiegom neurochirurgicznym, pacjenci z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA) patrz punkt poniżej .

Kardiochirurgia

Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie

Poniższa tabela przedstawia zalecane dawki dla pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym.

ZALECENIA DOTYCZĄCE DAWKOWANIA W KARDIOANESTEZJI

Wskazanie	Pojedyncze wstrzyknięcie produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy/kg mc.)	Infuzja ciągła produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy/kg mc./min)	
		Początkowa szybkość infuzji	Standardowe dawki podtrzymujące
Intubacja	niezalecane	1	-
Podtrzymanie znieczulenia			
Izofluran (dawka początkowa 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
Propofol (dawka początkowa 50 mikrogramów/kg mc./min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
Kontynuacja znieczulenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, przed rozintubowaniem	niezalecane	1	0 do 1

Wprowadzenie do znieczulenia

Po podaniu leku usypiającego i uzyskaniu u pacjenta zniesienia świadomości, należy rozpocząć podawanie produktu Remifentanil Hospira z początkową szybkością 1 mikrogram/kg mc./min. Nie zaleca się podawania produktu Remifentanil Hospira w pojedynczych wstrzyknięciach w czasie wprowadzania do znieczulenia pacjentów do zabiegów kardiochirurgicznych. Intubacji dotchawiczej nie należy przeprowadzać przed upływem 5 minut od rozpoczęcia infuzji.

Podtrzymanie znieczulenia

Po zaintubowaniu, szybkość infuzji produktu Remifentanil Hospira powinna zostać dostosowana do potrzeb pacjenta. W razie potrzeby można dodatkowo stosować pojedyncze wstrzyknięcia remifentanylu. U pacjentów obarczonych dużym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia, takich jak pacjenci poddawani zabiegom operacyjnym zastawek serca lub pacjenci z zaburzoną czynnością lewej komory, nie zaleca się przekraczania w pojedynczym wstrzyknięciu dawki 0,5 mikrograma/kg mc.

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

Leczenie skojarzone

W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco zmniejsza ilość leku usypiającego, koniecznego do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać wg powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia wpływu remifentanylu na hemodynamikę (hipotonia i bradykardia). Ze względu na brak danych nie można sformułować zaleceń odnośnie dawkowania innych środków anestetycznych podczas znieczulenia ogólnego, stosowanych jednocześnie z remifentanylem (patrz powyżej” Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie- Leczenie skojarzone”).

Zalecenia dotyczące podawania leku w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Kontynuacja znieczulenia remifentanylem w okresie pooperacyjnym przed rozintubowaniem pacjenta

Podczas transportu pacjenta do oddziału pooperacyjnego zaleca się kontynuowanie podawania produktu Remifentanil Hospira w infuzji, w takiej samej dawce jak na końcu zabiegu operacyjnego. Należy ściśle monitorować poziom analgezji i sedacji, a szybkość infuzji produktu Remifentanil Hospira powinna być dostosowywana do stanu i potrzeb pacjenta (dalsze informacje dotyczące pacjentów w oddziałach intensywnej opieki medycznej, patrz: Zastosowanie w intensywnej opiece medycznej).

Wprowadzenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania produktu Remifentanil Hospira

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania remifentanylu, resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut od zaprzestania podawania leku. Przed przerwaniem podawania produktu Remifentanil Hospira pacjentom należy podać alternatywne środki przeciwbólowe i sedatywne, w celu zapewnienia wystarczającego czasu umożliwiającego osiągnięcie efektu terapeutycznego przez te środki. Z tego względu, wybór leku(ów), dawki oraz czas podania dawki powinny być zaplanowane wcześniej, przed odłączeniem pacjenta od respiratora.

Zalecenia dotyczące zakończenia podawania produktu Remifentanil Hospira

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania Remifentanil Hospira, u pacjentów chorych na serce opisywano występowanie nadciśnienia tętniczego, dreszczy i bólów bezpośrednio po zakończeniu infuzji produktu Remifentanil Hospira (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych należy zastosować odpowiednie, alternatywne leczenie przeciwbólowe (jak opisano powyżej) poprzedzające zakończenie infuzji produktu Remifentanil Hospira. Zaleca się zakończenie infuzji remifentanylu przez zmniejszanie szybkości infuzji o 25% w odstępach co najmniej 10-cio minutowych aż do zakończenia wlewu.

Nie należy zwiększać szybkość infuzji produktu Remifentanil Hospira podczas odłączania pacjenta od respiratora. Dopuszczalne jest jedynie zmniejszanie szybkości infuzji 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 w okresie przejściowym przed uzyskaniem skutecznej, alternatywnej analgezji, należy ściśle monitorować pacjenta. Korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Podawanie we wlewie sterowanym stężeniem docelowym leku (TCI)

Wprowadzenie do znieczulenia i podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych

Podczas wprowadzania do znieczulenia i w trakcie podtrzymania znieczulenia u dorosłych, wentylowanych pacjentów, produkt Remifentanil Hospira we wlewie sterowanym stężeniem docelowym leku (TCI) należy podawać wraz z dożylnymi lub wziewnymi środkami usypiającymi (patrz tabela w punkcie „*Kardiochirurgia- Infuzja kontrolowana ręcznie- Zalecenia dotyczące dawkowania w kardioanestezji*”). Podawanie jednocześnie z tymi środkami zwyczaj pozwala na uzyskanie wystarczającego poziomu analgezji podczas zabiegów kardiochirurgicznych w zakresie wyższych, końcowych, docelowych stężeń remifentanylu w porównaniu do stosowanych w znieczuleniu w chirurgii ogólnej. 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, remifentanil znacząco zmniejsza ilość środka usypiającego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać wg powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia efektów hemodynamicznych, takich jak hipotonia i bradykardia (patrz punkt „*Kardiochirurgia - Infuzja kontrolowana ręcznie- Zalecenia dotyczące dawkowania w kardioanestezji*”).

W celu uzyskania informacji dotyczących stężeń remifentanylu osiąganych w przypadku infuzji kontrolowanej ręcznie, patrz Tabela 6.

Zalecenia dotyczące przerwania lub kontynuacji w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Po zakończeniu wlewu sterowanego stężeniem leku (TCI) lub zmniejszeniu docelowego stężenia remifentanylu pod koniec zabiegu operacyjnego powrót spontanicznej czynności oddechowej pacjenta spodziewany jest przy stężeniach w zakresie od 1 do 2 nanogramów/ml. Podobnie jak w przypadku infuzji kontrolowanej ręcznie, przed zakończeniem zabiegu operacyjnego należy ustalić analgezję w okresie pooperacyjnym przy użyciu dłużej działających leków analgetycznych (patrz punkt „*Kardiochirurgia - Infuzja kontrolowana ręcznie - Wskazówki dotyczące zakończenia podawania produktu*”).

Ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się stosowania produktu Remifentanil Hospira w docelowej kontrolowanej infuzji (TCI) w celu zapewnienia analgezji w okresie pooperacyjnym.

Stosowanie na oddziałach intensywnej opieki medycznej - dorośli

Produkt Remifentanil Hospira może być stosowany u pacjentów mechanicznie wentylowanych w oddziale intensywnej opieki medycznej. W razie potrzeby można dodatkowo podać leki sedatywne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, przeprowadzanych u pacjentów w oddziałach intensywnej opieki medycznej badano bezpieczeństwo i skuteczność działania remifentanylu podawanego przez okres do trzech dób. Ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących podawania remifentanylu przez okres dłuższy niż 3 dni, nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności dłuższego leczenia. Z tego względu nie zaleca się podawania remifentanylu przez okres dłuższy niż 3 dni.

Ze względu na brak badań, nie zaleca się podawania produktu we wlewie sterowanym stężeniem leku (TCI) u pacjentów w oddziałach intensywnej opieki medycznej.

U dorosłych zaleca się rozpoczynanie infuzji produktu Remifentanil Hospira z szybkością 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./ godzinę) do 0,15 mikrograma/kg mc./min (9 mikrogramów/kg mc./ godzinę). Szybkość infuzji powinna być zwiększana każdorazowo o 0,025 mikrograma/kg mc./min (1,5 mikrograma/kg mc./ godzinę) do uzyskania pożądanego poziomu znieczulenia. Modyfikacji dawki nie należy dokonywać częściej, niż co 5 minut. Pacjenta należy starannie monitorować i oceniać poziom analgezji w celu dostosowania odpowiedniej szybkości infuzji produktu Remifentanil Hospira. Jeżeli osiągnięto szybkość infuzji, wynoszącą 0,2 mikrograma/kg mc./min (12 mikrogramów/kg mc./ godzinę) a poziom sedacji nie jest wystarczający, zalecane jest podawanie odpowiedniego leku sedatywnego. Dawka środka sedatywnego powinna być dostosowana do pożądanego poziomu sedacji. Szybkość infuzji produktu Remifentanil Hospira może być ponownie zwiększana o 0,025 mikrograma/kg mc./min (1,5 mikrograma/kg mc./ godzinę), jeżeli niezbędne jest dodatkowe znieczulenie.

Poniższa tabela podsumowuje zalecenia dotyczące początkowych szybkości infuzji oraz zazwyczaj stosowane zakresy dawek dla zapewnienia analgezji i sedacji u poszczególnych pacjentów.

ZALECANE DAWKOWANIE REMIFENTANYLU NA ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

INFUZJA CIĄGŁA mikrogramy/kg mc./min (mikrogramy/kg mc./godzinę)	
Początkowa szybkość infuzji	Zakres
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,36) do 0,74 (44,4)

W warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej nie jest zalecane podawanie produktu Remifentanil Hospira w pojedynczym wstrzyknięciu.

Stosowanie produktu Remifentanil Hospira zmniejsza wielkość dawek podawanych jednocześnie środków sedatywnych. Poniższa tabela przedstawia zazwyczaj stosowane początkowe dawki środków sedatywnych stosowanych jednocześnie z remifentanylem.

ZALECANE DAWKOWANIE POCZĄTKOWE LEKÓW SEDATYWNYCH, W RAZIE POTRZEBY

Lek sedatywny	Pojedyncze wstrzyknięcie (bolus) (mg/kg mc.)	Szybkość infuzji (mg/kg mc./godzinę.)
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 produkt.

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

Zwiększenie szybkości infuzji produktu Remifentanil Hospira może być potrzebne w celu zapewnienia dodatkowego znieczulenia wentylowanym pacjentom podczas dokonywania zabiegów związanych ze stymulacją bólową, takich jak odsysanie tchawicy, zmiany opatrunków i fizjoterapia. Przed rozpoczęciem zabiegu zaleca się utrzymywać szybkość infuzji, wynoszącą co najmniej 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./ godzinę) przez co najmniej 5 minut przed zabiegiem. Co 2 do 5 minut można dokonywać dalszej modyfikacji dawki przez zwiększenie szybkości infuzji o 25-50%, jeśli spodziewana jest lub wystąpi potrzeba dodatkowego znieczulenia. Podczas stymulacji bólowej średnia szybkość infuzji w celu osiągnięcia dodatkowego znieczulenia

wynosi 0,25 mikrograma/kg mc./min (15 mikrogramów/kg mc./ godzinę), maksymalnie 0,75 mikrograma/kg mc./min (44,4 mikrograma/kg mc./ godzinę).

Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania produktu Remifentanil Hospira

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania remifentanylu, resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut od zaprzestania podawania leku, niezależnie od czasu trwania infuzji. Należy mieć na uwadze możliwość rozwoju tolerancji i przeczulicy bólowej po podaniu remifentanylu. Z tego względu, przed przerywaniem podawania remifentanylu, pacjentom należy podać alternatywne środki przeciwbólowe i uspokajające. Ma to na celu uniknięcie przeczulicy bólowej i związanych z nią zmian hemodynamicznych. Należy uwzględnić czas niezbędny do wystąpienia maksymalnego efektu terapeutycznego długo działającego leku przeciwbólowego. Zaleca się, aby, dobór leku(ów), dawki oraz czas podania były zaplanowane wcześniej, przed zakończeniem podawania remifentanylu. Analgezję można uzyskać przy użyciu długo działających doustnych, dożylnych lub miejscowych leków przeciwbólowych, których podawanie może być kontrolowane przez personel medyczny lub przez pacjenta. Dobór tych leków musi być dostosowany do potrzeb pacjenta.

Długotrwałe podawanie agonistów receptora μ -opiodowego może powodować rozwój tolerancji.

Zalecenia dotyczące rozintubowania i zakończenia infuzji produktu Remifentanil Hospira

W celu zapewnienia płynnego wyjścia ze znieczulenia opartego na remifentanylu, zaleca się stopniowe zmniejszanie szybkości infuzji do 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./h) w ciągu 1 godziny poprzedzającej rozintubowanie.

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

Po zakończeniu infuzji produktu Remifentanil Hospira kaniula dożylna powinna być przepłukana lub usunięta, aby zapobiec późniejszemu, niezamierzonemu podaniu leku.

Jeżeli inne leki opioidowe są podawane w okresie przejściowym przed uzyskaniem skutecznej, alternatywnej analgezji, należy ściśle monitorować pacjenta. Korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Poniższe tabele od 1 do 5 zawierają zalecenia dotyczące ustalenia szybkości infuzji produktu Remifentanil Hospira kontrolowanej ręcznie:

Tabela1: Szybkość infuzji (w ml/godz.) roztworu produktu Remifentanil Hospira

Dawka produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy/kg mc./min)	Szybkość infuzji (ml/kg mc./godzinę.) roztworów o następującym stężeniach:			
	20 mikrogramów/ml 1 mg/50 ml	25 mikrogramów /ml 1 mg/40 ml	50 mikrogramów /ml 1 mg/20 ml	250 mikrogramów /ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	nie zalecane
0,025	0,075	0,06	0,03	nie zalecane
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018

0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabela 2: Szybkość infuzji (w ml/godzinę.) roztworu produktu Remifentanil Hospira o stężeniu 20 mikrogramów /ml

Dawka produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy/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	U	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 3: Szybkość infuzji (w ml/godzinę.) roztworu produktu Remifentanil Hospira o stężeniu 25 mikrogramów/ml

Dawka produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy /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	U	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 4: Szybkość infuzji (w ml/godzinę.) roztworu produktu Remifentanil Hospira o stężeniu 50 mikrogramów/ml

Dawka produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy/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 5: Szybkość infuzji (w ml/godzinę.) roztworu produktu Remifentanil Hospira o stężeniu 250 mikrogramów/ml

Dawka produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy /kg mc./min)	Masa ciała pacjenta (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
0,5	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
0,75	5,40	7,20	9,00	10,80	12,60	14,40	16,20	18,00
1,0	7,20	9,60	12,00	14,40	16,80	19,20	21,60	24,00
1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

Poniższa tabela zawiera równoważne stężenia remifentanylu we krwi, stosowane do TCI, zbliżone do różnych szybkości infuzji kontrolowanej ręcznie w stanie stacjonarnym.

Tabela 6: Stężenie remifentanylu we krwi (nanogramy/ml) oszacowane przy użyciu modelu farmakokinetycznego Minto (1997) u 40 letniego dorosłego mężczyzny o wadze 70 kg i wzroście 170 cm dla różnych szybkości infuzji kontrolowanej ręcznie (mikrogramy/kg mc./min) w stanie stacjonarym.

Dawka produktu Remifentanil Hospira (mikrogramy/kg mc./min)	Stężenie remifentanylu we krwi (nanogramy/ml)
0,05	1,3
0,1	2,6
0,25	6,3
0,4	10,4
0,5	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

Stosowanie leku u dzieci w oddziale intensywnej opieki medycznej:

Nie zaleca się podawania remifentanylu w oddziałach intensywnej opieki medycznej u dzieci, ze względu na brak dostępnych danych w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z niewydolnością nerek w oddziale intensywnej opieki medycznej

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym również u pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu. Należy jednak mieć na uwadze, że u pacjentów z niewydolnością nerek zmniejszony jest klirens metabolitu - kwasu karboksylowego (patrz punkt 5.2).

Specjalne grupy pacjentów

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia)

Znieczulenie ogólne

Należy zachować ostrożność stosując remifentanyl w tej grupie pacjentów. U pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia obserwowano wzrost wrażliwości na farmakodynamiczne działanie remifentanylu, dlatego początkowa dawka produktu Remifentanil Hospira podawana w tej grupie pacjentów powinna stanowić połowę dawki zalecanej u dorosłych. Następnie dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Modyfikacja dawki odnosi się do wszystkich faz znieczulenia, tj. w fazy indukcji, podtrzymania znieczulenia oraz analgezji w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

Ze względu na zwiększoną wrażliwość pacjentów w podeszłym wieku, początkowe stężenie docelowe produktu Remifentanil Hospira podawanego metodą TCI w tej grupie powinno wynosić od 1,5 do 4 nanogramów/ml. Następnie dawkę należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Kardioanestezja

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej.

Intensywna opieka medyczna

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej .

Neurochirurgia

Ograniczone doświadczenia kliniczne u pacjentów poddawanych zabiegom neurochirurgicznym wskazują, że nie są konieczne specjalne zalecenia odnośnie dawkowania w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z III i 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 produktu Remifentanil Hospira w tej grupie chorych. Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej, a następnie dostosowanie szybkości infuzji do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Brak wystarczających danych dotyczących zaleceń odnośnie dawkowania u dzieci.

W metodzie TCI u pacjentów z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA początkowe docelowe stężenie powinno wynosić od 1,5 do 4 nanogramów/ml. Następnie dawkę należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Kardioanestezja

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej.

Pacjenci otyli

Zaleca się, aby u pacjentów otyłych dawkowanie produktu Remifentanil Hospira w infuzji kontrolowanej ręcznie było zmniejszone i dostosowane do ich należnej masy ciała, ponieważ w tej populacji klirens i objętość dystrybucji remifentanilu są lepiej skorelowane z należną niż z aktualną masą ciała pacjenta.

Obliczenia beztłuszczowej masy ciała (ang. lean body mass LBM), na podstawie modelu Minto, może powodować niedoszacowane LBM u kobiet z indeksem masy ciała (ang. body mass index BMI) większym niż 35 kg/m^2 i u mężczyzn z BMI większym niż 40 kg/m^2 . W celu uniknięcia przedawkowania leku u tych pacjentów, podawanie remifentanilu w systemie TCI powinno być uważne i dostosowane do indywidualnej reakcji pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w tym pacjentów w oddziałach intensywnej terapii. Należy jednak mieć na uwadze, że u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zmniejszony jest klirens metabolitu - kwasu karboksylowego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana początkowej dawki w stosunku do dawki stosowanej u zdrowych dorosłych pacjentów, gdyż w tej grupie pacjentów profil farmakokinetyczny remifentanilu jest niezmienny. Jednak pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanilu na ośrodek oddechowy. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani, a dawka remifentanilu dostosowywana do indywidualnych potrzeb pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Remifentanil Hospira zawiera glicynę, dlatego jest on przeciwwskazany do stosowania zewnątrzoponowego i dooponowego (patrz punkt 5.3).

Produkt Remifentanil Hospira jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością remifentanilu, inne pochodne fentanylu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu (patrz punkt 6.1).

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Remifentanil Hospira jako jedyne go środka do wprowadzenia do znieczulenia ogólnego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Remifentanil Hospira może być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i wspomaganie krążenia i oddychania u pacjenta oraz podawany tylko przez osoby doświadczone w stosowaniu leków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu niepożądanych działań silnych opioidów, w tym prowadzeniu resuscytacji oddechowej i krążeniowej. Osoby te powinny być również doświadczone w zapewnieniu i utrzymaniu drożności dróg oddechowych i prowadzeniu wentylacji wspomaganej.

Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania remifentanilu u pacjentów mechanicznie wentylowanych przez okres dłuższy niż 3 dni, w związku z tym nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności dłuższego leczenia. Z tego względu nie zaleca się dłuższego podawania remifentanilu pacjentom w oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Szybkie ustanie działania i zamiana na alternatywne leczenie przeciwbólowe

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania produktu Remifentanil Hospira, znieczulenie pacjenta szybko ustępuje, a resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut od zaprzestania podawania leku. Podczas stosowania remifentanilu, jako agonisty receptora opioidowego μ , należy zwrócić uwagę na możliwość rozwoju tolerancji i przeczulicy. Z tego względu, przed przerwaniem podawania remifentanilu pacjentom należy podać alternatywne środki przeciwbólowe i sedatywne, w celu uniknięcia przeczulicy bólowej i związanych z nią zmian hemodynamicznych. Należy uwzględnić czas niezbędny do wystąpienia maksymalnego efektu terapeutycznego długo działającego leku przeciwbólowego.

U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, środki przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem podawania remifentanilu. Należy uwzględnić czas niezbędny do wystąpienia maksymalnego efektu terapeutycznego dłużej działającego leku przeciwbólowego. Wybór środka przeciwbólowego powinien być uzależniony od stanu pacjenta, rodzaju przeprowadzanego zabiegu chirurgicznego i zakresu opieki pooperacyjnej. Jeśli podawane są inne leki opioidowe w okresie przejściowym przed uzyskaniem skutecznej, alternatywnej analgezji, korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego muszą zawsze uwzględniać potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej po zastosowaniu tych leków.

Niezamierzone podanie leku

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

Zaprzestanie podawania

Rzadko, po nagłym przerwaniu podawania remifentanilu, obserwowano tachykardię, nadciśnienie tętnicze i pobudzenie, szczególnie, gdy produkt podawano dłużej niż 3 dni. W powyższych przypadkach korzystne było ponowne podanie produktu lub zmniejszanie szybkości infuzji. Nie zaleca

się podawania produktu Remifentanil Hospira u pacjentów mechanicznie wentylowanych w oddziale intensywnej opieki medycznej przez okres dłuższy niż 3 dni.

Szttywność mięśni – zapobieganie i leczenie

Po zalecanych dawkach może wystąpić sztywność mięśni. Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, częstość występowania sztywności mięśni zależy od dawki i szybkości podawania. Dlatego też pojedyncze wstrzyknięcie powinno trwać nie krócej niż 30 sekund.

W przypadku wystąpienia sztywności mięśni, wywołanej przez remifentanyl, należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Nadmierna sztywność mięśni występująca podczas wprowadzania do znieczulenia powinna być leczona poprzez podanie środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) dodatkowe środki usypiające. Sztywność mięśni, obserwowana podczas stosowania remifentanilu jako środka przeciwbólowego może być leczona przez przerwanie podawania remifentanilu lub zmniejszenie szybkości infuzji. Sztywność mięśni po przerwaniu podawania remifentanilu w infuzji ustępuje w ciągu kilku minut. Innym rozwiązaniem jest podanie antagonisty opioidowego, który może jednak znieść lub osłabić przeciwbólowe działanie remifentanilu.

Depresja oddechowa – zapobieganie i leczenie

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnych opioidów, silnemu działaniu przeciwbólowemu remifentanilu towarzyszy znaczny hamujący wpływ na ośrodek oddechowy. Remifentanyl powinien być stosowany jedynie na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i leczenie zahamowania ośrodka oddechowego u pacjenta. Szczególną ostrożność należy zachować zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością oddechową oraz ciężką niewydolnością wątroby. Pacjenci ci mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanilu na ośrodek oddechowy. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani, a dawka remifentanilu dostosowywana do indywidualnych potrzeb pacjenta.

W przypadku wystąpienia zahamowania ośrodka oddechowego należy zastosować odpowiednie postępowanie m.in. zwolnienie infuzji o 50% lub tymczasowe przerwanie infuzji. W odróżnieniu do innych pochodnych fentanilu, nie wykazano, by remifentanyl powodował występowanie nawrotu zahamowania ośrodka oddechowego, nawet po długotrwałym podawaniu. Jednakże, w obecności czynników zakłócających (np. niezamierzone podanie w szybkich wstrzyknięciach (patrz punkt poniżej) lub jednoczesne podanie długo działających opioidów) obserwowano zahamowanie ośrodka oddechowego, występujące w czasie do 50 minut po przerwaniu infuzji. Zważywszy, że wiele czynników może wpływać na odzyskiwanie świadomości po operacji, ważne, aby przed przeniesieniem pacjenta z sali pooperacyjnej upewnić się, że odzyskał on pełną świadomość i zdolność skutecznego, samodzielnego oddychania.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W przypadku wystąpienia spadku ciśnienia i bradykardii, mogących prowadzić do asystolii i zatrzymania akcji serca (patrz punkt 4.5 i 4.8), należy zmniejszyć szybkość infuzji remifentanilu, zmniejszyć dawki jednocześnie podawanych środków znieczulających, zastosować płyny dożylnie, leki działające wazopresyjnie lub środki przeciwocholinergiczne.

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

Noworodki/niemowlęta

Dane dotyczące stosowania remifentanilu u noworodków i niemowląt poniżej 1 roku życia są ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Uzależnienie

Podobnie jak inne opioidy, remifentanyl może powodować uzależnienie.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Remifentanyl nie jest metabolizowany przez cholinesterazę osoczną, dlatego też nie należy spodziewać się interakcji z lekami metabolizowanymi przez ten enzym.

Podobnie jak inne opioidy, remifentanyl podawany zarówno w infuzji kontrolowanej ręcznie lub TCI umożliwia zastosowanie mniejszej ilości wziewnych i dożylnych środków znieczulających oraz 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 leki o działaniu kardiodepresyjnym, takie jak beta-adrenolityki i leki blokujące kanał wapniowy (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 pewien szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie obserwowano działania teratogennego u szczurów i królików. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu Remifentanil Hospira nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to konieczne.

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Remifentanil Hospira podczas porodu. Nie ma wystarczających danych, aby zalecać stosowanie remifentanylu podczas porodu czy cięcia cesarskiego. Remifentanyl przenika przez łożysko, a pochodne fentanylu mają hamujący wpływ na ośrodek oddechowy u dziecka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy remifentanyl wydziela się do mleka kobiecego. Ponieważ jednak pochodne fentanylu są wydzielane z mlekiem kobiecym a u karmiących szczurów stwierdzono przenikanie do mleka substancji podobnych do remifentanylu, należy zachować ostrożność i zalecić karmiącej matce przerwanie karmienia piersią na 24 godziny po podaniu remifentanylu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Remifentanil Hospira wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jeżeli przewidywane jest szybkie opuszczenie szpitala przez pacjenta po podaniu remifentanylu, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Zaleca się, by podczas powrotu do domu pacjentowi towarzyszyła inna osoba oraz, by pacjent unikał spożywania napojów alkoholowych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej notowane działania niepożądane remifentanylu wynikają bezpośrednio z jego agonistycznego działania na receptor μ -opiodowy.

Objawy niepożądane podzielono według następujących kategorii:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).	

Częstość występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: u pacjentów otrzymujących remifentanyl w skojarzeniu z jednym lub kilkoma środkami do znieczulenia ogólnego obserwowano reakcje nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie,

Zaburzenia psychiczne

Nieznana: uzależnienie od leku

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia serca

Często: bradykardia
Rzadko: asystolia/zatrzymanie akcji serca, zazwyczaj poprzedzone bradykardią, u pacjentów otrzymujących remifentanyl w skojarzeniu z jednym lub kilkoma środkami do znieczulenia ogólnego

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ostra niewydolność oddechowa, 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 w okresie pooperacyjnym

4.9 Przedawkowanie

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnych opioidowych środków przeciwbólowych, objawem przedawkowania jest nasilenie farmakologicznego działania remifentanylu. Z powodu bardzo krótkiego czasu działania remifentanylu, potencjalne zagrożenie wynikające z przedawkowania leku występuje jedynie bezpośrednio po jego podaniu. Odpowiedź na przerwanie podawania produktu następuje szybko, a powrót do stanu wyjściowego występuje w ciągu 10 minut.

W razie przedawkowania lub podejrzenia przedawkowania, należy podjąć następujące działania: przerwać podawanie produktu Remifentanil Hospira, 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 mięśni, może być konieczne podanie środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe dla ułatwienia oddechu wspomaganego lub kontrolowanego. W leczeniu hipotonii można stosować płyny dożylnie i leki wazopresyjne, a także inne leczenie wspomagające.

W przypadku ciężkiego zahamowania czynności ośrodka oddechowego, dodatkowo, oprócz leczenia wspomagającego czynność oddechową, jako odtrutkę można podać dożylnie antagonistę receptora opioidowego, np. nalokson. Jest mało prawdopodobne, aby czas trwania zahamowania ośrodka oddechowego po przedawkowaniu produktu Remifentanil Hospira był dłuższy niż czas działania antagonisty receptora opioidowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Anestetyki opioidowe. Kod ATC: N01AH06

Remifentanyl jest selektywnym agonistą receptora μ -opiodowego, charakteryzującym się szybkim początkiem działania i bardzo krótkim czasem jego działania. Antagoniści receptorów opiodowych, jak nalokson, znoszą działanie remifentanylu.

Oznaczenia histaminy u pacjentów i zdrowych ochotników nie wykazały zwiększenia stężeń histaminy po podaniu remifentanylu w pojedynczych dawkach do 30 mikrogramów/kg masy ciała.

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 mikrograma/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 (N₂O) 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 mikrograma/kg mc./min)	11,8 (4,2)
		Znieczulenie wziewne: sewofluran (1,0 – 1,5 MAC) + remifentanyl (0,125 – 1,0 mikrograma/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 mikrograma/kg mc./min)	11 (3,7)
		Znieczulenie wziewne: desfluran (1,3 MAC) + mieszanina N ₂ O	9.4 (2.9)
Nieistotne zabiegi chirurgiczne ogólne lub otolaryngologiczne	2 – 12 (153)	TIVA: remifentanyl (0,2 – 0,5 mikrograma/kg mc./min) + propofol (100 – 200 mikrogramów/kg mc./min)	
		Znieczulenie wziewne: sewofluran (1 – 1,5 MAC) + mieszanina N ₂ O	Czas rozintubowania porównywalny (na podstawie ograniczonych danych)

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 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu remifentanylu w zalecanych dawkach, okres efektywnego, biologicznego półtrwania produktu wynosi 3-10 minut.

Średni klirens remifentanylu u zdrowych młodych osób dorosłych wynosi 40 ml/min/kg mc., średnia objętość dystrybucji kompartmentu centralnego 100 ml/kg mc., 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 zwiększeniu szybkości infuzji o 0,1 mikrograma/kg mc./min stężenie remifentanylu we krwi wzrasta o 2,5 nanograma/ml.

Remifentanyl wiąże się z białkami osocza w około 70%.

Metabolizm

Remifentanyl jest metabolizowany przez niespecyficzne esterazy krwi i tkanek. W wyniku metabolizmu powstaje kwas karboksylowy, którego siła działania stanowi 1/4600 siły działania remifentanylu.

Badania u ludzi wskazują, że cała aktywność farmakologiczna związana jest ze związkiem macierzystym. Z tego względu aktywność metabolitu nie ma klinicznego znaczenia.

Okres półtrwania metabolitu u zdrowych osób dorosłych wynosi 2 godziny. Około 95% remifentanylu wydalone jest po 7 do 10 godzin z moczem w postaci kwasu karboksylowego.

Remifentanyl nie jest substratem dla cholinesterazy osoczowej.

Przenikanie przez łożysko oraz do mleka matki

W badaniach przeprowadzonych u ludzi średnie stężenie remifentanylu we krwi matki było dwukrotnie większe niż we krwi płodu. Stosunek stężeń remifentanylu w pępowinowej krwi tętniczej i żyłnej u płodu wynosił około 30%, co sugeruje metabolizm tego leku w organizmie noworodka. Pochodne remifentanylu przenikają do mleka karmiących samic szczura.

Kardioanestezja

U pacjentów będących w stanie hipotermii (temperatura ciała 28°C) i krążeniu pozaustrojowym, dochodzi do zmniejszenia klirensu remifentanylu nawet o 20%. Obniżenie temperatury ciała zmniejsza klirens w fazie eliminacji o 3% na każdy 1°C.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

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

Farmakokinetyka remifentanylu nie jest znacząco zmieniona u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek nawet po podawaniu przez 3 doby w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Nie ma dowodów na usuwanie remifentanylu w trakcie leczenia nerkozastępczego.

Klirens metabolitu karboksylowego jest zmniejszony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek stężenie metabolitu karboksylowego około 100-krotnie przekracza stężenie remifentanylu w stanie stacjonarnym. Dane kliniczne wykazują, że kumulacja metabolitu nie powoduje klinicznie znaczącego wpływu na receptor μ -opiodowy nawet po ciągłym wlewie remifentanylu trwającym 3 doby.

Dotychczas brak danych dotyczących bezpieczeństwa i profilu farmakokinetycznego metabolitów po ciągłej infuzji remifentanylu dłuższej niż 3 doby.

Metabolit karboksylowy jest usuwany w czasie hemodializy w 25-35%. U pacjentów z bezmoczem okres półtrwania metabolitu karboksylowego zwiększa się do 30 godzin.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Farmakokinetyka remifentanylu jest niezmieniona u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, oczekujących na przeszczep wątroby, czy podczas bezwątrobowej fazy operacji przeszczepiania wątroby. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujący wpływ remifentanylu na ośrodek oddechowy. Pacjenci ci powinni być

dokładnie monitorowani, a dawkę remifentanylu należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Farmakokinetyka u dzieci

U młodszych dzieci średni klirens i objętość dystrybucji remifentanylu w stanie stacjonarnym są zwiększone, 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 osób dorosłych. Zmiany w działaniu przeciwbólowym po zmianie szybkości infuzji remifentanylu powinny zachodzić szybko i w sposób podobny do obserwowanego u młodych, zdrowych osób dorosłych. Farmakokinetyka metabolitu karboksylowego u dzieci w wieku 2-17 lat jest, po uwzględnieniu różnic w masie ciała, podobna do obserwowanej u dorosłych.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia) 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 stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Po dożylnym podaniu pojedynczej, dużej dawki remifentanylu nie wentylowanym myszom, szczurom i psom obserwowano spodziewane objawy toksyczności opioidów. W badaniach tych, gatunek o największej wrażliwości, samce szczurów, przeżyły podanie dawki 5 mg/kg.

Krwawienia śródczaszkowe u psów spowodowane hipoksją ustępowały w ciągu 14 dni po zakończeniu stosowania remifentanylu.

Toksyczność przewlekła

Remifentanyln podawany w szybkim wstrzyknięciu nie wentylowanym szczurom i psom powodował depresję oddechową we wszystkich zakresach badanych dawek oraz mikrokrwawienia wewnątrzczaszkowe u psów. Kolejne badania wykazały, że mikrokrwawienia wewnątrzczaszkowe związane były z hipoksją, a nie z podaniem remifentanylu. Nie obserwowano mikrokrwawień wewnątrzczaszkowych po podaniu nie wentylowanym szczurom i psom dawek, które nie powodowały depresji oddechowej. Na podstawie danych przedklinicznych można wnioskować, że depresja oddechowa i jej następstwa są najbardziej prawdopodobną przyczyną poważnych działań niepożądanych remifentanylu u ludzi.

Dooonowe podanie psom roztworu samej glicyny (bez remifentanylu) powodowało pobudzenie, ból oraz zaburzenie czynności i brak koordynacji tylnych kończyn. Objawy te są uważane za następstwa podania glicyny. Ze względu na pojemność buforową krwi, szybkie rozcieńczenie we krwi oraz niskie stężenie glicyny w składzie produktu Remifentanil Hospira, ta obserwacja nie ma znaczenia dla dożylnego stosowania produktu Remifentanil Hospira.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję

Badania przenikania remifentanylu przez barierę łożyskową u szczurów i królików wykazały, że szczenięta narażone są na działanie remifentanylu i(lub) jego metabolitów w okresie wzrastania i rozwoju. Pochodne remifentanylu przenikają do mleka karmiących samic szczura..

Wykazano, że remifentanyl zmniejszał płodność samców szczurów po codziennym dożylnym podawaniu przez co najmniej 70 dni dawki 0,5 mg/kg mc. czyli około 250 razy większej niż zalecana maksymalna dawka podawana w szybkim wstrzyknięciu u człowieka, która wynosi 2 mikrogramy/kg mc. Płodność samic szczurów nie była zaburzona po zastosowaniu dawek do 1 mg/kg mc., podawanych przez co najmniej ostatnie 15 dni przed łąčeniem się w pary. Nie obserwowano działania teratogennego remifentanylu podczas podawania dawek do 5 mg/kg u szczurów i 0,8 mg/kg u królików. Podanie dożylne remifentanylu szczurom w dawkach do 5 mg/kg w późnym okresie ciąży oraz w okresie karmienia w nie wykazywało znaczącego wpływu na przeżycie, rozwój i zdolność do reprodukcji 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. Ponieważ nie potwierdzono tej obserwacji w dalszych badaniach z mysim chłoniakiem *in vitro* oraz *in vivo*, należy przyjąć, że leczenie remifentanylem stwarza ryzyka działania genotoksycznego u ludzi.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono długoterminowych badań dotyczących działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna

Kwas solny stężony (do ustalenia odpowiedniego pH)

Sodu wodorotlenek 17% (do ustalenia odpowiedniego pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Remifentanil Hospira nie można mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6).

Produktu Remifentanil Hospira nie należy mieszać z mleczanowym roztworem Ringera lub z mleczanowym roztworem Ringera i roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Nie należy mieszać produktu Remifentanil Hospira z propofolem w tym samym roztworze do podawania dożylnego. W celu uzyskania informacji dotyczących zgodności w przypadku podawania przez wspólny zestaw do infuzji dożylnej, patrz punkt 6.6.

Nie zaleca się podawania produktu Remifentanil Hospira do tego samego zestawu do infuzji dożylnej co krew, surowica lub osocze. Niespecyficzna esteraza w produktach krwiopochodnych może spowodować hydrolizę remifentanylu do jego nieaktywnego metabolitu.

Remifentanil Hospira przed podaniem nie powinien być mieszany w jednym roztworze z innymi lekami

6.3 Okres ważności

24 miesiące.

Po odtworzeniu i rozcieńczeniu roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, jeżeli rozcieńczenie było wykonane w kontrolowanych i zapewniających jakość warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 mg: fiolka o pojemności 8 ml z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem.

Wielkość opakowań: 5 fiolek w każdym opakowaniu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

W celu przygotowania produktu Remifentanil Hospira do podania dożylnego, należy dodać do niego jeden z wymienionych poniżej rozcieńczalników, aby otrzymać odtworzony roztwór o stężeniu około 1 mg/ml.

Produkt	Objętość dodawanego rozcieńczalnika	Stężenie odtworzonego roztworu
Remifentanil Hospira, 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil Hospira, 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil Hospira, 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Po odtworzeniu, należy ocenić wzrokowo wygląd roztworu znajdującego się w fiolce w celu wykrycia cząstek stałych, odbarwienia lub uszkodzenia fiolki. Jeśli stwierdzono takie zmiany, roztwór należy zniszczyć. Końcowy roztwór przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

Remifentanil Hospira przeznaczony do infuzji kontrolowanej ręcznie powinien być rozcieńczony do stężeń od 20 do 250 mikrogramów/ml (zalecane rozcieńczenie dla dorosłych wynosi 50 mikrogramów/ml, a dla dzieci w wieku ≥ 1 roku życia 20-25 mikrogramów/ml.)

Zalecane rozcieńczenie do docelowej kontrolowanej infuzji powinno wynosić od 20 do 50 mikrogramów/ml.

Rozcieńczenie powinno być dostosowane do parametrów technicznych układu do infuzji oraz spodziewanych potrzeb pacjenta.

Rozcieńczony roztwór przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia

Do rozcieńczenia produktu zaleca się stosowanie następujących płynów dożylnych:

Woda do wstrzykiwań

Roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)

Roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) i roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%)

Po rozcieńczeniu, należy ocenić wzrokowo wygląd roztworu, aby upewnić się, czy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i wolny od cząstek stałych oraz czy fiolka nie jest uszkodzona. Jeśli stwierdzono takie zmiany, roztwór należy zniszczyć.

Produkt Remifentanil Hospira wykazuje zgodność z następującymi płynami dożylnymi, podawanymi przez wspólny zestaw do infuzji dożylnej:

Płyn Ringera buforowany mleczanem do wstrzykiwań oraz płyn Ringera buforowany mleczanem do wstrzykiwań i roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)

Produkt Remifentanil Hospira wykazuje zgodność z propofolem, podawanym przez wspólny zestaw do infuzji dożylnej.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania

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

Nr Pozwolenia: 18403

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

2011-06-24

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-11-30