

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remifentanyl Actavis, 1 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Remifentanyl Actavis, 2 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Remifentanyl Actavis, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Remifentanyl Actavis, 1 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji:

Jedna fiolka zawiera 1 mg remifentanylu w postaci remifentanylu chlorowodorku.

Remifentanyl Actavis, 2 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji:

Jedna fiolka zawiera 2 mg remifentanylu w postaci remifentanylu chlorowodorku.

Remifentanyl Actavis, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji:

Jedna fiolka zawiera 5 mg remifentanylu w postaci remifentanylu chlorowodorku.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól 1,15 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Liofilizowany, biały lub żółtawy, zbity proszek lub sproszkowana masa.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Remifentanyl Actavis jest wskazany jako analgetyk do stosowania podczas wprowadzania i (lub) podtrzymywania znieczulenia ogólnego.

Remifentanyl Actavis jest wskazany w celu zapewniania znieczulenia pacjentom w wieku 18 lat i powyżej, mechanicznie wentylowanym na oddziałach intensywnej terapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Znieczulenie ogólne

Podawanie produktu leczniczego Remifentanyl Actavis musi być zindywidualizowane w zależności od reakcji pacjenta.

Dorośli

Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie (ang. manually-controlled infusion-MCI)

Wytyczne dotyczące dawkowania u dorosłych

	WSTRZYKNIĘCIE W BOLUSIE Remifentanyl Actavis (mikrogramy/kg mc.)	WLEW CIĄGŁY Remifentanyl Actavis (mikrogramy/kg mc./min)	
		Szybkość początkowa	Zakres
	1 (podawać nie krócej niż przez 30 sekund)	0,5 do 1	-
Podtrzymywanie znieczulenia u wentylowanych pacjentów			
• Podtlenek azotu (66%)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
• Izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
• Propofol (dawka początkowa 100 mikrogramów/kg mc./min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

Gdy produkt leczniczy Remifentanyl Actavis podaje się jako pojedyncze wstrzyknięcie podczas wprowadzania do znieczulenia, powinno ono trwać nie krócej niż 30 sekund.

W dawkach zalecanych powyżej, remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka usypiającego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać według powyższych zaleceń, aby uniknąć nasilenia działania hemodynamicznego remifentanylu (niedociśnienie i bradykardia).

Brak danych dotyczących zaleceń odnośnie jednoczesnego stosowania środków usypiających innych niż wymienione w tabeli powyżej.

Wprowadzenie do znieczulenia

Produkt leczniczy Remifentanyl Actavis podczas wprowadzania do znieczulenia należy podawać wraz ze środkiem usypiającym, takim jak propofol, tiopental czy izofluran. Podawanie produktu leczniczego Remifentanyl Actavis po środku usypiającym zmniejsza częstość występowania sztywności mięśniowej. Remifentanyl Actavis może być podawany we wlewie 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 pojedyncze wstrzyknięcie nie jest konieczne, jeśli intubację dotchawiczą wykonuje się później niż 8 do 10 minut po rozpoczęciu wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis.

Podtrzymanie znieczulenia u wentylowanych pacjentów

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

Znieczulenie u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową

W czasie znieczulenia z zachowaniem własnej czynności oddechowej pacjenta z zabezpieczeniem dróg oddechowych może wystąpić zahamowanie czynności oddechowej. Należy więc zwrócić uwagę na czynność oddechową ewentualnie skojarzoną ze sztywnością mięśni. Należy zwrócić szczególną uwagę na dostosowanie dawki do zapotrzebowania pacjenta oraz na ewentualną konieczność wspomagania oddechu.

Należy zagwarantować dostępność odpowiednich urządzeń do monitorowania pacjentów, którym podaje się remifentanyl. Ważne jest, aby dostępne urządzenia dawały możliwość odpowiedniego działania przy wszystkich stopniach depresji oddechowej (musi być dostępny sprzęt intubacyjny) i (lub) usztywnienia mięśni (bardziej szczegółowe informacje, patrz punkt 4.4).

Zalecana dawka początkowa do dodatkowego znieczulenia u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową wynosi 0,04 mikrograma/kg mc./min; można ją dostosować w zależności od pożądanego efektu. W badaniach klinicznych przebadano zastosowanie szybkości wlewu w zakresie od 0,025 do 0,1 mikrograma/kg mc./min.

Nie zaleca się podawania leku w pojedynczym wstrzyknięciu w bolusie u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową.

Nie należy stosować remifentanylu do znieczulenia z zachowaniem świadomości lub u pacjentów, których czynność oddechowa nie jest wspomagana podczas zabiegu.

Leczenie skojarzone

Remifentanyl umożliwia zastosowanie mniejszej ilości lub mniejszych dawek wziewnych środków anestetycznych, leków usypiających i benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz punkt 4.5). Dawki środków stosowanych w znieczuleniu, takich jak: izofluran, tiopental, propofol i temazepam zmniejszane były nawet o 75%, gdy podawano je równocześnie z remifentanylem.

Wytyczne dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu resztkowa aktywność opioidowa ustępuje w ciągu 5 do 10 minut po zakończeniu podawania. U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, środki przeciwbólowe należy podać przed odstawieniem remifentanylu. Należy uwzględnić czas niezbędny do wystąpienia maksymalnego efektu terapeutycznego długo działającego leku analgetycznego. Wybór leku przeciwbólowego dla pacjenta powinien być właściwy dla zabiegu chirurgicznego i zakresu opieki pooperacyjnej.

W przypadku, gdy przed zakończeniem zabiegu chirurgicznego zastosowanie leku przeciwbólowego o długim czasie działania nie dało odpowiedniego efektu terapeutycznego, w bezpośrednim okresie pooperacyjnym może zaistnieć konieczność kontynuowania podawania remifentanylu w celu podtrzymania analgezji aż do uzyskania najlepszego wyniku działania leku przeciwbólowego o długim czasie działania.

Jeśli konieczne jest podawanie remifentanylu po zabiegu operacyjnym, należy stosować go jedynie w oddziale intensywnej opieki medycznej w celu możliwości monitorowania i podtrzymywania czynności oddechowej i krążeniowej pacjenta pod ścisłą opieką wyspecjalizowanego personelu medycznego, specjalnie wyszkolonego w rozpoznaniu i odpowiednim postępowaniu w przypadku działania silnych opioidów na czynność oddechową.

Dodatkowo zaleca się monitorowanie pacjenta po zabiegu operacyjnym pod kątem nasilenia bólu, niedociśnienia i bradykardii.

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

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

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

Podawanie leku w systemie infuzji sterowanej stężeniem docelowym (TCI)

Wprowadzenie i podtrzymanie znieczulenia u wentylowanych pacjentów

U dorosłych pacjentów wentylowanych, podczas wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia infuzją sterowaną stężeniem docelowym (TCI), remifentanyl należy stosować w skojarzeniu z dożylnym lub wziewnym środkiem usypiającym (patrz powyższa tabela dot. podawania w infuzji

kontrolowanej ręcznie). W skojarzeniu z tymi środkami odpowiedni efekt przeciwbólowy do wprowadzenia do znieczulenia i zabiegu operacyjnego można na ogół uzyskać przy docelowych stężeniach remifentanylu we krwi w zakresie od 3 do 8 nanogramów/ml. Dawkę remifentanylu należy dostosować w zależności od indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta. W przypadku zabiegów chirurgicznych związanych z wyjątkowo silnym bólem konieczne może być zastosowanie docelowych stężeń leku we krwi do 15 nanogramów/ml.

W dawkach zalecanych powyżej remifentanylny znacząco zmniejsza ilość środka usypiającego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać według zaleceń, aby uniknąć zwiększenia działania remifentanylu na hemodynamikę (niedociśnienie i bradykardia) (patrz tabela 1 powyżej dotycząca podawania w infuzji kontrolowanej ręcznie).

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

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
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

Ze względu na brak wystarczających danych, podawanie remifentanylu w systemie TCI do znieczulenia u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową nie jest zalecane.

Wytoczne dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Pod koniec zabiegu chirurgicznego, po zakończeniu wlewu TCI lub zmniejszeniu stężenia docelowego, powinien nastąpić powrót samoistnej czynności oddechowej przy stężeniach remifentanylu w zakresie 1-2 nanogramów/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 *Wytoczne dotyczące przerwania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym* w punkcie powyżej dla *Infuzji kontrolowanej ręcznie*).

Z uwagi na brak wystarczających danych nie zaleca się podawania produktu leczniczego Remifentanyln Actavis w systemie TCI w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Dzieci i młodzież

W wieku od 1 do 12 lat

Jednoczesne podawanie remifentanylu z dożylnymi środkami znieczulającymi stosowanymi we wprowadzeniu do znieczulenia nie było szczegółowo badane i dlatego nie jest zalecane. Remifentanyln podawany w systemie TCI nie był badany u pacjentów pediatrycznych i dlatego nie zaleca się podawania remifentanylu w tym systemie w tej grupie pacjentów.

Podtrzymanie znieczulenia

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

Wytoczne dotyczące dawkowania u dzieci (w wieku od 1 do 12 lat)

JEDNOCZEŚNIE	POJEDYNCZE	CIĄGŁY WLEW REMIFENTANYLU
---------------------	-------------------	----------------------------------

STOSOWANY ANESTETYK*	WSTRZYKNIĘCIE (mikrogram/kg mc.)	Szybkość początkowa (mikrogram/kg mc./min)	Zakres do podtrzymania znieczulenia (mikrogram/kg mc./min)
Halotan (dawka początkowa 0,3 MAC)	1	0,25	0,05-1,3
Sewofluran (dawka początkowa 0,3 MAC)	1	0,25	0,05-0,9
Izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC)	1	0,25	0,06-0,9

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

Jeśli produkt leczniczy Remifentanyl Actavis 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 produktu leczniczego Remifentanyl Actavis, jeżeli nie towarzyszyło mu podanie leku w pojedynczym wstrzyknięciu.

W przypadku podawania samego podtlenu azotu (70%) z produktem leczniczym Remifentanyl Actavis szybkość wlewu do podtrzymania znieczulenia powinna wynosić od 0,4 do 3 mikrogramów/kg mc./min. Dane uzyskane od pacjentów dorosłych wskazują, że szybkość 0,4 mikrograma/kg mc./min może być odpowiednią szybkością początkową, brak jest jednak specjalnych badań w tym zakresie.

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

Leczenie skojarzone

W zalecanych powyżej dawkach remifentanyl istotnie zmniejsza ilość środków usypiających wymaganych dla podtrzymania znieczulenia ogólnego. Dlatego też, aby uniknąć zwiększenia działania remifentanylu na hemodynamikę (niedociśnienie i bradykardia), izofluran, halotan i sewofluran należy podawać w zalecanych dawkach, opisanych wyżej. Ze względu na brak danych nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania podczas znieczulenia ogólnego z zastosowaniem remifentanylu oraz innych środków anestetycznych niż wymienione powyżej (patrz punkt powyżej: *Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie, Leczenie skojarzone*).

Wytyczne dotyczące leczenia pacjenta w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania remifentanylu:

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

Noworodki i 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, z powodu braku wystarczających danych klinicznych, nie zaleca się stosowania remifentanylu w tej grupie wiekowej.

Zastosowanie w znieczuleniu ogólnym całkowicie dożylnym (TIVA, ang. Total Intravenous anaesthesia): 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 określenia zaleceń dotyczących dawkowania.

Specjalne grupy pacjentów

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

Kardiochirurgia

Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, patrz tabela poniżej:

Wytyczne dotyczące dawkowania w kardioanestezji

WSKAZANIE	WSTRZYKNIĘCIE W BOLUSIE Remifentanyl Actavis (mikrogram/kg mc.)	WLEW CIĄGŁY Remifentanyl Actavis (mikrogram/kg mc./min)	
		Szybkość początkowa	Zakres
Intubacja	Niezalecane	1	–
Podtrzymywanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych			
• Izofluran (dawka początkowa 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
• Propofol (szybkość początkowa 50 mikrogramów/kg mc./min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
Kontynuacja analgezji w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, przed rozintubowaniem	Niezalecane	1	0 do 1

Wprowadzenie do znieczulenia

Po podaniu leku usypiającego, w celu uzyskania u pacjenta stanu zniesienia świadomości, należy rozpocząć podawanie produktu leczniczego Remifentanyl Actavis z początkową szybkością 1 mikrograma/kg mc./min. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Remifentanyl Actavis w pojedynczych wstrzyknięciach w czasie wprowadzania do znieczulenia pacjentów do zabiegów kardiochirurgicznych. Intubacji dotchawiczej nie należy przeprowadzać przed upływem 5 minut od rozpoczęcia wlewu.

Podtrzymanie znieczulenia

Po zaintubowaniu dotchawiczym szybkość wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis powinna zostać dostosowana do potrzeb pacjenta. W razie potrzeby można dodatkowo stosować pojedyncze wstrzyknięcia remifentanylu.

U pacjentów kardiologicznych z grupy wysokiego ryzyka, jak na przykład u pacjentów poddanych operacjom zastawek lub pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory, nie zaleca się przekraczania w pojedynczym wstrzyknięciu dawki 0,5 mikrograma/kg mc.

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

Leczenie skojarzone

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

Wytyczne dotyczące podawania leku w okresie pooperacyjnym

Kontynuacja znieczulenia remifentanylem w okresie pooperacyjnym przed rozintubowaniem pacjenta: Zaleca się kontynuowanie podawania produktu leczniczego Remifentanyl Actavis we wlewie w ostatniej dawce z okresu zabiegu operacyjnego podczas transportu pacjenta do oddziału pooperacyjnego. Z chwilą przybycia pacjenta do oddziału pooperacyjnego należy ściśle monitorować poziom analgezji i sedacji, a szybkość wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis powinna być dostosowana do potrzeb pacjenta (dalsze informacje o postępowaniu z pacjentami wymagającymi intensywnej opieki znajdują się poniżej).

Wprowadzenie alternatywnego leczenia przeciwbólowego przed zakończeniem podawania produktu leczniczego Remifentanyl Actavis

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 produktu leczniczego Remifentanyl Actavis, pacjentom należy podać alternatywne analgetyki i środki wywołujące sedację, uwzględniając czas niezbędny do wystąpienia efektu terapeutycznego. Z tego względu zaleca się, by wybór leku(ów) przeciwbólowego(ych), dawka i czas podania leku były wcześniej zaplanowane, przed odłączeniem pacjenta od respiratora.

Wytyczne dotyczące zakończenia podawania produktu leczniczego Remifentanyl Actavis

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

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

Podawanie w systemie infuzji sterowanej stężeniem docelowym

Wprowadzenie i podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych

U dorosłych pacjentów wentylowanych, podczas wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia infuzją sterowaną stężeniem docelowym (TCI) remifentanyl należy stosować w skojarzeniu z dożylnym lub wziewnym środkiem usypiającym (patrz tabela w punkcie

Kardiochirurgia/Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie/Dawkowanie w kardioanestezji).

W skojarzeniu z tymi środkami odpowiedni efekt przeciwbólowy do kardiologicznego zabiegu operacyjnego można na ogół uzyskać przy docelowych stężeniach remifentanylu we krwi w górnej granicy zakresu, stosowanych w ogólnych zabiegach chirurgicznych. Po dostosowaniu dawki remifentanylu w zależności od reakcji klinicznej pacjenta, w badaniach klinicznych stosowano stężenia leku we krwi wynoszące nawet 20 nanogramów/ml.

W dawkach zalecanych powyżej remifentanyl znacząco zmniejsza ilość środka usypiającego, konieczną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego też izofluran i propofol należy podawać według powyższych zaleceń, aby uniknąć zwiększenia działania remifentanylu na hemodynamikę (niedociśnienie i bradykardia) (patrz tabela w punkcie *Kardiochirurgia/Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie/Dawkowanie w kardioanestezji*).

Informacje o stężeniu remifentanylu we krwi, uzyskanym po podaniu infuzji kontrolowanej ręcznie, patrz tabela 6.

Wytyczne dotyczące przerywania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym
Pod koniec zabiegu chirurgicznego, po zakończeniu wlewu TCI lub zmniejszeniu stężenia docelowego, powinien nastąpić powrót spontanicznej czynności oddechowej przy stężeniach remifentanylu w zakresie 1-2 nanograma/ml. Podobnie jak w przypadku infuzji kontrolowanej ręcznie, działanie przeciwbólowe uzyskane za pomocą długo działających leków analgetycznych należy uzyskać przed zakończeniem zabiegu chirurgicznego (patrz punkt *Kardiochirurgia/Podawanie w infuzji kontrolowanej ręcznie / Wytyczne dotyczące zakończenia podawania produktu leczniczego Remifentanyl Actavis*).

Z uwagi na brak wystarczających danych nie zaleca się podawania produktu leczniczego Remifentanyl Actavis w systemie TCI w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Intensywna opieka medyczna

Dorośli

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

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

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

U dorosłych zaleca się rozpoczynanie wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis z szybkością 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./godz.) do 0,15 mikrograma/kg mc./min (9 mikrogramów/kg mc./godz.). Szybkość wlewu powinna być zwiększana każdorazowo o 0,025 mikrograma/kg mc./min (1,5 mikrograma/kg mc./godz.) do uzyskania pożądanego poziomu sedacji i zniesienia czucia bólu. Modyfikacji dawki w celu dostosowania należy dokonywać nie częściej niż co 5 minut. Należy starannie oceniać poziom analgezji i sedacji w celu odpowiedniego dostosowania szybkości wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis. Jeżeli osiągnięto szybkość wlewu wynoszącą 0,2 mikrograma/kg mc./min (12 mikrogramów/kg mc./godz.) i poziom sedacji nie jest satysfakcjonujący, zalecane jest rozpoczęcie podawania odpowiedniego leku sedatywnego (patrz niżej). Dawka środka sedatywnego powinna być dostosowana do pożądanego poziomu sedacji. Szybkość wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis może być ponownie zwiększana o 0,025 mikrograma/kg mc./min (1,5 mikrograma/kg mc./godz.), 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:

Wytyczne dotyczące dawkowania remifentanylu w oddziałach intensywnej opieki medycznej

Wlew ciągły mikrogram/kg mc./min (mikrogram/kg mc./godz.)	
Szybkość początkowa	Zakres
0,1 (6) do 0,15 (9)	0,006 (0,38) do 0,74 (44,4)

W warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej nie zaleca się podawania produktu leczniczego Remifentanyl Actavis w pojedynczym wstrzyknięciu.

Stosowanie produktu leczniczego Remifentanyl Actavis zmniejsza potrzebne dawki podawanych jednocześnie środków sedatywnych. Poniższa tabela przedstawia typowe początkowe dawki środków sedatywnych stosowanych jednocześnie z remifentanylem.

Zalecane dawkowanie początkowe leków sedatywnych w razie potrzeby

Lek sedatywny	Bolus (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 nie należy dodawać środków sedatywnych do roztworu zawierającego remifentanyl.

Dodatkowe znieczulenie pacjentów wentylowanych, u których dokonuje się bolesnych zabiegów
Zwiększenie szybkości wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis może być potrzebne w celu zapewnienia dodatkowego znieczulenia wentylowanym pacjentom podczas dokonywania zabiegów związanych ze stymulacją bólową, takich jak odsysanie tchawicze, zmiany opatrunków i fizjoterapia. Przed rozpoczęciem zabiegu zaleca się utrzymywanie szybkości wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis wynoszącej co najmniej 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./godz.) przez co najmniej 5 minut przed zabiegiem. Co 2 do 5 minut można dokonywać dalszego dostosowania dawki przez zwiększenie szybkości wlewu o 25-50%, jeśli spodziewana jest lub wystąpi potrzeba dodatkowego znieczulenia. Podczas stymulacji bólowej średnia szybkość wlewu w celu osiągnięcia dodatkowego znieczulenia wynosi 0,25 mikrograma/kg mc./min (15 mikrogramów/kg mc./godz.), maksymalnie 0,75 mikrograma/kg mc./min (44,4 mikrogramów/kg mc./godz.).

Ustalenie alternatywnego znieczulenia przed zakończeniem podawania produktu leczniczego Remifentanyl Actavis

Z powodu bardzo szybkiego zakończenia działania remifentanylu, po upływie 5-10 minut od zakończenia wlewu nie będzie występowało działanie reszkowe, niezależnie od czasu trwania wlewu. Po podaniu remifentanylu należy uwzględnić ryzyko rozwoju tolerancji i hiperalgezji. Z tego względu odpowiednio wcześniej przed zakończeniem podawania remifentanylu, należy podać pacjentom alternatywne środki znieczulające i sedatywne, uwzględniając czas niezbędny do wystąpienia efektu terapeutycznego tych leków. Ma to także na celu zapobieżenie hiperalgezji i jednoczesnym zmianom hemodynamicznym. Dlatego zaleca się, by wybór leku(ów) przeciwbólowego(ych), dawka i czas podania leku były wcześniej zaplanowane, przed zakończeniem wlewu remifentanylu. Długo działające leki analgetyczne bądź analgetyki podawane dożylnie lub miejscowo, których podawanie może być kontrolowane przez personel medyczny lub samego pacjenta, są alternatywnymi lekami znieczulającymi, a ich staranny dobór powinien uwzględniać potrzeby pacjenta.

Długotrwałe podawanie agonistów receptorów μ -opiodowych może spowodować rozwój tolerancji.

Wytyczne dotyczące rozintubowania pacjenta i zakończenia wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis

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

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

Po zakończeniu wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis kaniula dożylna powinna być przeplukana lub usunięta, aby zapobiec późniejszemu, niezamierzonemu podaniu leku.

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

Poniższe tabele 1-5 przedstawiają wytyczne dotyczące szybkości wlewu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis podawanego w infuzji kontrolowanej ręcznie

Tabela 1: Remifentanyl Actavis – szybkość wlewu (ml/kg mc./godz.)

Szybkość wlewu produktu leczniczego (mikrogram/kg mc./min)	Szybkość wlewu (ml/kg mc./godz.) roztworów o 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	Niezalecane
0,025	0,075	0,06	0,03	Niezalecane
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabela 2: Remifentanyl Actavis – szybkość wlewu (ml/godz.) roztworu o stężeniu 20 mikrogramów/ml

Szybkość wlewu (mikrogramów/kg mc./min)	Masa ciała pacjenta (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,18 8	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,37 5	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	1,12 5	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: Remifentanyl Actavis – szybkość wlewu (ml/godz.) roztworu o stężeniu 25 mikrogramów/ml

Szybkość wlewu (mikrogram/kg mc /min)	Masa ciała pacjenta (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Tabela 4: Remifentanyl Actavis – szybkość wlewu (ml/godz.) roztworu o stężeniu 50 mikrogramów/ml

Szybkość wlewu (mikrogram/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: Remifentanyl Actavis – szybkość wlewu (ml/godz.) roztworu o stężeniu 250 mikrogramów/ml

Szybkość wlewu (mikrogram/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

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

Tabela 6: 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

Remifentanyl Actavis – 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
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia)

Znieczulenie ogólne

Należy zachować ostrożność, podając remifentanyl w tej grupie pacjentów.

Początkowa dawka produktu leczniczego Remifentanyl Actavis podawana pacjentom w wieku powyżej 65 lat powinna stanowić połowę dawki zalecanej u dorosłych a następnie dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, ponieważ w tej populacji pacjentów obserwowano wzrost wrażliwości na farmakodynamiczne działania remifentanylu. Dostosowanie dawki odnosi się do wszystkich etapów znieczulenia, zarówno fazy indukcji, podtrzymania znieczulenia, jak i leczenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Z uwagi na wzrost wrażliwości pacjentów w podeszłym wieku na remifentanyl, podając lek w systemie TCI w tej grupie pacjentów, początkowe stężenie docelowe powinno wynosić 1,5 do 4 nanogramów/ml, a następnie powinno być dostosowane w zależności od indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta.

Znieczulenie podczas zabiegów kardiochirurgicznych

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej.

Intensywna opieka medyczna

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej.

Pacjenci poddani zabiegom neurochirurgicznym

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

Pacjenci z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA

Znieczulenie ogólne

Ponieważ działanie hemodynamiczne silnych opioidów może być nasilone u pacjentów z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ang. American Society of Anaesthesiology-ASA), należy zachować ostrożność podczas podawania remifentanylu w tej grupie chorych. Dlatego zaleca się zmniejszenie dawki a następnie dostosowanie szybkości wlewu do indywidualnej reakcji pacjenta.

Z powodu braku wystarczających danych, nie ma zaleceń do stosowania u dzieci.

W systemie TCI, u pacjentów z III lub IV grupy ryzyka wg ASA, początkowe stężenie docelowe powinno wynosić 1,5 do 4 nanogramów/ml, a następnie powinno być dostosowane w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

Kardioanestezja

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki początkowej.

Pacjenci z otyłością

W przypadku infuzji kontrolowanej ręcznie zaleca się, by u pacjentów z otyłością dawkowanie produktu leczniczego Remifentanyl Actavis było zmniejszone i dostosowane do ich idealnej masy ciała, ponieważ w tej populacji klirens i objętość dystrybucji remifentanylu są lepiej skorelowane z idealną niż z rzeczywistą 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/m² oraz u mężczyzn ze wskaźnikiem masy ciała powyżej 40 kg/m². Aby uniknąć podania zbyt małej dawki leku u tych pacjentów, dawkę remifentanylu podawanego w systemie TCI należy uważnie dostosować w zależności od indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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 właściwości farmakokinetyczne remifentanylu są niezmiennione. 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.

Sposób podawania

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

Remifentanyl w ciągłym wlewie należy podawać wyłącznie za pomocą wykalibrowanej pompy infuzyjnej do rurki zestawu do wlewu dożylnego o dużym przepływie lub do cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania dożylnie wyłącznie tego leku. Cewnik ten należy podłączyć bezpośrednio do lub blisko kaniuli dożylnnej w celu zminimalizowania potencjalnej przestrzeni martwej (patrz punkt 6.6 w celu uzyskania dalszych informacji). Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia zatkania lub odłączenia cewnika. Po zakończeniu wlewu należy zwrócić również uwagę na odpowiednie przepłukanie cewnika w celu usunięcia zalegającego remifentanylu (patrz punkt 4.4). Rurkę zestawu do wlewu dożylnego/cewnik należy odłączyć po zakończeniu podawania leku, aby uniemożliwić nieumyślne podanie remifentanylu. Remifentanyl może być podawany w TCI (infuzja sterowana docelowym stężeniem, ang. target-controlled infusion), przy użyciu przeznaczonego do stosowania w TCI zestawu, działającego w oparciu o model farmakokinetyczny Minto -

z beztłuszczową masą ciała (ang. lean body mass – LBM) oraz wiekiem pacjenta jako współzmiennymi.

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia zatkania lub odłączenia cewnika, a po zakończeniu wlewu należy odpowiednio przepłukać cewnik w celu usunięcia pozostałości produktu leczniczego Remifentanyl Actavis (patrz punkt 4.4).

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

Rozcieńczanie

Remifentanyl nie powinien być podawany bez rozcieńczenia koncentratu, otrzymanego po przygotowaniu z liofilizowanego proszku. Instrukcje dotyczące przygotowania/rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Warunki przechowywania, patrz punkt 6.3.

W infuzji kontrolowanej ręcznie, produkt leczniczy Remifentanyl Actavis należy podawać pacjentom po dalszym rozcieńczeniu do stężeń 20 do 250 mikrogramów/ml (zalecane rozcieńczenie do stosowania u dorosłych to 50 mikrogramów/ml, a u dzieci od 1. roku życia zalecane stężenie to 20 do 25 mikrogramów/ml).

W przypadku systemu TCI zalecane jest rozcieńczenie produktu leczniczego Remifentanyl Actavis do wartości wynoszącej od 20 do 50 mikrogramów/ml.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne analogi fentanylu.

Produkt leczniczy Remifentanyl Actavis zawiera glicynę, dlatego jest on przeciwwskazany do stosowania zewnątrzoponowego i dooponowego (patrz punkt 5.3).

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Remifentanyl Actavis jako jedyne go środka do wprowadzania do znieczulenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ponieważ nie przeprowadzono badań z zastosowaniem remifentanylu przez dłużej niż trzy doby u pacjentów mechanicznie wentylowanych, w oddziałach intensywnej opieki medycznej, brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku przez dłuższy czas u tych pacjentów. Dlatego dłuższe stosowanie leku u pacjentów w oddziałach intensywnej opieki medycznej nie jest zalecane.

Szybkie zakończenie działania leku/zmiana na alternatywne środki znieczulające

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 jako agonisty receptorów μ -opiodowych należy uwzględnić ryzyko rozwoju tolerancji i hiperalgezji. Z tego względu, odpowiednio wcześniej przed zakończeniem podawania remifentanylu, pacjentom należy podać alternatywne środki znieczulające i sedatywne, uwzględniając czas niezbędny do wystąpienia efektu terapeutycznego tych leków. Ma to także na celu zapobieżenie hiperalgezji i jednoczesnym zmianom hemodynamicznym.

U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, po których spodziewany jest ból pooperacyjny, środki przeciwbólowe należy podać przed odstawieniem remifentanylu. Należy uwzględnić czas niezbędny do wystąpienia maksymalnego efektu terapeutycznego długo działającego leku analgetycznego. Wybór leku przeciwbólowego dla pacjenta powinien być właściwy dla zabiegu chirurgicznego i zakresu opieki pooperacyjnej. Jeżeli inne leki opioidowe są podawane jako część postępowania w okresie zmiany na alternatywne leki przeciwbólowe, korzyści z zapewnienia odpowiedniego leczenia przeciwbólowego w okresie pooperacyjnym muszą zawsze równoważyć potencjalne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Niezamierzone podanie leku

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

Zaprzestanie podawania

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

Sztywność mięśni – zapobieganie i leczenie

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

W przypadku wystąpienia sztywności mięśniowej wywołanej przez remifentanyl, w zależności od stanu klinicznego pacjenta należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Nadmierną sztywność mięśniową występującą podczas wprowadzania do znieczulenia należy leczyć poprzez podanie środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) dodatkowe środki usypiające. Sztywność mięśniową, obserwowaną podczas stosowania remifentanylu jako środka przeciwbólowego można leczyć przez przerwanie podawania remifentanylu we wlewie lub zmniejszenie szybkości jego podawania. Sztywność mięśniowa po przerwaniu podawania remifentanylu we wlewie ustępuje w ciągu kilku minut. Można również zastosować antagonistę receptorów μ -opiodowych, który może jednak usunąć lub osłabić przeciwbólowe działanie remifentanylu.

Depresja oddechowa – zapobieganie i leczenie

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

W razie wystąpienia zahamowania ośrodka oddechowego należy zastosować odpowiednie postępowanie, m.in. spowolnienie wlewu remifentanylu o 50% lub tymczasowe przerwanie wlewu. W przeciwieństwie do innych pochodnych fentanylu, nie wykazano, by remifentanyl powodował występowanie nawrotowego zahamowania ośrodka oddechowego, nawet po długotrwałym podawaniu. Niemniej, przy obecności czynników komplikujących (np. przypadkowe podanie dawek

w bolusie (patrz punkt poniżej) i równoczesne podanie opioidów o dłuższym czasie działania), obserwowano depresję oddechową trwającą do 50 minut po zaprzestaniu wlewu. Zważywszy, że wiele czynników może wpływać na odzyskiwanie świadomości po operacji, przed przeniesieniem pacjenta z sali pooperacyjnej należy upewnić się, że odzyskał on pełną świadomość i zdolność skutecznego, samodzielnego oddychania.

Wpływ na układ krążenia

W przypadku wystąpienia spadku ciśnienia i bradykardii, które mogą powodować asystolię i zatrzymanie akcji serca (patrz punkty 4.5 i 4.8) należy zmniejszyć szybkość wlewu remifentanylu lub zmniejszyć dawki jednocześnie podawanych środków znieczulających bądź zastosować odpowiednio płyny dożylnie, środki działające wazopresyjnie lub środki przeciwocholinergiczne.

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

Uzależnienie

Podobnie jak inne opioidy, remifentanyl może wywołać uzależnienie.

Substancje pomocnicze

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

Dzieci i młodzież

Noworodki i niemowlęta

Istnieją ograniczone doświadczenia z badań klinicznych dotyczące stosowania u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1 roku (patrz punkty 4.2 i 5.1).

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 produktami leczniczymi metabolizowanymi przez ten enzym.

Podobnie jak inne opioidy, remifentanyl, podawany w infuzji kontrolowanej ręcznie lub w systemie TCI, umożliwia zastosowanie mniejszej ilości wziewnych środków znieczulających lub zmniejszenie dawek dożylnych środków znieczulających i benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz punkt 4.2). Jeśli dawki stosowanych jednocześnie leków działających hamująco na czynność ośrodkowego układu nerwowego nie zostaną zmniejszone, to działania niepożądane wywołane przez te leki mogą występować częściej.

Informacje na temat interakcji produktu leczniczego z innymi opioidami w odniesieniu do znieczulenia są ograniczone.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, kontrolowanych badań dotyczących stosowania u kobiet w ciąży. Remifentanyl Actavis może być stosowany u kobiet w ciąży tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Poród

Ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się stosowania remifentanylu podczas porodu i cięcia cesarskiego. Potwierdzono, iż remifentanyl przenika przez łożysko, a pochodne fentanylu mogą spowodować depresję oddechową u dziecka.

Karmienie piersią

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Remifentanyln Actavis ma znaczny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli po zastosowaniu remifentanylu i środków znieczulających zostanie wypisany wcześniej ze szpitala. Zaleca się, aby podczas powrotu do domu pacjentowi towarzyszyła inna osoba, a także aby pacjent unikał spożywania napojów alkoholowych.

4.8 Działania niepożądane

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

W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą terminologię:

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Występowanie działań niepożądanych pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów:

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: u pacjentów otrzymujących remifentanyln w skojarzeniu z jednym lub więcej środkami znieczulającymi zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: uzależnienie

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: sztywność mięśni szkieletowych

Rzadko: sedacja (podczas wybudzania ze znieczulenia ogólnego)

Zaburzenia serca

Często: bradykardia

Rzadko: asystolia/zatrzymanie akcji serca z poprzedzającą je bradykardią u pacjentów leczonych remifentanylnem w skojarzeniu z innymi środkami znieczulającymi

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: niedociśnienie

Często: nadciśnienie w okresie pooperacyjnym

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ostre zahamowanie czynności ośrodka oddechowego, bezdech

Niezbyt często: hipoksja

Częstość nieznana: kaszel

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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnie działających 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. Po odstawieniu 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 produktu leczniczego Remifentanyl Actavis, zapewnić drożność dróg oddechowych, rozpocząć wentylację wspomaganą lub kontrolowaną z tlenem i utrzymywać należyłą czynność układu krążenia. Jeśli zahamowanie ośrodka oddechowego związane jest ze sztywnością mięśniową, może być konieczne podanie środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe dla ułatwienia oddechu wspomaganego lub kontrolowanego. Można stosować płyny dożylnie i środki wywołujące skurcz naczyń w leczeniu spadku ciśnienia, a także inne leczenie wspomagające.

W przypadku ciężkiego zahamowania czynności ośrodka oddechowego jako antidotum można, oprócz wspomagania oddychania, podać dożylnie antagonistę receptora opioidowego, np. nalokson. Jest mało prawdopodobne, aby czas trwania depresji oddechowej po przedawkowaniu produktu leczniczego Remifentanyl Actavis był dłuższy niż czas działania antagonisty receptora opioidowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do znieczulenia ogólnego, opioidy, kod ATC: N01AH06
Remifentanyl jest selektywnym agonistą receptora μ -opiodowego, charakteryzującym się szybkim rozpoczęciem i bardzo krótkim czasem działania. Antagoniści receptorów opioidowych, np. nalokson antagonizują działanie remifentanylu na receptor μ -opiodowy.

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

Dzieci i młodzież

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 ≤ 8 tygodni życia (średnia 5,5 tygodnia) z grup I i II w skali ASA, które poddano pyloromotomii, 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 (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 remifentanylu podczas znieczulenia ogólnego całkowicie dożylnego (TIVA) u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 16 lat porównano w trzech randomizowanych, otwartych badaniach klinicznych 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/h) + remifentanyl (0,5 mikrograma/kg mc./min)	11 (3,7)
		Znieczulenie wziewne: desfluran (1.3 MAC) i mieszanina N_2O	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)	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 znacznie częściej w grupie, w której zastosowano remifentanyl z sewofluranem, a bradykardia występowała znacznie 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 biologicznego półtrwania leku wynosi 3-10 minut.

Dystrybucja

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

Remifentanylny wiąże się z białkami osocza w około 70%.

Metabolizm

Remifentanylny jest metabolizowany przez niespecyficzne esterazy krwi i tkanek. Metabolizm remifentanylny prowadzi do powstania praktycznie nieaktywnego metabolitu będącego pochodną kwasu karboksylowego (1/4600 siły działania remifentanylny).

Badania u ludzi wskazują, że to związek macierzysty odpowiada za całe farmakologiczne działanie leku. Z tego względu działanie metabolitu nie ma żadnych następstw klinicznych.

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

Remifentanylny nie jest substratem dla cholinesterazy osoczowej.

Przenikanie przez łożysko oraz do mleka matki

W badaniach przeprowadzonych u ludzi średnie stężenie remifentanylny u matki było około dwukrotnie większe niż stężenie remifentanylny we krwi płodu. Jednak w niektórych przypadkach stężenia leku we krwi płodowej były podobne do stężeń obserwowanych u matki. Współczynnik tętniczo-żylny (w naczyniach pępkowych) stężenia remifentanylny u płodu wynosił około 30%, co wskazuje na metabolizm tej substancji czynnej w organizmie noworodka. U karmiących samic szczurów stwierdzono przenikanie pochodnych remifentanylny do mleka.

Kardioanestezja

U pacjentów będących w stanie hipotermii (temperatura ciała 28°C) i w krążeniu pozaustrojowym dochodzi do zmniejszenia klirensu remifentanylny o około 20%. Na każdy 1°C obniżenia ciepłoty ciała przypada spadek wydalenia o 3%.

Zaburzenia czynności nerek

Szybkie wyprowadzenie z analgezji i sedacji wywołanej przez remifentanylny nie jest zaburzone przez stopień wydolności nerek.

Właściwości farmakokinetyczne remifentanylny nie są znacząco zmienione u pacjentów ze zmieniającym się stopniem niewydolności nerek, nawet po podawaniu przez 3 doby w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Nie ma dowodów na usuwanie remifentanylny w trakcie terapii nerkozastępczej.

Klirens metabolitu, kwasu karboksylowego jest zmniejszony u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek stężenie metabolitu, kwasu karboksylowego może osiągnąć ok. 100-krotne stężenie remifentanylny w stanie stacjonarnym. Dane kliniczne wykazują, że kumulacja metabolitu nie powoduje klinicznie znaczących efektów μ -opiodowych u tych pacjentów, nawet po ciągłym wlewie remifentanylny przez okres do 3 dni.

Dotychczas brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i właściwości farmakokinetycznych metabolitów po infuzji remifentanylny trwającej dłużej niż 3 doby.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podobnie jak inne pochodne fentanylu, remifentanyl powodował wydłużenie czasu trwania okresu pobudzenia (APD) w wyizolowanych włóknach Purkiniego psów. Nie zaobserwowano tych efektów przy stężeniu 0,1 μ M (38 nanogramów/ml). Efekty te obserwowano przy stężeniu 1 μ M (377 nanogramów/ml) i nie były one statystycznie znaczące przy stężeniu 10 μ M (3770 nanogramów/ml). Stężenia te są odpowiednio 12 razy i 119 razy wyższe od najwyższego prawdopodobnego wolnego stężenia (lub odpowiednio 3 i 36 razy wyższe od całkowitego prawdopodobnego stężenia we krwi) po podaniu maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej.

Toksyczność ostra

Przewidywane objawy zatrucia związane z działaniem na receptor μ -opiodowy obserwowano u niewentylowanych myszy, szczurów i psów po podaniu dużych dawek remifentanylu w postaci jednorazowego wstrzyknięcia dożylnego. W badaniach tych gatunków o największej wrażliwości, samiec szczura, przeżył po podaniu dawki 5 mg/kg mc.

Krwawienia śródczaszkowe obserwowane u psów w wyniku hipoksji ustąpiły w ciągu 14 dni po zakończeniu stosowania remifentanylu.

Toksyczność przewlekła

Remifentanyl podawany we wstrzyknięciach w bolusie 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 remifentanyl 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.

Dooonowe 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 Actavis, ta obserwacja nie ma znaczenia dla dożylnego stosowania produktu leczniczego Remifentanyl Actavis.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję

Badania nad przekroczeniem bariery łożyska u szczurów i królików wykazały, że potomstwo jest wystawione na działanie remifentanylu i (lub) jego metabolitów podczas wzrostu i rozwoju. Pochodne remifentanylu wydzielane są do mleka karmiących samic szczurów.

Remifentanyl zmniejszał płodność samców szczurów po codziennym podaniu w dożylnym wstrzyknięciu przez co najmniej 70 dni dawki 0,5 mg/kg mc. lub w przybliżeniu 250 razy maksymalnej zalecanej dla człowieka dawki w bolusie 2 mikrogramy/kg mc. Płodność samic szczurów nie była zaburzona przy podawaniu dawki do 1 mg/kg mc. podawanej przez co najmniej 15 dni przed zapłodnieniem. Nie obserwowano działania teratogennego przy podawaniu dawek do 5 mg/kg mc. u szczurów i 0,8 mg/kg mc. u królików. Podanie dożylne remifentanylu w dawkach do 5 mg/kg mc. 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 37% (do ustalenia odpowiedniego pH)

Sodu wodorotlenek 17% (do ustalenia odpowiedniego pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Remifentanyl Actavis nie może być mieszany 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 roztworem glukozy 50 mg/ml (5%). Produkt leczniczy Remifentanyl Actavis nie powinien być zmieszany z propofolem w tym samym roztworze do wstrzykiwań. Kompatybilność w czasie podawania przez wenflon dożylny, patrz punkt 6.6.

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Remifentanyl Actavis za pomocą tego samego cewnika, którym podawane są krew/surowica/osocze, ponieważ niespecyficzna esteraza w produktach krwi może prowadzić do hydrolizy remifentanylu do jego nieczynnych metabolitów.

Nie mieszać produktu leczniczego Remifentanyl Actavis z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po odtworzeniu koncentratu i rozcieńczeniu produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie używania 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 przyjmuje użytkownik. Na ogół czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że odtworzenie koncentratu wykonano w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

1 mg:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

2 mg i 5 mg:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 mg: fiołka o pojemności 3,5 ml, z bezbarwnego szkła (typu I), zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP (*flip top cap*).

2 mg: fiołka o pojemności 3,5 ml, z bezbarwnego szkła (typu I), zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP (*flip top cap*).

5 mg: fiołka o pojemności 8 ml, z bezbarwnego szkła (typu I), zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP (*flip top cap*).

Wielkości opakowań: 5 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy Remifentanyl Actavis należy przygotować do zastosowania dożylnego, dodając odpowiednią objętość (zgodnie z poniższą tabelą) jednego z podanych niżej rozcieńczalników, aby uzyskać roztwór o stężeniu około 1 mg/ml.

Produkt leczniczy	Objętość dodawanego rozcieńczalnika	Stężenie roztworu po odtworzeniu koncentratu
Remifentanyl Actavis, 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanyl Actavis, 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanyl Actavis, 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Po odtworzeniu koncentratu roztwór należy wizualnie ocenić (patrzac przez fiolkę) pod kątem występowania cząstek stałych, zabarwienia lub uszkodzenia fiołki. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek odstępstw, roztwór powinien być zniszczony. Roztwór końcowy przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Niezużyty roztwór musi zostać zniszczony.

W infuzji kontrolowanej ręcznie, produkt leczniczy Remifentanyl Actavis należy podawać pacjentom po dalszym rozcieńczeniu do stężeń od 20 do 250 mikrogramów/ml (zalecane rozcieńczenie do stosowania u dorosłych to 50 mikrogramów/ml, a u dzieci w wieku ≥ 1 roku zalecane stężenie to 20 do 25 mikrogramów/ml).

W przypadku systemu TCI, produkt leczniczy Remifentanyl Actavis należy podawać pacjentom po dalszym rozcieńczeniu do stężeń od 20 do 50 mikrogramów/ml.

Rozcieńczenie zależy od wydolności technicznej urządzenia stosowanego do infuzji oraz przewidywanych potrzeb pacjenta.

Rozcieńczony roztwór przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Należy zastosować do rozcieńczenia jeden z poniższych roztworów do wstrzykiwań:

Woda do wstrzykiwań

Głukoza, 50 mg/ml (5%), roztwór do wstrzykiwań

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

Sodu chlorek, 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań

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

Po rozcieńczeniu a przed podaniem należy obejrzeć uważnie roztwór, sprawdzając, czy jest on klarowny, bezbarwny i wizualnie wolny od cząstek i czy nie ma jakichkolwiek uszkodzeń fiolki. Jeśli takie odstępstwa zostaną wykryte, roztwór musi zostać zniszczony.

Produkt leczniczy Remifentanyl Actavis wykazuje zgodność z następującymi płynami infuzyjnymi, kiedy jest podawany poprzez cewnik dożylny:

Płyn Ringera roztwór do wstrzykiwań buforowany mleczanem

Płyn Ringera do wstrzykiwań buforowany mleczanem i glukoza, 50 mg/ml (5%), roztwór do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy Remifentanyl Actavis jest zgodny z propofolem, jeśli podawany jest poprzez cewnik dożylny.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1 mg: 18733
2 mg: 18734
5 mg: 18735

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.09.2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.02.2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Luty 2016