

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Remifentanil B. Braun 1 mg
Remifentanil B. Braun 2 mg
prášok na injekčný alebo infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje remifentaniliumchlorid, čo zodpovedá 1 mg remifentanilu
Jedna injekčná liekovka obsahuje remifentaniliumchlorid, čo zodpovedá 2 mg remifentanilu
Po nariadení podľa uvedených pokynov každý mililiter Remifentanilu B. Braun 1 mg/ 2 mg, prášok na injekčný alebo infúzny koncentrát, obsahuje 1 mg remifentanilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný alebo infúzny koncentrát.

Biely až sivobiely alebo žltkastý kompaktný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Remifentanil je indikovaný ako analgetikum na používanie pri úvode a/alebo udržiavaní celkovej anestézie.

Remifentanil je indikovaný pre navodenie analgézie u umelo ventilovaných pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti, ktorí sú starší ako 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Remifentanil má byť podávaný len na pracoviskách plne vybavených na monitorovanie a podporu respiračných a kardiovaskulárnych funkcií a len osobami špeciálne vyškolenými v podávaní anestetík a v rozpoznávaní a liečbe očakávaných nežiaducich účinkov silne účinných ópoidov, vrátane respiračnej a kardiálnej resuscitácie. Súčasťou takéhoto školenia osôb musí byť spriechodnenie a udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest pacienta a umelá ventilácia.

Kontinuálna infúzia remifentanilu sa musí podávať kalibrovaným infúznym zariadením do intravenózneho prútu s rýchlym prietokom alebo samostatným žilovým prístupom. Táto infúzna súprava musí byť pripojená čo najbližšie k intravenózneho prútu, aby bol mŕtvy priestor čo najmenší (pozri časť 6.6 pre dodatočné informácie a tabuľky nižšie s príkladmi rýchlosti prietoku infúzie podľa telesnej hmotnosti ako pomôcku pri titracii remifentanilu na zabezpečenie anestetických potrieb pacienta).

Je nutné starostlivo predchádzať upchatiu alebo rozpojeniu infúzných hadičiek, náležite ich prepláchnuť a odstrániť zvyšný roztok remifentanilu po jeho použití (pozri časť 4.4). Na zabránenie neúmyselného podania má byť infúzny set po ukončení podávania odstránený.

Remifentanil môže byť podávaný systémom TCI - „Target-Controlled Infusion“ (programovaná infúzia s reguláciou cieľovej koncentrácie) pomocou špeciálneho infúzneho prístroja, ktorý zahŕňa Mintov farmakokinetický model zohľadňujúci vek a ideálnu svalovú telesnú hmotnosť (LBM).

Remifentanil je určený len na vnútrožilové podávanie a nesmie byť podaný epidurálne ani intratekálne (pozri časť 4.3).

Riedenie

Remifentanil sa po rozpustení lyofilizovaného prášku môže ďalej riediť. Podmienky uchovávania pozri v časti 6.3 a odporúčané roztoky na riedenie a návod na prípravu / riedenie lieku pred jeho podaním v časti 6.6.

4.2.1 Celková anestézia

Podávanie remifentanilu je individuálne a musí zohľadňovať individuálnu odozvu pacienta.

4.2.1.1 Dospelí

Podávanie manuálne kontrolovanou infúziou (MCI - Manually Controlled Infusion)

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre dospelých

INDIKÁCIA	BOLUSOVÁ INJEKCIA REMIFENTANILU (µg/kg)	KONTINUÁLNA INFÚZIA REMIFENTANILU (µg/kg/min)	
		Úvodná rýchlosť	Rozmedzie
Úvod do anestézie	1 (Podávanie nesmie byť kratšie ako 30 sekúnd.)	0,5 až 1	-
Udržiavanie anestézie u ventilovaných pacientov			
• Oxid dusný (66 %)	0,5 až 1	0,4	0,1 až 2
• Izoflurán (úvodná dávka 0,5 MAC)	0,5 až 1	0,25	0,05 až 2
• Propofol (úvodná dávka 100 µg/kg/min)	0,5 až 1	0,25	0,05 až 2

Na úvod do anestézie nesmie byť podanie remifentanilu bolusovou injekciou kratšie ako 30 sekúnd.

Pri vyššie odporúčaných dávkach, remifentanil výrazne znižuje množstvo hypnotika potrebného na udržiavanie anestézie. Na zabránenie zvýšenia hemodynamických účinkov remifentanilu (hypotenzia a bradykardia) sa preto musí izoflurán a propofol podávať vo vyššie odporúčaných dávkach (pozri časť „Súbežná medikácia“).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o odporúčanom súbežnom dávkovaní iných hypnotík, s remifentanilom.

Úvod do anestézie

Pri úvode do anestézie sa má podávať remifentanil spolu s bežnou dávkou hypnotika, ako je propofol, thiopental alebo izoflurán. Podanie remifentanilu po hypnotiku zníži výskyt svalovej strnulosti. Remifentanil je možné podávať rýchlou infúziou od 0,5 do 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, po úvodnom podaní bolusovej injekcie v dávke 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ počas minimálne 30 sekúnd alebo bez nej. Ak endotracheálna intubácia nasleduje po viac ako 8 až 10 minútach od zahájenia infúzie remifentanilu, úvodná bolusová injekcia nie je nutná.

Udržiavanie anestézie u ventilovaných pacientov

Po endotracheálnej intubácii sa má rýchlosť infúzie remifentanilu znížiť podľa použitej anestetikovej techniky, ako je uvedené vyššie v tabuľke. Z dôvodu rýchleho nástupu a krátkeho trvania účinku remifentanilu sa môže rýchlosť podávania počas anestézie titrovať vzostupne v prírastkoch o 25 % až 100 % alebo zostupne v úbytkoch o 25 % až 50 %, každé 2 minúty až každých 5 minút tak, aby bola dosiahnutá požadovaná úroveň μ -opioidnej odozvy. Pri nedostatočnej hĺbke anestézie sa môžu podať dodatočné bolusové injekcie každé 2 minúty až každých 5 minút.

Anestézia u spontánne dýchajúcich pacientov v anestézii so zabezpečenými dýchacími cestami (napr. anestézia laryngeálnou maskou)

Pri anestézii spontánne dýchajúcich pacientov so zabezpečenými dýchacími cestami je pravdepodobné, že nastane útlm dýchania. Z tohto dôvodu sa musí venovať zvýšená pozornosť respiračným účinkom, ktoré prípadne môžu byť kombinované so svalovou stuhnosťou. Je nutné venovať zvýšenú pozornosť pri úprave dávky podľa potrieb pacienta a môže nastať potreba podpornej ventilácie. Na monitorovanie pacientov, ktorým sa podáva remifentanil je nutné, aby boli k dispozícii adekvátne monitorovacie zariadenia. Je dôležité, aby tieto zariadenia boli plne vybavené a schopné odstrániť všetky stupne útlmu dýchania (musí byť k dispozícii intubačné zariadenie) a/alebo svalovej stuhnutosti (pre viac informácií pozri časť 4.4). Odporúčaná úvodná rýchlosť infúzie na doplnkovú analgéziu u spontánne dýchajúcich pacientov v anestézii je 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ s titráciou do účinku. Bolo hodnotené rozmedzie rýchlostí infúzie od 0,025 do 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

U spontánne dýchajúcich pacientov v anestézii sa neodporúčajú bolusové injekcie. Remifentanil sa nemá používať ako analgetikum pri zákrokoch, pri ktorých pacienti zostávajú pri vedomí alebo ak počas zákroku nedostávajú podporné dýchanie.

Súbežná medikácia

Remifentanil znižuje množstvo alebo dávky inhalačných anestetík, hypnotík a benzodiazepínov potrebných pre anestéziu (pozri časť 4.5).

Dávky liečiv použitých pri anestézii súbežne s remifentanilom, ako sú izoflurán, thiopental, propofol a temazepam, musia byť znížené až o 75 %.

Pokyny pre ukončenie/pokračovanie aplikácie v bezprostrednej pooperačnej fáze

Vzhľadom na veľmi rýchle odznenie účinku remifentanilu nie je už po 5 až 10 minútach po ukončení jeho podávania prítomná žiadna reziduálna opioidná aktivita. Pacientom, ktorí absolvovali chirurgický zákrok, a u ktorých sa očakáva pooperačná bolesť, je nutné podať analgetiká ešte pred ukončením podávania remifentanilu. U analgetík s dlhším účinkom je potrebné vyhradiť dostatočne dlhý čas na dosiahnutie maximálneho účinku. Výber analgetika má byť primeraný operačnému zákroku pacienta a úrovni pooperačnej starostlivosti.

Ak dlhodobo pôsobiace analgetikum nedosiahlo požadovaný účinok pred ukončením chirurgického zákroku, je možné, že bude potrebné pokračovať v podávaní Remifentanilu B.Braun na udržanie analgézy počas bezprostrednej pooperačnej fázy až kým analgetikum s dlhodobým účinkom nedosiahne maximálny účinok.

Ak sa pokračuje v podávaní remifentanilu po zákroku, má sa podávať len v prostredí plne vybavenom na monitorovanie a podporu respiračných a kardiovaskulárnych funkcií, pod stálym dohľadom osôb špeciálne vyškolených v rozpoznávaní a zvládaní respiračných účinkov silne účinkujúcich opioidov.

Ďalej sa odporúča pacientov po operačnom zákroku starostlivo monitorovať na bolesť, hypotenziu a bradykardiu.

Viac informácií o podávaní remifentanilu mechanicky ventilovaným pacientom na jednotkách intenzívnej starostlivosti je uvedených v časti 4.2.3.

U spontánne dýchajúcich pacientov môže byť úvodná rýchlosť infúzie remifentanilu znížená na 0,1 µg/kg/min a potom sa môže každých 5 minút zvyšovať alebo znižovať najviac o 0,025 µg/kg/min na vyváženú úroveň analgézie so stupňom útlmu dýchania.

U spontánne dýchajúcich pacientov sa na analgéziu bezprostredne po operácii neodporúča podávať remifentanil bolusovými injekciami.

Podávanie systémom TCI (Target-Controlled Infusion)

Úvod do anestézie a udržiavanie anestézie u ventilovaných pacientov

Počas úvodu do anestézie a udržiavania anestézie u dospelých ventilovaných pacientov je nutné podávať remifentanil systémom TCI spolu s intravenóznym alebo inhalačným hypnotikom (pozri vyššie uvedenú tabuľku 1 pre manuálne kontrolovanú infúziu). V kombinácii s týmito liečivami je možné dosiahnuť dostatočnú analgéziu pre úvod do anestézie a pre chirurgický zákrok s cieľovými plazmatickými koncentraciami remifentanilu v rozmedzí od 3 do 8 ng/ml. Remifentanil má byť titrovaný v závislosti od individuálnej odozvy pacienta.

Pri obzvlášť bolestivých chirurgických zákrokoch môžu byť potrebné cieľové plazmatické koncentrácie remifentanilu až 15 ng/ml.

Pri vyššie odporúčaných dávkach, remifentanil výrazne znižuje množstvo hypnotika potrebného na udržiavanie anestézie. Na zabránenie zvýšenia hemodynamických účinkov remifentanilu (hypotenzia a bradykardia) sa musí izoflurán a propofol podávať vo vyššie odporúčaných dávkach (pozri tabuľku 1 vyššie pre manuálne kontrolovanú infúziu).

Nasledujúca tabuľka stanovuje plazmatické koncentrácie remifentanilu pomocou systému TCI pre rôzne rýchlosti manuálne kontrolovanej infúzie v rovnovážnom stave.

Tabuľka 2: Plazmatické koncentrácie remifentanilu (nanogramy/ml) stanovené pomocou farmakokinetického modelu Minto (1997) u pacienta mužského pohlavia, s telesnou hmotnosťou 70 kg, výškou 170 cm, vo veku 40 rokov pre rôzne rýchlosti manuálne kontrolovanej infúzie (mikrogramy/kg/min) v rovnovážnom stave

Rýchlosť infúzie remifentanilu (mikrogramy/kg/min)	Plazmatická koncentrácia remifentanilu (nanogramy/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

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, preto sa neodporúča podávanie remifentanilu systémom TCI pri anestézii so spontánnou ventiláciou.

Pokyny pre ukončenie aplikácie / prechod do bezprostrednej pooperačnej fázy

Na konci chirurgického zákroku, keď je zastavená infúzia TCI alebo je znížená cieľová koncentrácia, nastane obnovenie spontánnej respirácie pravdepodobne pri vypočítaných

koncentráciách remifentanilu v rozmedzí od 1 do 2 ng/ml. Tak ako pri manuálne kontrolovanej infúzii, je nutné zahájiť pooperačnú analgéziu pred ukončením operačného zákroku pomocou analgetika s dlhodobým účinkom (pozri tiež vyššie časť *Pokyny pre ukončenie aplikácie počas bezprostrednej pooperačnej fázy* pre manuálne kontrolovanú infúziu).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, preto sa neodporúča podávanie remifentanilu systémom TCI pri riadení pooperačnej analgézie.

4.2.1.2 Pediatrickí pacienti (vo veku od 1 do 12 rokov)

Súbežné podávanie remifentanilu s intravenóznymi anestetickými látkami pri zavádzaní anestézie sa podrobne neskúmalo, a preto sa neodporúča. Remifentanil podávaný systémom TCI sa neskúmal u pediatrických pacientov, a preto sa podávanie remifentanilu systémom TCI u týchto pacientov neodporúča.

Udržiavanie anestézie

Nasledujúca tabuľka 3 obsahuje odporúčané dávky remifentanilu na udržiavanie celkovej anestézie:

Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov (vo veku od 1 do 12 rokov)

SÚBEŽNE PODÁVANÉ ANESTETIKUM*	BOLUSOVÁ INJEKCIA REMIFENTANILU (µg/kg)	KONTINUÁLNA INFÚZIA REMIFENTANILU (µg/kg/min)	
		Úvodná rýchlosť	Udržiavacia rýchlosť
Halotan (úvodná dávka 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 až 1,3
Sevofluran (úvodná dávka 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 až 0,9
Izofluran (úvodná dávka 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 až 0,9

*súbežné podávanie s oxidom dusným/kyslíkom v pomere 2:1

Ak sa remifentanil podáva bolusovou injekciou, toto podanie nesmie byť kratšie ako 30 sekúnd. Operačný zákrok nesmie začať skôr ako 5 minút po zahájení infúzie remifentanilu, ak nebola súbežne podaná bolusová dávka.

Pri podávaní samotného oxidu dusného (70 %) a remifentanilu sú rýchlosti infúzie na udržiavanie anestézie v rozmedzí od 0,4 až 3 µg/kg/min. Údaje získané z klinických štúdií u dospelých ukazujú, že vyhovujúca úvodná rýchlosť môže byť 0,4 µg/kg/min, aj keď špecifické štúdie u detí neboli vykonané.

Pediatrickí pacienti musia byť monitorovaní a dávka musí byť titrovaná podľa hĺbky analgézie zodpovedajúcej danému chirurgickému zákroku.

Súbežná medikácia

Pri vyššie odporúčaných dávkach remifentanil výrazne znižuje množstvo hypnotika potrebného na udržiavanie anestézie. Na zabránenie zvýšenia hemodynamických účinkov remifentanilu (hypotenzia a bradykardia), musí byť izoflurán, halotan a sevoflurán podávaný vo vyššie odporúčaných dávkach.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o odporúčaných dávkach iných hypnotík pri súbežnej aplikácii s remifentanilom (pozri časť vyššie: *Podávanie manuálne ovládanou infúziou (MCI), Súbežná medikácia*).

Starostlivosť o pacienta v bezprostrednom pooperačnom obdobíPodávanie alternatívnych analgetík pred ukončením podávania remifentanilu

Vzhľadom na veľmi rýchle odznenie účinku remifentanilu, nie je už po 5 až 10 minútach po ukončení jeho podávania prítomná žiadna reziduálna ópioidná aktivita. Pacientom, ktorí absolvovali chirurgický zákrok, a u ktorých sa očakáva pooperačná bolesť, je nutné podať analgetiká ešte pred ukončením podávania remifentanilu. U analgetík s dlhším účinkom je potrebné vyhradiť dostatočne dlhý čas na dosiahnutie maximálneho účinku. Voľba analgetika, dávka a dĺžka podávania sa musia naplánovať dopredu a individuálne prispôbiť pacientovi podľa typu operácie a stupňa očakávanej pooperačnej starostlivosti (pozri časť 4.4).

4.2.1.3 Novorodenci a dojčatá (mladšie ako 1 rok)

Skúsenosti počas klinického skúšania remifentanilu u novorodencov a dojčiat (mladších ako 1 rok, pozri časť 5.1) sú obmedzené. Farmakokinetický profil remifentanilu u novorodencov a dojčiat (mladších ako 1 rok) je porovnateľný s farmakokinetickým profilom u dospelých po vykonaní korekcie rozdielov v telesnej hmotnosti (pozri časť 5.2). Avšak z dôvodu nedostatočných klinických údajov sa podávanie remifentanilu v tejto vekovej kategórii neodporúča.

Použitie celkovej intravenózne anestézie (TIVA): Skúsenosti počas klinického skúšania remifentanilu na TIVA u dojčiat (pozri časť 5.1) sú obmedzené. Dostupné klinické údaje sú však nedostatočné a neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

4.2.1.4 Osobitné skupiny pacientov

Pre odporúčané dávkovanie u osobitných skupín pacientov (starší a obézni pacienti, pacienti s ochorením obličiek a pečene, pacienti podstupujúci neurochirurgický zákrok a pacienti kategórie ASA III/IV; pozri časť 4.2.4).

4.2.2 Anestézia v kardiochirurgiiPodávanie manuálne kontrolovanou infúziou

Pre odporúčané dávkovanie u pacientov podstupujúcich operáciu srdca pozri tabuľku 4 nižšie:

Tabuľka 4: Dávkovanie pri anestézii v kardiochirurgii:

INDIKÁCIA	BOLUSOVÁ INJEKCIA REMIFENTANILU (µg/kg)	KONTINUÁLNA INFÚZIA REMIFENTANILU (µg/kg/min)	
		Úvodná rýchlosť	Typická rýchlosť infúzie
Intubácia	Neodporúča sa	1	-
Udržiavanie anestézie	Neodporúča sa		
• Izoflurán (úvodná dávka 0,4 MAC)	0,5 až 1	1	0,003 až 4
• Propofol (úvodná dávka 50 µg/kg/min)	0,5 až 1	1	0,01 až 4,3
Pokračovanie v pooperačnej analgézií pred extubáciou	Neodporúča sa	1	0 až 1

Úvod do anestézie

Po podaní hypnotika na dosiahnutie straty vedomia sa má podávať remifentanil úvodnou rýchlosťou infúzie 1 µg/kg/min. Aplikácia bolusových injekcií remifentanilu počas úvodu do anestézie u pacientov podstupujúcich operáciu srdca sa neodporúča. Endotracheálna intubácia môže byť zahájená najskôr po 5 minútach po spustení infúzie.

Udržiavanie anestézie

Po endotracheálnej intubácii má byť rýchlosť infúzie remifentanilu titrovaná podľa individuálnych potrieb pacienta. V prípade potreby je možné podávať dodatočné bolusové dávky. Vysoko rizikovým pacientom s kardiovaskulárnym ochorením, ako sú pacienti podstupujúci operáciu chlopne alebo pacienti so slabou funkciou ľavej komory, je možné podať maximálnu bolusovú dávku 0,5 µg/kg.

Tieto odporúčané dávkovania platia tiež pri hypotermickom kardiopulmonárnom bypasse (pozri časť 5.2).

Súbežná medikácia

Pri vyššie odporúčaných dávkach, remifentanil výrazne znižuje množstvo hypnotika potrebného na udržiavanie anestézie. Na zabránenie zvýšenia hemodynamických účinkov remifentanilu (hypotenzia a bradykardia), sa musí izoflurán a propofol podávať vo vyššie odporúčaných dávkach.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o odporúčaných dávkach iných hypnotík pri súbežnej aplikácii spolu s remifentanilom (pozri časť vyššie: *Podávanie manuálne ovládanou infúziou (MCI), Súbežná medikácia*).

Pokyny pre pooperačnú starostlivosť o pacienta

Pokračovanie podávania remifentanilu v pooperačnej fáze na zabezpečenie analgézie pre extubáciu

Odporúča sa, aby sa rýchlosť infúzie remifentanilu počas prevozu pacienta na oddelenie pooperačnej starostlivosti udržala rovnaká ako pri poslednej operačnej fáze. Po prevoze na toto oddelenie je nutné monitorovať stupeň analgézie a sedácie pacienta a prispôbiť rýchlosť infúzie remifentanilu individuálnym potrebám pacienta (viac informácií o starostlivosti o pacienta na jednotke intenzívnej starostlivosti pozri v časti 4.2.3).

Zahájenie alternatívnej analgézie pred ukončením podávania remifentanilu

Vzhľadom na veľmi rýchle odznenie účinku remifentanilu nie je už po 5 až 10 minútach po ukončení jeho podávania prítomná žiadna reziduálna opioidná aktivita. Pred ukončením podávania remifentanilu je nutné podať pacientom alternatívne analgetiká a sedatíva dostatočne včas, aby mohli nastúpiť terapeutické účinky týchto liečiv. Odporúča sa preto naplánovať výber, dávku a dĺžku podávania analgetík pred ukončením ventilácie pacienta.

Pokyny pre ukončenie podávania remifentanilu

Vzhľadom na veľmi rýchle odznenie účinku remifentanilu, bola u kardiochirurgických pacientov zaznamenaná hypertenzia, triaška a bolesť bezprostredne po ukončení podávania remifentanilu (pozri časť 4.8). Na minimalizáciu rizika výskytu týchto účinkov je nutné zabezpečiť vhodnú alternatívnu analgéziu (tak ako je opísané vyššie) ešte pred ukončením infúzie remifentanilu. Odporúča sa znižovať rýchlosť infúzie postupne o 25% po minimálne 10 minútových intervaloch až do doby ukončenia podávania infúzie. Počas odpájania od ventilátoru sa neodporúča zrýchľovať infúziu remifentanilu, ale iba znižovať, prípadne doplniť liečbu alternatívnymi analgetikami, ak je to potrebné. Hemodynamické zmeny ako je hypertenzia a tachykardia je nutné liečiť inými vhodnými alternatívnymi liečivami.

Ak sú pri prechode na alternatívnu analgéziu podávané iné opioidy, je nutné pacienta starostlivo monitorovať. Úžitok z podávania analgetík v pooperačnom období musí vždy prevážiť potenciálne riziko útlmu dýchania spôsobeného týmito liekmi.

Podávanie systémom TCI

Úvod a udržiavanie anestézie

TCI remifentanilu má byť podávaná spolu s intravenóznym alebo inhalačným hypnotikom pri úvode a počas udržiavania anestézie u ventilovaných dospelých pacientov (pozri tabuľku 4 Dávkovanie pri anestézii v kardiochirurgii v časti 4.2.2). Spolu s týmito liekmi je dostatočná analgézia pre kardiochirurgické operácie obvykle dosiahnutá pri hornej hranici rozmedzia cieľových plazmatických koncentrácií remifentanilu, odporúčaných pri všeobecných chirurgických zákrokoch. Pri titrácii remifentanilu podľa individuálnej odozvy pacienta boli v klinických štúdiách použité krvné koncentrácie až do 20 ng/ml.

Pri vyššie odporúčaných dávkach remifentanil výrazne znižuje množstvo hypnotika potrebného na udržiavanie anestézie. Na zabránenie zvýšenia hemodynamických účinkov remifentanilu (hypotenzia a bradykardia), sa musí izoflurán a propofol podávať vo vyššie odporúčaných dávkach (pozri tabuľku 4 Dávkovanie pri anestézii v kardiochirurgii vyššie). Informácie o plazmatických koncentráciách remifentanilu dosiahnutých pri manuálne kontrolovanej infúzii pozri v tabuľke 2, *Plazmatické koncentrácie remifentanilu (ng/ml) stanovené pomocou modelu Minto (1997)* v časti 4.2.1.1.

Pokyny pre ukončenie aplikácie / prechod do bezprostrednej pooperačnej fázy

Na konci chirurgického zákroku, po ukončení infúzie TCI alebo po znížení cieľovej koncentrácie, dôjde k obnoveniu spontánneho dýchania pravdepodobne pri vypočítaných koncentráciách remifentanilu v rozmedzí od 1 do 2 ng/ml. Ako pri manuálne kontrolovanej infúzii, je nutné zahájiť pooperačnú analgéziu pred ukončením operácie pomocou analgetík s dlhodobým účinkom (pozri Pokyny pre ukončenie aplikácie počas bezprostrednej pooperačnej fázy v časti 4.2.1.1).

Z dôvodu nedostatočných údajov sa podávanie remifentanilu systémom TCI za účelom zabezpečenia pooperačnej analgézie neodporúča.

4.2.3 Použitie na jednotkách intenzívnej starostlivosti

4.2.3.1 Dospelí

Remifentanil môže byť podávaný na zabezpečenie analgézie u mechanicky ventilovaných pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti. V prípade potreby je nutné podávať dodatočné sedatíva.

Klinické štúdie s remifentanilom u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti boli vykonávané po dobu maximálne troch dní. Keďže pacienti neboli sledovaní dlhšie ako 3 dni, nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti a účinnosti pre dlhobehjšiu liečbu. Z týchto dôvodov sa podávanie dlhšie ako tri dni neodporúča.

Z dôvodu nedostatočných údajov sa podávanie remifentanilu systémom TCI u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti neodporúča.

Odporúčaná úvodná rýchlosť infúzie remifentanilu u dospelých je od 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) do 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Na dosiahnutie požadovanej úrovne sedácie a analgézie má byť rýchlosť infúzie zvyšovaná postupne po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h). Je nutné dodržiavať minimálne 5 minútový interval medzi jednotlivými úpravami dávok. Úroveň sedácie a analgézie sa má starostlivo monitorovať, pravidelne vyhodnocovať a rýchlosť infúzie remifentanilu sa má vhodne prispôbovať. Ak pri dosiahnutí rýchlosti infúzie 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) nenastala požadovaná úroveň sedácie, odporúča sa zahájiť podávanie vhodného sedatíva (pozri nižšie). Dávka tohto sedatíva má byť titrovaná do dosiahnutia požadovanej úrovne sedácie. Ak je potrebná dodatočná analgézia, je možné dodatočne zvyšovať rýchlosť infúzie remifentanilu po 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h).

Nasledujúca tabuľka obsahuje úvodné rýchlosti infúzie a obvyklý rozsah dávkovania pre zabezpečenie analgézie a sedácie u jednotlivých pacientov:

Tabuľka 5: Odporúčané dávkovanie remifentanilu na jednotke intenzívnej starostlivosti

KONTINUÁLNA INFÚZIA REMIFENTANILU $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)	
Úvodná rýchlosť	Rozpätie
0,1 (6) až 0,15 (9)	0,006 (0,38) až 0,74 (44,6)

Podávanie bolusových dávok remifentanilu sa na jednotke intenzívnej starostlivosti neodporúča.

Podávanie remifentanilu znižuje dávkovanie iných, súbežne podávaných sedatív. Obvyklé úvodné dávky sedatív, ak sú potrebné, sú uvedené nižšie:

Tabuľka 6: Odporúčaná úvodná dávka sedatíva, ak je potrebná

Sedatívum	Bolus (mg/kg)	Rýchlosť infúzie ($\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$)
Propofol	do 0,5	0,5
Midazolam	do 0,03	0,03

Aby bolo možné osobitne titrovať obidva lieky, nesmú sa prídavné sedatíva podávať v zmesi.

Dodatočná analgézia pre ventilovaných pacientov podstupujúcich stimulačné zákroky

Na dosiahnutie dodatočnej analgézie u ventilovaných pacientov podstupujúcich závažné alebo bolestivé zákroky, ako je napríklad endotracheálne odsávanie, preväzovanie rán a fyzioterapia, je možné, že bude potrebné zvýšiť existujúcu rýchlosť infúzie remifentanilu. Odporúča sa udržiavať minimálnu rýchlosť infúzie remifentanilu 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) po dobu minimálne 5 minút pred zahájením bolestivého zákroku. Dávky môžu byť dodatočne upravené každých 2 až 5 minút o 25 % - 50 %, ak sa predpokladajú zvýšené nároky na dodatočnú analgéziu. Na dosiahnutie dodatočnej analgézie pri zárokoch stimulujúcich úroveň citlivosti bola podávaná priemerná dávka remifentanilu 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) a maximálna dávka 0,74 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (44,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$).

Zavedenie alternatívnej analgézie pred ukončením podávania remifentanilu

Vzhľadom na veľmi rýchle odznenie účinku remifentanilu, nie je už po 5 až 10 minútach po ukončení jeho podávania prítomná žiadna reziduálna ópioidná aktivita bez ohľadu na dĺžku infúzie. Po podaní remifentanilu existuje možnosť vzniku tolerancie a hyperalgie. Z tohto dôvodu sa musia pacientom, pred ukončením podávania remifentanilu, podať alternatívne analgetiká a sedatíva v dostatočnom časovom predstihu na dosiahnutie terapeutického účinku a na zabránenie hyperalgie a súvisiacich hemodynamických zmien. Výber, dávka a čas podania sa preto musia naplánovať ešte pred ukončením podávania remifentanilu. Analgetiká s dlhodobým účinkom alebo intravenózne alebo lokálne analgetiká, ktoré môžu byť kontrolované ošetrojúcim personálom alebo pacientom, sú vhodné alternatívy pre analgéziu a musia sa starostlivo vyberať podľa individuálnych potrieb pacienta. Predĺžené podávanie μ -ópioidných agonistov môže spôsobiť vývoj tolerancie.

Pokyny pre extubáciu a ukončenie podávania remifentanilu

Na zabezpečenie hladkého ukončenia podávania remifentanilu sa odporúča postupne titrovať dávky remifentanilu na 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) počas jednej hodiny pred extubáciou pacienta. Po extubácii je nutné znižovať rýchlosť infúzie o 25 % v minimálne 10-minútových intervaloch až do ukončenia infúzie. Počas odpájania od umelej ventilácie sa infúzie remifentanilu nesmú zvyšovať, môže dôjsť len k zníženiu dávky remifentanilu s podávaním alternatívnych analgetík, ak je to potrebné.

Na zabránenie nežiaduceho podania remifentanilu je nutné po ukončení jeho podávania intravenóznou kanylou premyť alebo odstrániť.

Pri podávaní iných ópoidov, ako súčasť prechodu k alternatívnej analgézi, musí byť pacient starostlivo monitorovaný. Úžitok z podávania analgézie musí vždy prevážiť potenciálne riziko útlmu dýchania vyvolané týmito liečivami.

4.2.3.2 Pediatrickí pacienti vyžadujúci intenzívnu starostlivosť

Podávanie remifentanilu u pediatrických pacientov, ktorí vyžadujú intenzívnu starostlivosť sa neodporúča z dôvodu nedostatočných údajov u tejto skupiny populácie.

4.2.3.3 Pacienti s poruchou funkcie obličiek vyžadujúci intenzívnu starostlivosť

Nie je nutné upravovať vyššie odporúčané dávky remifentanilu u pacientov s poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov s umelou obličkou. Je však dokázané, že dochádza k zníženiu vylučovania karboxylového metabolitu u pacientov so zníženou funkciou obličiek (pozri časť 5.2).

4.2.4 Osobitné skupiny pacientov

4.2.4.1 Starší pacienti (vo veku 65 rokov a starší)

Celková anestézia

Podávanie remifentanilu pacientom tejto vekovej kategórie si vyžaduje opatrnosť. Úvodná dávka remifentanilu u pacientov vo veku 65 rokov a starších musí byť znížená na polovicu odporúčanej dávky a následne titrovaná podľa individuálnych potrieb pacienta z dôvodu pozorovania vyššej citlivosti na farmakodynamické účinky remifentanilu u tejto skupiny pacientov. Táto úprava dávkovania platí pre všetky fázy anestézie vrátane úvodu, udržiavania a počas bezprostrednej pooperačnej analgézie.

Z dôvodu zvýšenej citlivosti starších pacientov na remifentanil, pri podávaní remifentanilu systémom TCI je úvodná cieľová koncentrácia u pacientov tejto populácie 1,5 až 4 ng/ml s následnou titráciou podľa individuálnej odozvy pacienta.

Anestézia počas kardiochirurgických zákrokov

Úvodné dávkovanie nie je nutné znižovať (pozri časť 4.2.2).

Jednotky intenzívnej starostlivosti

Úvodné dávkovanie nie je nutné znižovať (pozri časť *Použitie na jednotkách intenzívnej starostlivosti vyššie*).

4.2.4.2 Obézni pacienti

Pri manuálne kontrolovanej infúzii sa odporúča u obéznych pacientov znížiť a upraviť dávkovanie remifentanilu podľa ideálnej telesnej hmotnosti, keďže klírens a distribučný objem remifentanilu korelujú viac s ideálnou ako so skutočnou telesnou hmotnosťou.

Pri výpočte priemernej telesnej hmotnosti (LBM) použitej v modeli podľa Minta, je pravdepodobné, že LBM je podhodnotená u žien s indexom telesnej hmotnosti BMI väčším ako 35 kg/m² a u mužov s BMI väčším ako 40 kg/m². Na zabránenie poddávkovania u týchto pacientov, TCI remifentanilu je nutné starostlivo titrovať podľa individuálnej odozvy pacienta.

4.2.4.3 Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Na základe vykonaných štúdií nie je nutné upravovať dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť, avšak u týchto pacientov dochádza k zníženiu klírnsu karboxylového metabolitu.

4.2.4.4 Pacienti s poruchou funkcie pečene

Keďže farmakokinetický profil remifentanilu u týchto pacientov je nezmenený, nie je nutné upravovať úvodné dávkovanie v porovnaní s dávkovaním u zdravých dospelých. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene môžu byť mierne citlivejší na depresiu dýchania vyvolanú remifentanilom (pozri časť 4.4). Je nutné starostlivo monitorovať týchto pacientov a titrovať dávku remifentanilu podľa individuálnych potrieb pacienta.

4.2.4.5 Pacienti podstupujúci neurochirurgické zákroky

Malé množstvo klinických skúseností u pacientov podstupujúcich neurochirurgické operácie ukázalo, že nie sú nutné žiadne zvláštne odporúčania pre dávkovanie.

4.2.4.6 Pacienti s klasifikáciou ASA III/IVCelková anestézia

Keďže je možné očakávať výraznejšie hemodynamické účinky silných ópoidov u pacientov s klasifikáciou ASA III/IV, je nutné podávať remifentanil so zvýšenou opatrnosťou. Odporúča sa znížiť úvodnú dávku a následne titrovať podľa individuálnej odozvy pacienta.

U pediatrických pacientov nie sú k dispozícii dostatočné údaje o dávkovaní, preto neexistuje odporúčané dávkovanie u detí.

Pri použití TCI u pacienta s kategorizáciou ASA III alebo IV, sa musia použiť nižšie úvodné cieľové hodnoty v rozmedzí 1,5 do 4 ng/ml, ktoré majú byť následne titrované podľa odozvy pacienta.

Anestézia v kardiochirurgii

Úvodné dávkovanie nie je nutné znižovať (pozri časť 4.2.2).

4.2.5 Odporúčané rýchlosti infúzie remifentanilu pri manuálne kontrolovanej infúzii

Tabuľka 7: Rýchlosti infúzie remifentanilu (ml/kg/h)

Rýchlosť podávania lieku (µg/kg/min)	Rýchlosť infúzie (ml/kg/h) roztoku s nasledujúcou koncentráciou:			
	20 µg/ml 1mg/50ml	25 µg/ml 1mg/40ml	50 µg/ml 1mg/20ml	250 µg/ml 10mg/40ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Neodporúča sa
0,025	0,075	0,06	0,03	Neodporúča sa
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

Tabuľka 8: Rýchlosť infúzie remifentanilu (ml/h) pre roztok s koncentráciou 20 µg/ml

Rýchlosť infúzie (µg/kg/min)	Hmotnosť pacienta (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

Tabuľka 9: Rýchlosť infúzie remifentanilu (ml/h) pre roztok s koncentráciou 25 µg/ml

Rýchlosť infúzie (µg/kg/min)	Hmotnosť pacienta (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

Tabuľka 10: Rýchlosť infúzie remifentanilu (ml/h) pre roztok s koncentráciou 50 µg/ml

Rýchlosť infúzie (µg/kg/min)	Hmotnosť pacienta (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	

Tabuľka 11: Rýchlosť infúzie remifentanilu (ml/h) pre roztok s koncentráciou 250 µg/ml

Rýchlosť infúzie (µg/kg/min)	Hmotnosť pacienta (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

4.3 Kontraindikácie

Keďže liek obsahuje glycín, Remifentanil B. Braun je kontraindikovaný na epidurálne a intratekálne podanie (pozri časť 5.3).

Remifentanil B. Braun je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na remifentanil a iné analógy fentanylu alebo na ktorúkoľvek inú zložku lieku.

Pri úvode do anestézie sa remifentanil nesmie podávať ako jediný samostatný liek.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Remifentanil má byť podávaný len na pracoviskách plne vybavených na monitorovanie a podporu respiračných a kardiovaskulárnych funkcií a len osobami zvlášť vyškolenými na podávanie anestetík a rozpoznávanie a liečbu očakávaných nežiaducich účinkov silne účinných opioidov, vrátane respiračnej a kardiálnej resuscitácie. Takéto školenie osôb musí zahŕňať spriechodnenie a udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest pacienta a umelú ventiláciu. Podávanie remifentanilu u umelo ventilovaných pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti bolo klinicky sledované najdlhšie po dobu troch dní, preto bezpečnosť a účinnosť dlhšieho podávania neboli stanovené. Z tohto dôvodu sa dlhšie podávanie remifentanilu u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti neodporúča.

Rýchle odznenie účinku/ prechod na alternatívnu analgéziu

Vzhľadom na veľmi rýchle odznenie účinku remifentanilu, nie je už po 5 až 10 minútach po ukončení jeho podávania prítomná žiadna reziduálna opioidná aktivita a pacienti môžu rýchlo získať vedomie.

Počas podávania remifentanilu ako agonistu μ -opioidov je nutné zvážiť možnosť vzniku tolerancie a hyperalgézie. Z tohto dôvodu musia byť pacientom pred ukončením podávania remifentanilu podané alternatívne analgetiká a sedatíva v dostatočnom časovom predstihu na dosiahnutie terapeutického účinku a na zabránenie vzniku hyperalgézie a súvisiacich hemodynamických zmien. Pacientom, ktorí absolvovali chirurgický zákrok, u ktorého sa očakáva pooperačná bolesť, je nutné podávať analgetiká ešte pred ukončením podávania remifentanilu. U analgetík s dlhším účinkom je potrebné vyhradiť dostatočne dlhý čas na dosiahnutie ich maximálneho účinku. Voľba analgetika má zodpovedať typu chirurgického zákroku a úrovni pooperačnej starostlivosti. Pri podávaní iných opioidných analgetík pri prechode na alternatívnu analgéziu musí prínos z podávania analgetík v pooperačnom období vždy prevážiť riziko útlmu dýchania spôsobeného týmito liekmi.

Prerušenie liečby a abstinenčný syndróm

Opakované podávanie v krátkych intervaloch počas dlhšieho obdobia môže viesť k vzniku abstinenčného syndrómu po ukončení liečby. Po náhlom prerušení dlhodobého podávania remifentanilu po dobu 3 dní a dlhšie sa zriedkavo vyskytli príznaky ako sú tachykardia, hypertenzia a nepokoj. Ak nastanú tieto príznaky, odporúča sa opätovne nasadiť liečbu a postupne znižovať dávky. Podávanie Remifentanilu B. Braun u mechanicky ventilovaných pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti sa neodporúča dlhšie ako 3 dni.

Svalová rigidita - prevencia a liečba

Pri odporúčanom dávkovaní môže nastať svalová rigidita. Tak ako u iných ópoidov, výskyt svalovej rigidity súvisí s dávkovaním a rýchlosťou podávania. Z tohto dôvodu musí podávanie bolusovej injekcie trvať dlhšie ako 30 sekúnd.

Svalovú rigiditu navodenú remifentanilom je nutné upravovať v kontexte klinického stavu pacienta vhodnými podpornými opatreniami, vrátane ventilácie. Silná svalová rigidita, ktorá nastane počas úvodu do anestézie má byť liečená podaním neuromuskulárneho blokátora a/alebo dodatočným podaním hypnotika. Svalovú rigiditu, ktorá nastáva počas podávania remifentanilu ako analgetika, je možné liečiť zastavením infúzie remifentanilu alebo znížením rýchlosti jeho podávania. V priebehu niekoľkých minút od zastavenia podávania infúzie remifentanilu nastáva uvoľnenie svalovej rigidity. Alternatívne môže byť podaný μ -ópoidný antagonist; čo však môže odvrátiť alebo znížiť analgetický účinok remifentanilu.

Útlm dýchania – preventívne opatrenia a liečba

Tak ako u všetkých silných ópoidov, hlbokú analgéziu sprevádza výrazný útlm dýchania. Z tohto dôvodu je možné podávať remifentanil len v zariadeniach, kde sú k dispozícii prístroje na monitorovanie a liečbu útlmu dýchania. U pacientov s poruchou funkcie pľúc a s ťažkou poruchou funkcie pečene je nutná zvýšená opatrnosť. Títo pacienti môžu byť mierne citlivejší na depresívne účinky remifentanilu na dýchací systém. Títo pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a dávkovanie remifentanilu sa má titrovať podľa individuálnej odozvy pacienta.

Liečba útlmu dýchania prebieha znížením rýchlosti infúzie o 50 %, alebo dočasným prerušením infúzie. Na rozdiel od iných analógov fentanyl sa preukázalo, že remifentanil nespôsobuje rekurentný útlm dýchania ani po dlhodobom podávaní. Avšak v prítomnosti ďalších faktorov (ako napríklad neúmyselné podanie bolusovej dávky (pozri časť nižšie) a súbežnom podaní dlhodobých účinných ópoidov), bol hlásený výskyt útlmu dýchania po 50 minútach po prerušení infúzie. Keďže existuje množstvo faktorov, ktoré ovplyvňujú pooperačný priebeh, je dôležité ubezpečiť sa o plnom vedomí pacienta a dostatočnej spontánnej ventilácii pacienta ešte pred jeho prepustením z intenzívneho dohľadu.

Kardiovaskulárne účinky

Hypotenzia a bradykardia môžu spôsobiť vznik asystólie a srdcovej zástavy (pozri časti 4.5 a 4.8), čo je možné korigovať znížením rýchlosti infúzie remifentanilu alebo dávky súbežne podávaných anestetík alebo použitím intravenózných infúzných roztokov, vazopresorov alebo anticholinergík.

Oslabení, hypovolemickí a starší pacienti môžu byť citlivejší na kardiovaskulárne účinky remifentanilu.

Neúmyselné podanie

V mŕtvom priestore intravenózne hadičky a/alebo kanyly môže zostať dostatočné množstvo remifentanilu, ktoré môže spôsobiť útlm dýchania, apnoe a/alebo svalovú rigiditu, ak je hadička následne použitá na aplikáciu intravenózných infúzných roztokov alebo iných liečiv. Je možné tomu zabrániť podávaním remifentanilu do i.v. hadičky s rýchlym prietokom alebo samostatným žilovým prístupom, ktorý je po ukončení podávania remifentanilu odstránený.

Novorodenci/dojčatá

V súčasnosti sú k dispozícii obmedzené údaje o použití u novorodencov/dojčiat mladších ako 1 rok (pozri časť 4.2.1.3 a 5.1).

Tolerancia a poruchy spôsobené užívaním opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha spôsobená užívaním opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie opioidov môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch užívania látok (vrátane porúch spojených s užívaním alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných duševných porúch (napr. depresívnej poruchy, úzkosti a poruchy osobnosti).

4.5 Liekové a iné interakcie

Remifentanil nie je metabolizovaný plazmatickou cholinesterázou, preto sa neočakávajú interakcie s liekmi metabolizovanými týmto enzýmom.

Tak ako u iných opioidov, remifentanil, podávaný formou manuálne kontorolovanej infúzie alebo formou TCI, znižuje množstvo alebo dávky inhalačných alebo intravenózných anestetík a benzodiazepínov potrebných pre anestéziu (pozri časť 4.2). Ak sa dávky súbežne podávaných liečiv s tlmivými účinkami na CNS neznižia, u pacienta sa vo zvýšenej miere môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, ktoré súvisia s týmito liekmi.

Informácie o liekových interakciách s inými opioidmi v súvislosti s anestéziou sú veľmi obmedzené. Súbežné užívanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentínu a pregabalínu) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, respiračnej depresie a úmrtia.

Kardiovaskulárne účinky remifentanilu (hypotenzia a bradykardia) sa môžu zvýrazniť u pacientov, ktorým sú súbežne podávané lieky s tlmivým účinkom na kardiovaskulárnu sústavu, ako napríklad betablokátory a blokátory kalciových kanálov (pozri tiež časti 4.4 a 4.8).

Súbežné podávanie remifentanilu so sérotonínergickými látkami, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) alebo inhibítory monoaminoxidázy (MAO), môže zvýšiť riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu. Pri súbežnom používaní IMAO je potrebné postupovať so zvýšenou opatrnosťou. Ireverzibilné IMAO sa majú vysadiť najmenej 2 týždne pred použitím remifentanilu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočujúce a riadne kontrolované štúdie u tehotných žien.

Remifentanil B. Braun sa má používať počas gravidity len vtedy, ak možný prínos prevyšuje možné riziko pre plod.

Pôrod a narodenie

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití remifentanilu počas pôrodu a pri cisárskom reze. Je známe, že remifentanil prechádza placentárnou bariérou a analógy fentanylu môžu spôsobiť útlm dýchania u dieťaťa. Ak sa remifentanil napriek tomu podá, pacientka a novorodenec majú byť monitorovaní kvôli príznakom nadmernej sedácie alebo respiračnej depresie (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa remifentanil vylučuje do ľudského mlieka. Avšak, analógy fentanylu sa vylučujú do ľudského mlieka a metabolity remifentanilu sa vyskytli v mlieku potkanov po jeho podaní, preto sa má dojčiacim matkám odporučiť, aby prerušili dojčenie na 24 hodín po podaní remifentanilu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Remifentanil má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Lekár musí rozhodnúť, kedy je možné opäť vykonávať tieto činnosti.

Ak sa predpokladá skoré prepustenie pacienta po podaní remifentanilu po aplikácii anestetík, pacienta je potrebné upozorniť, aby nevedol vozidlá alebo neobsluhoval stroje. Odporúča sa, aby pacienta na ceste domov sprevádzala iná osoba, a aby nepožíval alkoholické nápoje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce účinky súvisiace s podaním remifentanilu sú priame dôsledky účinkov μ -ópiových agonistov. Tieto nežiaduce účinky odznejú v priebehu niekoľkých minút po prerušení alebo znížení rýchlosti infúzie remifentanilu.

Nasledujúca terminológia bola použitá na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Veľmi zriedkavé	$< 1/10\ 000$
Neznáme (z dostupných údajov)	

Incidenca je uvedená nižšie podľa orgánových systémov:

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaxie boli hlásené u pacientov, ktorým bol podávaný remifentanil v kombinácii s jedným alebo viacerými anestetikami

Psychické poruchy

Neznáme: lieková závislosť, abstinenčný syndróm

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: rigidita kostrového svalstva
Zriedkavé: sedácia (počas prebúdzania z celkovej anestézie)
Neznáme: kŕče

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: bradykardia
Zriedkavé: asystólia/srdcová zástava s predchádzajúcou bradykardiou u pacientov, ktorým bol podávaný remifentanil v kombinácii s inými anestetikami
Neznáme: átrioventrikulárny blok, arytmia

Poruchy ciev

Veľmi časté: hypotenzia
Časté: pooperačná hypertenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: akútna respiračná depresia, apnoe, kašeľ
Menej časté: hypoxia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea, vracanie
Menej časté: zápcha

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: pruritus

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: pooperačná triaška

Menej časté: pooperačná bolesť

Neznáme: lieková tolerancia

Prerušenie liečby

Výnimočne hlásené príznaky, objavujúce sa pri prerušení liečby, hlavne po podávaní presahujúcim 3 dni (pozri časť 4.4), zahŕňajú tachykardiu, hypertenziu a agitáciu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Ako u všetkých silných opioidných analgetík, predávkovanie remifentanilom by sa prejavilo vystupňovaním jeho farmakologicky očakávaných účinkov. Z dôvodu veľmi krátkeho trvania účinku remifentanilu je potenciál škodlivých účinkov z predávkovania obmedzený na časové obdobie, ktoré nasleduje bezprostredne po podaní liečiva. Odozva na prerušenie podávania lieku je veľmi rýchla a návrat k pôvodnému stavu nastáva do 10 minút.

V prípade predávkovania alebo podozrenia z predávkovania je nutné zahájiť nasledovné opatrenia: ukončiť podávanie remifentanilu, udržiavať priechodnosť dýchacích ciest, zahájiť asistovanú alebo kontrolovanú ventiláciu s kyslíkom a udržiavať dostatočnú kardiovaskulárnu funkciu. Ak je útlm dýchania spojený so svalovou rigiditou, je možné, že bude potrebná aplikácia neuromuskulárneho blokátora na uľahčenie asistovanej alebo kontrolovanej respirácie. Na liečbu hypotenzie môžu byť podané intravenózne roztoky a vazopresory alebo je možné použiť iné podporné opatrenia.

Ako špecifické antidótum na zvládnutie ťažkého útlmu dýchania a svalovej rigidity je popri podpornej ventilácii možné intravenózne podanie opioidného antagonistu, akým je napríklad naloxón. Je nepravdepodobné, že útlm dýchania po predávkovaní remifentanilom bude trvať dlhšie ako dĺžka účinku opioidného antagonistu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Opioidné anestetiká
ATC- kód: N01AH06

Remifentanil je selektívny μ -opioidný agonista s rýchlym nástupom a veľmi krátkym účinkom. μ -opioidný účinok remifentanilu je antagonizovaný narkotickými antagonistami ako je naloxón. Po podaní remifentanilu v bolusových dávkach do 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pacientom a zdravým dobrovoľníkom pri testovaní na histamín nenastalo zvýšenie hladiny histamínu.

Novorodenci/dojčatá (mladší ako 1 rok):

V randomizovanej (pomer 2:1, remifentanil:halotán), otvorenej, multicentrickej štúdií paralelných skupín u 60 mladých dojčiat a novorodencov vo veku ≤ 8 týždňov (v priemere 5,5 týždňa) s klasifikáciou fyzického stavu ASA I-II, ktoré sa podrobili pyloromyotómii, sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť remifentanilu (podávaného ako úvodná kontinuálna infúzia

v dávke 0,4 µg/kg/min plus doplnkové dávky alebo zmeny rýchlosti prietoku infúzie podľa potreby) v porovnaní s halotánom (podávaným v dávke 0,4 % s ďalším zvýšením podľa potreby). Zachovanie anestézie sa dosiahlo ďalším podaním 70 % oxidu dusného (N₂O) a 30 % kyslíka. Doby zotavenia boli lepšie v skupine liečenej remifentanilom ako v skupine s halotánom (nie výrazne). Použitie celkovej intravenózne anestézie (TIVA) u detí vo veku 6 mesiacov až 16 rokov spolu s remifentanilom pri pediatrických operáciách bolo porovnané s inhalačnou anestéziou v troch randomizovaných, otvorených štúdiách. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Chirurgický zákrok	Vek (v), (N)	Podmienka štúdie (udržanie)	Extubácia (min) (priemer (SD))
Zákrok v abdominálnej/urologickej oblasti	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min) Inhalačná anestézia: sevoflurán (1,0-1,5 MAC) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2) 15,0 (5,6) (p<0,05)
ORL zákrok	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 µg/kg/min) Inhalačná anestézia: desflurán (1,3 MAC) + zmes N ₂ O	11 (3,7) 9,4 (2,9) nevýznamné
Všeobecný alebo ORL zákrok	2-12 (153)	TIVA: propofol (100-200 µg/kg/min) + remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) Inhalačná anestézia: sevoflurán (1,0-1,5 MAC) + zmes N ₂ O	porovnateľné časy extubácie (na základe obmedzených údajov)

V štúdiu pri zákroku v abdominálnej/urologickej oblasti porovnávajúcej remifentanil/propofol s remifentanilom/sevofluránom sa hypotenzia vyskytla signifikantne častejšie pri remifentanile/sevofluráne a bradykardia sa vyskytla signifikantne častejšie pri remifentanile/propofole. V štúdiu pri ORL zákroku porovnávajúcej remifentanil/propofol s desfluránom/oxidom dusným bol signifikantne vyšší srdcový pulz pozorovaný u osôb, ktoré dostávali desflurán/oxid dusný v porovnaní s remifentanilom/propofolom a s východiskovými hodnotami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní odporúčaných dávok remifentanilu je efektívny biologický polčas od 3 do 10 minút. Priemerný klírens remifentanilu u mladých zdravých dospelých je 40 ml/min/kg, centrálny distribučný objem je 100 ml/kg a distribučný objem v rovnovážnom stave je 350 ml/kg. Plazmatické koncentrácie remifentanilu sú úmerné podávaným dávkam v celom rozmedzí odporúčaného dávkovania. Pri každom zvýšení rýchlosti i.v. infúzie o 0,1 µg/kg/min sa plazmatické koncentrácie remifentanilu zvýšia o 2,5 ng/ml. Približne 70% remifentanilu sa viaže na plazmatické proteíny.

Metabolizmus

Remifentanil je opioid metabolizovaný esterázami, ktorý je citlivý na hydrolýzu nešpecifickými krvnými a tkanivovými esterázami. Produktom metabolizmu remifentanilu je tvorba takmer neúčinného karboxylového metabolitu (1/4600-tina účinnosti remifentanilu).

Štúdie u človeka preukázali, že všetky farmakologické účinky sú spojené s materskou zlučeninou. Aktivita tohto metabolitu preto nemá žiadne klinické dôsledky. Počas metabolitu u zdravých dospelých sú dve hodiny. Okolo 95 % remifentanilu vo forme karboxylového metabolitu je u pacientov s nepoškodenou funkciou obličiek vylučovaných močom.

Remifentanil nie je substrátom pre plazmatickú cholínesterázu.

Prechod placentou a do materského mlieka

Klinické štúdie u ľudí preukázali približne polovičné priemerné koncentrácie remifentanilu v krvi plodu v porovnaní s matkou. V niektorých prípadoch však boli plazmatické koncentrácie u plodu podobné plazmatickým koncentráciám u matky. Umbilikálny artériovenózný podiel koncentrácií remifentanilu bol približne 30 %, čo poukazuje na metabolizovanie remifentanilu u novorodencov. Remifentanil je vylučovaný do mlieka laktujúcich potkanov.

Anestézia v kardiochirurgii

Počas kardiopulmonárneho bypasu v hypotermii (28°C) klesá klírens remifentanilu približne o 20 %. Poklesom telesnej teploty o 1°C klesne klírens remifentanilu o 3 %.

Porucha funkcie obličiek

Funkcia obličiek nemá vplyv na rýchlosť ústupu sedatívneho a analgetického účinku remifentanilu.

Farmakokinetika remifentanilu nie je výrazne pozmenená u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek ani pri podávaní remifentanilu po dobu 3 dní na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Klírens karboxylového metabolitu je znížený u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

U pacientov s miernou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť sa očakáva, že koncentrácia karboxylového metabolitu dosiahne približne 100-násobok koncentrácie remifentanilu v rovnovážnom stave. Klinické údaje dokazujú, že kumulácia metabolitu nespôsobuje klinicky významné μ -opioidné účinky ani po podávaní remifentanilových infúzií po dobu 3 dní u týchto pacientov.

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti a farmakokinetickej aktivite metabolitov po podávaní infúzií remifentanilu dlhšie ako tri dni.

Neexistujú dôkazy, že remifentanil je vylučovaný pri substitučnej terapii obličiek. Počas hemodialýzy sa vylúči 25 - 35 % karboxylového metabolitu. U pacientov s anúriou sa eliminačný polčas karboxylového metabolitu zvyšuje na 30 hodín.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika remifentanilu nie je zmenená u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, ktorí čakajú na transplantáciu pečene alebo počas anhepatickej fázy transplantácie pečene.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene môžu byť mierne citlivejší na depresívne účinky remifentanilu na dýchací systém. Je nutné týchto pacientov starostlivo monitorovať a upravovať dávku remifentanilu podľa individuálnych potrieb pacienta.

Pediatrickí pacienti

Priemerný klírens a distribučný objem remifentanilu v rovnovážnom stave je vyšší u mladších detí a s pribúdajúcim vekom do 17. roku klesá na hodnotu mladých zdravých dospelých.

Eliminačný polčas remifentanilu u novorodencov sa výrazne neodlišuje od eliminačného polčasu u mladých zdravých dospelých. Zmeny v analgetickom účinku po zmenách v infúznej rýchlosti remifentanilu by mali byť rýchle a podobné tým, aké sú u mladých zdravých dospelých. Farmakokinetika karboxylového metabolitu je po úprave rozdielov v telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov vo veku od 2 do 17 rokov podobná ako u dospelých.

Starší pacienti

Klírens remifentanilu je mierne nižší (približne o 25 %) u starších pacientov (vo veku nad 65 rokov) v porovnaní s mladými pacientmi. Farmakodynamická aktivita remifentanilu stúpa s

narastajúcim vekom. U starších pacientov je stredná účinná hodnota remifentanilu EC_{50} potrebná na vytvorenie delta vln na elektroencefalograme nižšia o 50 % v porovnaní s mladými pacientmi; preto u starších pacientov musí byť úvodná dávka remifentanilu znížená o 50 % a následne upravovaná podľa individuálnych potrieb pacienta.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Remifentanil, podobne ako aj niektoré ďalšie analógy fentanylu, vyvolal predĺžené trvanie akčných potenciálov (APD action potential duration) u izolovaných Purkyňových vlákien psov. Koncentrácie 0,1 mikromol (38 ng/ml) nemali žiadne účinky. Účinky boli pozorované pri koncentrácii 1 mikromol (377 ng/ml) a boli štatisticky významné pri koncentrácii 10 mikromolov (3770 ng/ml). Tieto koncentrácie sú 12-násobok a 119-násobok najvyššej pravdepodobnej voľnej koncentrácie (alebo 3-násobok a 36-násobok najvyššej pravdepodobnej koncentrácie v celej krvi) po podaní maximálnej odporúčanej liečebnej dávky.

Akútna toxicita

Po veľkých intravenózných bolusových dávkach remifentanilu boli u neventilovaných myši, potkanov a psov pozorované očakávané príznaky μ -ópioidnej intoxikácie. V týchto štúdiách, prežil najcitlivejší druh, samec potkana, podanie 5 mg/kg dávky remifentanilu. Intrakraniálne krvácanie u psov spôsobené hypoxiou kleslo do 14 dní po ukončení podávania remifentanilu.

Chronická toxicita

Bolusové dávky remifentanilu podávané neventilovaným potkanom a psom spôsobili útlm dýchania u všetkých skupín s rôznymi dávkami a reverzibilné intrakraniálne krvácanie u psov. Následné výskumy dokázali, že mikrohemorágie boli dôsledkom hypoxie a nie sú špecifické pre remifentanil. Mozgové mikrohemorágie neboli pozorované v štúdiách u neventilovaných potkanov a psov, ktorým bol remifentanil podávaný formou infúzie, pretože tieto štúdie boli vykonávané pri dávkach, ktoré nespôsobovali ťažký útlm dýchania. Z predklinických štúdií je možné usúdiť, že útlm dýchania a jeho následky sú najpravdepodobnejšou príčinou možných závažných nežiaducich účinkov u ľudí.

Intratekálne podanie samotného glycinu psom (t.j. bez remifentanilu) vyvolalo nepokoj, bolesť, poruchy a nekoordinovanosť zadných končatín. Tieto účinky sú považované za sekundárne účinky pomocnej látky glycinu. Toto zistenie nemá klinický význam pri intravenóznom podaní Remifentanilu B. Braun z dôvodu lepších pufrovacích vlastností krvi, rýchlejšieho zriedenia a nízkej koncentrácie glycinu v Remifentanile B. Braun.

Štúdie reprodukčnej toxicity

Štúdie placentárneho prestupu na potkanoch a králikoch preukázali, že mláďatá sú vystavené remifentanilu a/alebo jeho metabolitom v období rastu a vývoja. Remifentanil a súvisiace látky prechádzajú do mlieka potkanov v období laktácie.

Bolo dokázané, že remifentanil znižuje fertilitu u samčích potkanov pri každodennom podávaní dávky 0,5 mg/kg formou intravenózneho injekcie po dobu minimálne 70 dní, alebo približne 250-násobku maximálnej odporúčanej bolusovej dávky pre človeka 2 mikrogramy/kg. Plodnosť samíc potkanov nebola ovplyvnená pri dávkach do 1 mg/kg podávaných po dobu minimálne 15 dní pred párením. Neboli pozorované žiadne teratogénne účinky remifentanilu pri dávkach do 5 mg/kg u potkanov a 0,8 mg/kg u králikov. Podanie remifentanilu potkanom v období neskorej gravidity a laktácie v dávkach do 5 mg/kg i.v. nemalo výrazný účinok na prežitie, rozvoj alebo reprodukčnú schopnosť F1 generácie.

Genotoxicita

Remifentanil nepreukázal pozitívnu genotoxicitu v sériách testov *in vitro* a *in vivo* s výnimkou *in vitro* tk testu myšieho lymfómu, ktorý bol pozitívny s metabolickou aktiváciou. Keďže výsledky myšieho lymfómu nebolo možné potvrdiť ďalšími testami *in vitro* a *in vivo*, liečba remifentanilom nepredstavuje pre pacientov genotoxické riziko.

Karcinogenecita

Nevykonali sa dlhodobé štúdie karcinogenity s remifentanilom.

6. FARAMCEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycín
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Remifentanil B. Braun sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Liek sa nesmie miešať s injekčným roztokom Ringer-laktátu ani s injekčným roztokom Ringer-laktátu a glukózy 50 mg/ml (5 %). Remifentanil B. Braun sa nesmie miešať s propofolom v rovnakom intravenóznom roztoku. O kompatibilite pri podávaní lieku do funkčného intravenózneho katétra, pozri časť 6.6.

Podávanie Remifentanilu B. Braun v jednom infúznom sete s krvou /sérom/plazmou sa neodporúča, keďže nešpecifická esteráza v krvných produktoch môže spôsobiť hydrolyzu remifentanilu na jeho neaktívny metabolit.

Pred podaním sa Remifentanil B. Braun nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Balenia na trhu:

Remifentanil B. Braun 1 mg: 2 roky

Remifentanil B. Braun 2 mg: 2 roky

Po rozpustení(rekonštitúcii) / zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 25°C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite. Ak nie je použitý okamžite, doba a podmienky uchovávania pred použitím sú v zodpovednosti používateľa a normálne by nemala byť dlhšia ako 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C, pokiaľ rozpustenie nepreběhlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Neuchovávajúte v chladničke alebo v mrazničke.

Podmienky pre uchovávanie rozpusteného (rekonštituovaného)/ zriedeného lieku pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Remifentanil B. Braun 1 mg:

4 ml injekčná liekovka z priehľadného skla typu I s brómbutylovou gumovou zátkou a viečkom

Remifentanil B. Braun 2 mg:

6 ml injekčná liekovka z priehľadného skla typu I s brómbutylovou gumovou zátkou a viečkom

Veľkosti balenia: 5 injekčných liekoviek v jednom balení

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rozpustenie lyofylovaného prášku (rekonštitúcia):

Remifentanil B. Braun sa pripravuje na intravenózne podanie pridaním zodpovedajúceho objemu (podľa nasledovnej tabuľky) jedného z nižšie uvedených roztokov, aby koncentrácia pripraveného roztoku bola približne 1 mg/ml.

balenie	Objem pridaného diluentu	Koncentrácia pripraveného roztoku
Remifentanil B. Braun 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil B. Braun 2 mg	2 ml	1 mg/ml

Pretrpávajú, kým sa celkom nerozpustí. Pripravený roztok musí byť číry, bezfarebný a bez viditeľných častíc.

Ďalšie riedenie:

Remifentanil B. Braun 1 mg/ 2 mg sa môže po rekonštitúcii ďalej riediť (pozri časť 6.3 pre podmienky uchovávaní rekonštituovaného/zriedeného prípravku a tiež nižšie odporúčané roztoky na riedenie).

Na manuálne kontrolovanú infúziu je možné tento liek riediť na koncentráciu 20 až 250 µg/ml (koncentrácia 50 µg/ml sa odporúča pre dospelých a koncentrácia 20 až 25 µg/ml pre pediatrických pacientov vo veku 1 roka a starších).

Odporúčané riedenie Remifentanilu B. Braun pre podávanie systémom TCI je 20 až 50 µg/ml.

Riedenie závisí od technickej kapacity infúzneho zariadenia a predpokladaných požiadaviek pacienta.

Na ďalšie riedenie je možné použiť jeden z nasledovných roztokov:

Voda na injekciu

Glukóza 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok

Glukóza 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok a chlorid sodný 9 mg/ml (0.9 %) injekčný roztok

Chlorid sodný 9 mg/ml (0.9 %) injekčný roztok

Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0.45 %) injekčný roztok

Nasledovné intravenózne roztoky môžu byť tiež použité pri podaní do funkčného i.v. katétra:

Ringer-laktát injekcia

Ringer-laktát a glukóza 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok

Remifentanil B. Braun je kompatibilný s propofolom, ak je podaný do funkčného i.v. katétra.

Nepoužívajte na riedenie žiadne iné roztoky.

Roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje viditeľné častice. Roztok sa má použiť len ak je číry a bez častíc.

Ideálne sa má intravenózna infúzia remifentanilu pripravovať tesne pred podávaním (pozri časť 6.3).

Obsah liekovky je len na jednorazové použitie. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Nemecko

Poštová adresa:
34209 Melsungen, Nemecko

Telefón: +49 5661/71-0
Fax: +49 5661/71-4567

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Remifentanil B. Braun 1 mg: 05/0403/10-S
Remifentanil B. Braun 2 mg: 05/0404/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. júla 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022