

Sp. zn. sukls145245/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Remifentanil B. Braun 1 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok
Remifentanil B. Braun 2 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 injekční lahvička obsahuje remifentanili hydrochloridum odpovídající 1 mg remifentanilum.
1 injekční lahvička obsahuje remifentanili hydrochloridum odpovídající 2 mg remifentanilum.

Po přípravě roztoku podle návodu obsahuje každý ml přípravku Remifentanil B. Braun 1 mg/2 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok 1 mg remifentanilum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok (prášek pro koncentrát).
Bílý až téměř bílý nebo nažloutlý kompaktní prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Remifentanil je indikován jako analgetikum, užívané při úvodu a/nebo udržování celkové anestezie.
Remifentanil je indikován k zajištění analgezie u pacientů z jednotek intenzivní péče, uměle ventilovaných, od 18 let věku výše.

4.2 Dávkování a způsob podání

Remifentanil smí být podáván pouze v podmínkách, kdy je plně zajištěn monitoring a podpora respiračních a kardiovaskulárních funkcí, a pouze osobami zvláště vyškolenými pro podávání anestetik a v rozpoznání a zvládnutí očekávaných nežádoucích účinků silných opioidů, včetně respirační a kardiální resuscitace. Tato specializace musí zahrnovat znalost zprůchodnění a udržování průchodnosti dýchacích cest a umělé ventilace.

Kontinuální infuze remifentanilu musejí být podávány kalibrovaným infuzním setem do rychle proudící hadičky i.v. infuze nebo hadičky se samostatným přístupem. Tato infuzní hadička má být připojena do venózní kanyly nebo do jejího nejbližšího okolí, aby byl minimalizován mrtvý prostor (další informace viz bod 6.6, tabulky s příklady rychlostí infuze podle tělesné hmotnosti, které pomáhají titrovat remifentanil podle anestetických potřeb pacienta jsou uvedeny níže).

Péče musí být věnována tomu, aby nedošlo k uzavření nebo odpojení infuzních cest a po ukončení infuze náležitěmu očištění hadičky, aby byl odstraněn zbytek remifentanilu (viz bod 4.4). Infuzní hadičky/infuzní systém mají být po ukončení infuze odpojeny, aby nedošlo k bezděčnému podání.

Remifentanil může být podáván pomocí tzv. „target-controlled infusion“ (TCI), tj. programovanou infuzí s regulací cílové hladiny, což zajišťuje zabudovaný farmakokinetický model (Minto), zohledňujícím věk pacienta a množství aktivní tělesné hmoty (LBM).

Remifentanil je určen pouze pro intravenózní podání a nesmí být podán epidurálně nebo intrathekální injekcí (viz bod 4.3).

Ředění

Remifentanil může být po přípravě roztoku koncentráту vzniklého z lyofilizovaného prášku dále ředěn. Viz bod 6.3 o podmínkách uchovávání a bod 6.6 o doporučených roztocích k ředění a návodu k přípravě/ředění přípravku před podáním.

4.2.1 Celková anestezie

Podávání remifentanilu musí být individuální podle pacientovy odpovědi.

4.2.1.1 Dospělí

Podání manuálně kontrolovanou infuzí (Manually Controlled Infusion-MCI)

Tab. č.1 Doporučené dávkování pro dospělé

INDIKACE	REMIFENTANIL INJ. BOLUS ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	KONTINUÁLNÍ INFUZE REMIFENTANILU ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
		Počáteční rychlost	Rozmezí
Úvod do anestezie	1 (Podávat déle než 30 sekund)	0,5 až 1	-
Udržování anestezie u pacientů s řízenou ventilací			
• Oxid dusný (66 %)	0,5 až 1	0,4	0,1 až 2
• Isofluran (počáteční dávka 0,5 MAC)	0,5 až 1	0,25	0,05 až 2
• Propofol (počáteční dávka 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,5 až 1	0,25	0,05 až 2

Je-li remifentanil podáván při úvodu do anestezie jako injekční bolus, nesmí být toto podání kratší než 30 sekund.

Ve výše doporučených dávkách, remifentanil významně snižuje množství hypnotika potřebného k udržení anestezie. Aby se vyloučily hemodynamické účinky remifentanilu (hypotenze a bradykardie) musí být proto isofluran a propofol podáván v doporučených dávkách (viz bod Souběžná medikace).

Doporučená dávkování jiných, současně podávaných hypnotik s remifentanilem, která nejsou uvedena v tabulce výše, nejsou k dispozici.

Úvod do anestezie

Remifentanil má být podáván při úvodu do anestezie se standardní dávkou hypnotik, jako jsou propofol, thiopental nebo isofluran. Podání remifentanilu po hypnoticích sníží výskyt svalové rigidity. Remifentanil může být podán v infuzi rychlostí 0,5 až 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, s nebo bez úvodního injekčního bolusu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, podaného po dobu trvající více než 30 sekund. Jestliže k endotracheální intubaci dochází po více než 8-10 minutách od začátku infuze remifentanilu, pak injekční bolus není nutný.

Udržování anestezie u pacientů s umělou ventilací

Po endotracheální intubaci má být rychlost infuze remifentanilu snížena jak ukazuje výše uvedená tabulka, a to podle způsobu anestezie. Kvůli rychlému nástupu a krátkému trvání účinku remifentanilu, rychlost podávání během anestezie může být titrována vzestupně přírůstkem 25% až 100% nebo sestupně poklesem o 25% až 50% každých 2 až 5 minut, aby bylo dosaženo požadované úrovně μ -opioidní odezvy. Při nedostatečně hluboké anestezii lze podat každých 2-5 minut doplňkový injekční bolus.

Anestezie u spontánně dýchajících pacientů se zajištěním volně průchodných dýchacích cest (např. laryngeální anesteziologickou maskou)

Při anestezii u spontánně dýchajících pacientů se zabezpečenými, volně průchodnými dýchacími cestami se pravděpodobně objeví respirační deprese. Proto se musí věnovat pozornost účinkům na respiraci, které se případně mohou kombinovat se svalovou rigiditou. Úprava dávky dle pacientových požadavků vyžaduje zvláštní péči a může vyžadovat podporu ventilace. Musí být dostupné patřičné přístroje k monitorování pacientů, kterým se podává remifentanil. Je nezbytné, aby tyto přístroje byly plně vybaveny ke zvládnutí všech stupňů respirační deprese a/nebo svalové rigidity (musí být dostupný intubační set). (Více informací naleznete v bodě 4.4).

Doporučená počáteční rychlost infuze pro doplňkovou analgezii u spontánně dýchajících pacientů je 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ s titrací, až do dosažení účinku. Bylo zkoumáno rozmezí rychlosti infuze od 0,025 do 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

U spontánně dýchajících pacientů se v anestezii nedoporučuje injekční bolus.

Remifentanil se nedoporučuje užít jako analgetikum při zákroku, kdy pacient zůstává při vědomí nebo jehož ventilace není nějak během zákroku podporována.

Souběžná medikace

Remifentanil snižuje celkové množství nebo dávky inhalačních anestetik, hypnotik a benzodiazepinů požadovaných při anestezii (viz bod 4.5).

Dávky následujících látek: isofluranu, thiopentalu, propofolu a temazepamu, užitých při anestezii byly při současném použití s remifentanilem sníženy až o 75%.

Zásady pro ukončení/pokračování podávání v časně pooperační fázi

V důsledku velmi rychlého odeznění účinku remifentanilu po přerušení, není po 5-10 minutách od ukončení podávání přítomna žádná reziduální opioidní aktivita. Pacientům, u nichž se předpokládají pooperační bolesti, mají být podána analgetika před ukončením přívodu remifentanilu. Dosažení maximálního účinku dlouhodobě působících analgetik vyžaduje dostatečně dlouhou dobu. Výběr analgetik se má řídit typem chirurgického zákroku a úrovní pooperační péče.

Pokud není dosaženo patřičného účinku dlouhodobě působících analgetik před koncem zákroku, může být nutné pokračovat v podávání přípravku Remifentanilu B. Braun, aby byla v časně pooperační fázi analgezie udržena do doby nástupu maximálního účinku dlouhodobě působících analgetik.

Jestliže se pokračuje v podávání remifentanilu po zákroku, smí být podáván pouze v podmínkách plně zajišťujících monitoring, podporu ventilačních a kardiovaskulárních funkcí, za dohledu speciálně vyškoleného personálu k rozpoznání a zvládnutí respiračních účinků silných opioidů.

Navíc se doporučuje pečlivě sledovat u pacienta výskyt pooperační bolesti, hypotenze a bradykardie.

Další informace o podání ventilovaným pacientům na jednotce intenzivní péče jsou uvedeny v bodu 4.2.3

U spontánně dýchajících pacientů může být počáteční rychlost infuze remifentanilu snížena na 0,1 µg/kg/min a poté může být zvyšována nebo snižována postupně o 0,025 µg/kg/min každých 5 minut, aby rozsah analgezie převyšoval riziko respirační deprese.

U spontánně dýchajících pacientů se nedoporučuje k tlumení bolesti v pooperační fázi injekční bolus.

Podání prostřednictvím „Target-Controlled Infusion” (TCI)

Úvod do anestezie a její udržování u ventilovaných pacientů

Při podání remifentanilu pomocí TCI se při úvodu do anestezie a při jejím udržování ventilovaným dospělým pacientům podávají současně intravenózně nebo inhalačně hypnotika (viz výše tab. č. 1 pro manuálně kontrolovanou infuzi (MCI)). Ve spojení s těmito látkami se dostatečné analgezie v úvodu do anestezie a k operačnímu výkonu obvykle dosahuje při cílových koncentracích remifentanilu v krvi v rozmezí od 3 do 8 ng/ml. Remifentanil má být titrován podle individuální odpovědi pacienta.

Při zvláště zatěžujících chirurgických výkonech může být zapotřebí cílové koncentrace až 15 ng/ml.

Ve výše doporučených dávkách remifentanil výrazně snižuje množství potřebného hypnotika při udržování anestezie. A proto se má isofluran a propofol podávat podle doporučení, aby se zamezilo zvýšení hemodynamických účinků remifentanilu (hypotenze a bradykardie). (Viz výše tab.č. 1 pro MCI).

Následující tabulka uvádí ekvivalent koncentrace remifentanilu v krvi při TCI blížící se různým rychlostem infuze manuálně kontrolované (MIC) za rovnovážného stavu:

Tab. č. 2: Koncentrace remifentanilu v krvi (nanogramy/ml) určené pomocí Minto (1997) farmakokinetického modelu u 40letého muže s tělesnou hmotností 70 kg a výškou 170 cm, pro různé rychlosti MIC infuze (mikrogramy/kg/min) v rovnovážném stavu

Rychlost infuze remifentanilu (mikrogramy /kg/min)	Koncentrace remifentanilu v krvi (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

Vzhledem k nedostatečným údajům se nedoporučuje podávat remifentanilu pomocí TCI při anestezii u spontánně dýchajících.

Zásady pro ukončení/pokračování podávání v časné pooperační fázi

Na konci zákroku, kdy je infuze TCI ukončena nebo jsou sníženy cílové koncentrace, dojde pravděpodobně ke spontánní ventilaci při vypočítané koncentraci remifentanilu v rozmezí od 1 to 2 ng/ml. Stejně jako u MIC je třeba zajistit ještě před ukončením operace pooperační analgezií dlouhodobě působícími analgetiky. (Viz též *Zásady pro ukončení/pokračování podávání v časné pooperační fázi pro MIC*).

Vzhledem k nedostatečným údajům se nedoporučuje podávání remifentanilu pomocí TCI k řešení pooperační analgezie.

4.2.1.2 Pediatričtí pacienti (od 1 do 12 let)

Souběžné podávání remifentanilu a intravenózního anestetika při úvodu do anestezie nebylo podrobně zkoumáno, a proto se nedoporučuje. Podávání remifentanilu pomocí TCI nebylo u pediatrických pacientů zkoumáno, a proto se podávání remifentanilu pomocí TCI u těchto pacientů nedoporučuje.

Udržování anestezie

Pro udržování anestezie jsou doporučeny následující dávky remifentanilu (viz tab.č.3):

Tab. č. 3: Doporučené dávky pro pediatrické pacienty (od 1 do 12 let věku)

SOUBĚŽNĚ POUŽÍVANÉ ANESTETIKUM*	INJEKČNÍ BOLUS REMIFENTANILU (µg/kg)	KONTINUÁLNÍ INFUZE REMIFENTANILU (µg/kg/min)	
		Počáteční rychlost	Udržovací rychlost
halothan (počáteční dávka 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 to 1,3
sevofluran (počáteční dávka 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 to 0,9
isofluran (počáteční dávka 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 to 0,9

*Současné podávání s oxidem dusným/kyslíkem v poměru 2:1.

Když je remifentanil podáván ve formě injekčního bolusu nesmí být doba podání **kratší než 30 sekund**. Pokud nebyl současně podán injekční bolus, nesmí chirurgický zákrok začít dříve než po 5 minutách od začátku infuze remifentanilu.

Při podávání samotného oxidu dusného (70%) a infuze remifentanilu se rychlost infuze k udržení anestezie má pohybovat mezi 0,4 a 3 µg/kg/min. Z údajů získaných od dospělých lze usuzovat, že vhodnou dávkou může být 0,4 µg/kg/min, ačkoli specifické studie chybí.

Pediatrické pacienty je třeba sledovat a dávku titrovat podle přiměřenosti hloubky analgezie pro chirurgický zákrok.

Souběžná medikace

Ve výše doporučených dávkách remifentanil výrazně snižuje množství potřebného hypnotika při udržování anestezie. A proto se má isofluran, halothan a sevofluran podávat podle doporučení, aby se zamezilo zvýšení hemodynamických účinků remifentanilu (hypotenze a bradykardie). Nejsou k dispozici žádné údaje o doporučeném dávkování pro souběžné použití jiných hypnotik s remifentanilem. (Viz výše: *Podávání pomocí MCI, Souběžná medikace*).

Doporučené postupy v časně pooperační fázi

Zahájení alternativní analgezie před ukončením podávání remifentanilu

V důsledku velmi rychlého odeznění účinku remifentanilu po přerušení, není po 5-10 minutách od ukončení podávání přítomna žádná reziduální opioidní aktivita. Pacientům, u nichž se předpokládá po zákroku pooperační bolesti, se mají před ukončením podávání remifentanilu podat analgetika. Výběr analgetik, dávka a doba podání má být naplánována dopředu a individuálně přizpůsobena, aby odpovídala typu chirurgického výkonu u pacienta a předpokládanému stupni pooperační péče (viz bod 4.4).

4.2.1.3 Novorozenci a kojenci (věk do 1 roku)

Zkušenosti s podáváním remifentanilu u novorozenců a kojenců (věk do 1 roku, viz bod 5.1) v klinických studiích jsou omezené. Farmakokinetický profil remifentanilu u novorozenců a kojenců (věk do 1 roku) je po korekci v rozdílu tělesné hmotnosti srovnatelný s tím, který byl nalezen u dospělých (viz bod 5.2).

Avšak pro nedostatečnost klinických údajů se podávání remifentanilu u této věkové skupiny nedoporučuje.

Použití pro celkovou intravenózní anestezii (TIVA): Existuje omezená zkušenost z klinických studií s použitím remifentanilu při TIVA u novorozenců (viz bod 5.1). Klinických údajů je však nedostatek, takže na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

4.2.1.4 Zvláštní skupiny pacientů

Doporučené dávkování pro zvláštní skupiny pacientů (starší a obézní pacienti, pacienti s poruchou funkce ledvin a jater, pacienti podstupující neurochirurgický zákrok a pacienti s ASAIII/IV viz bod 4.2.4).

4.2.2 Kardioanestezie

Podání manuálně kontrolovanou infuzí

Doporučené dávkování pro pacienti podstupující kardiochirurgický zákrok viz níže tab.č.4:

Tab.č.4: Doporučené dávkování pro anestezii v kardiochirurgii

INDIKACE	INJEKČNÍ BOLUS REMIFENTANILU (µg/kg)	KONTINUÁLNÍ INFUZE REMIFENTANILU (µg/kg/min)	
		Počáteční rychlost	Typická udržovací rychlost
Intubace	Nedoporučuje se	1	-
Udržování anestezie	_____		
• Isofluran (počáteční dávka 0,4 MAC)	0,5 až 1	1	0,003 až 4
• Propofol (počáteční dávka 50 µg/kg/min)	0,5 až 1	1	0,01 až 4.3
Pokračování v pooperační analgezií před extubací	Nedoporučuje se	1	0 až 1

Úvod do anestezie

Po podání hypnotika k dosažení ztráty vědomí se má podávat infuze remifentanilu s počáteční rychlostí 1 µg/kg/min. Použití injekčního bolusu remifentanilu se k úvodu do anestezie v kardiochirurgii nedoporučuje. Endotracheální intubace má být provedena nejméně po 5 minutách od začátku infuze.

Udržování anestezie

Po zavedení endotracheální intubace se má rychlost infuze remifentanilu titrovat podle potřeb pacienta. V případě potřeby mohou být podány doplňkové dávky v podobě injekčního bolusu.

Vysoce rizikovým kardiakům, kteří se podrobují operaci chlopní nebo těm, se špatnou funkcí levé komory, se podává bolus maximálně 0,5 µg/kg.

Toto dávkování platí rovněž pro kardiopulmonární bypass v řízené hypotermii (viz bod 5.2).

Souběžná medikace

Ve výše uvedených dávkách remifentanil výrazně snižuje množství potřebného hypnotika k udržení anestezie. Aby se zamezilo zvýšení hemodynamických účinků remifentanilu (hypotenze, bradykardie) má se proto isofluran a propofol podávat podle výše uvedených doporučení. Nejsou k dispozici údaje o dávkování pro souběžné podávání jiných hypnotik s remifentanilem (viz výše *Podávání manuálně kontrolovanou infuzí (MCI), Souběžná medikace*).

Doporučení pro pooperační léčbu pacientůPokračování v podávání remifentanilu v pooperační fázi k zajištění analgezie před vysazením v souvislosti s extubací

Během převozu pacienta na oddělení pooperační péče se doporučuje udržovat infuzi remifentanilu stejnou rychlostí jako v poslední fázi operace. Po převozu na toto oddělení je nutné pečlivě sledovat u pacienta stupeň sedace a analgezie a infuzi remifentanilu upravit tak, aby odpovídala individuálním potřebám pacienta (další informace o péči na jednotce intenzivní péče viz bod 4.2.3).

Zajištění alternativní analgezie před přerušением podávání remifentanilu

V důsledku velmi rychlého odeznění účinku remifentanilu po přerušení, není po 5-10 minutách od ukončení podávání přítomna žádná reziduální opioidní aktivita. Před přerušением remifentanilu se musí v dostatečném předstihu podat pacientům alternativní analgetika a sedativa, aby se dostavil jejich terapeutický účinek. Proto se doporučuje výběr léků, jejich dávkování a dobu podání stanovit ještě před odpojením pacienta od ventilace.

Doporučení pro ukončení podávání remifentanilu

Vzhledem k velmi rychlému odeznění účinků remifentanilu byly u kardiologických pacientů zaznamenány bezprostředně po ukončení podávání remifentanilu hypertenze, třesavka a bolest (viz bod 4.8). K minimalizaci rizika vzniku těchto projevů musí být před přerušением infuze remifentanilu zavedena adekvátní alternativní analgezie (jak je popsáno výše). Rychlost infuze až do ukončení má být snižována, v nejméně 10 minutových intervalech, postupně o 25%. Během odpojování z ventilace nesmí být infuze remifentanilu navyšována, je možná pouze sestupná titrace, doplňovaná podle potřeby alternativními analgetiky. Hemodynamické změny jako je hypertenze a tachykardie je v případě potřeby nutné léčit vhodnými přípravky.

Pokud jsou podány v rámci přechodu na alternativní analgezi jině opioidy, musí být pacient pečlivě monitorován. Přínos přiměřené pooperační analgezie musí být vždy převažovat nad možným rizikem respirační deprese, kterou tyto látky vyvolávají.

Podávání pomoci TCIÚvod do anestezie a její udržování

Podání remifentanilu pomocí TCI se používá u dospělých, ventilovaných pacientů při úvodu do anestezie a jejím udržování, společně s intravenózním nebo inhalačním hypnotikem (viz tab.č.4 *Doporučené dávkování pro anestezii v kardiologické v bodu 4.2.2*). V kombinaci s těmito látkami se dostatečné analgezie pro kardiologické výkony obvykle dosahuje na horní hranici rozmezí cílových koncentrací remifentanilu v krvi doporučených pro užití při chirurgických výkonech obecně. V klinických studiích bylo podle individuálních odpovědí pacientů dosaženo koncentrací v krvi vyšších než 20 ng/ml.

Ve výše doporučených dávkách remifentanil významně snižuje při udržování anestezie množství požadovaného hypnotika. Proto se isofluran a propofol podává podle výše uvedených doporučení, aby se zamezilo zvýšení hemodynamického účinku remifentanilu (hypotenze a bradykardie), (viz výše tab. č. 4. *Doporučené dávkování pro anestezii v kardiologické*). Informace o koncentracích remifentanilu v krvi po manuálně kontrolované infuzi viz tab.č. 2 *Koncentrace remifentanilu v krvi (nanogramy/ml) určené pomocí Minto (1997) v bodě 4.2.1.1.*

Zásady pro ukončení/pokračování podávání v časně pooperační fázi

Na konci zákroku, kdy je TCI infuze ukončena nebo je snížena cílová koncentrace, dojde pravděpodobně ke spontánnímu obnovení respirace při vypočítané koncentraci v rozmezí 1 to 2 ng/ml.

Jde-li o manuálně kontrolovanou infuzi, je zapotřebí pooperační analgezi dlouhodobě působícími analgetiky zavést před ukončením zákroku (viz Zásady pro ukončení podávání remifentanilu v bodě 4.2.1.1).

Kvůli nedostatečným údajům se nedoporučuje podávání remifentanilu pomocí TCI k zajištění pooperační analgezie.

4.2.3 Použití na jednotce intenzivní péče

4.2.3.1 Dospělí

Remifentanil je možné použít k analgezii na jednotce intenzivní péče u pacientů s umělou ventilací. Podle potřeby je možné podat další sedativa.

Remifentanil byl předmětem klinického hodnocení pacientů na JIP po dobu až 3 dnů. Jelikož pacienti nebyli sledováni déle než 3 dny, nebyla určena bezpečnost a účinnost déletrvajících léčby. Proto se užití delší než 3 dny nedoporučuje.

Vzhledem k chybějícím údajům se pacientům na JIP podávání remifentanilu pomocí TCI nedoporučuje.

Doporučená úvodní dávka remifentanilu a rychlost infuze pro dospělé se pohybuje mezi 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) a 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/h). Rychlost infuze má být zvyšována postupně o 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h) až k dosažení požadovaného stupně sedace a analgezie. Mezi úpravou dávky má uplynout nejméně 5 minut. Stupeň sedace a analgezie má být pečlivě sledován, opakovaně v pravidelných intervalech vyhodnocován a podle toho infuze remifentanilu upravována. Při dosažení rychlosti infuze 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h) aniž by bylo dosaženo požadovaného stupně sedace, doporučuje se zahájit podávání vhodného sedativa (viz níže). Dávkování sedativa je třeba titrovat tak, aby bylo dosaženo požadovaného stupně sedace. Pokud je třeba dosáhnout vyšší úrovně analgezie, je možné další postupně navýšení rychlosti infuze remifentanilu o 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/h).

Následující tabulka shrnuje počáteční rychlost infuze a typické dávkovací rozmezí při zajištění sedace a analgezie u jednotlivých pacientů:

Tab. č.5: Doporučené dávkování pro použití remifentanilu v podmínkách intenzivní péče.

KONTINUÁLNÍ INFUZE REMIFENTANILU µg/kg/min (µg/kg/h)	
Počáteční rychlost	Rozmezí
0,1 (6) až 0,15 (9)	0,006 (0,38) až 0,74 (44,6)

V podmínkách intenzivní péče se nedoporučuje podávání remifentanilu v podobě injekčního bolusu.

Užití remifentanilu sníží nároky na dávky jakéhokoli současně podávaného sedativa. Obvyklé počáteční dávky sedativ, pokud jsou zapotřebí, jsou uvedeny níže:

Tab. č.6: Doporučená úvodní dávka sedativ v případě potřeby

Sedativum	Bolus (mg/kg)	Rychlost infuze (mg/kg/h)
Propofol	až do 0,5	0,5
Midazolam	až do 0,03	0,03

Aby bylo možno titrovat obě podávané látky, nemají se podávat ve směsi.

Dopňková analgezie u ventilovaných pacientů podstupujících dráždivé zákroky

Aby byla zajištěna analgezie ventilovaných pacientů, kteří se podrobují dráždivým a/nebo bolestivým zákrokům jako je endotracheální odsávání, převaz ran nebo fyzioterapie je někdy nutné zvýšit stávající rychlost infuze remifentanilu. Doporučuje se rychlost infuze remifentanilu nejméně 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) po dobu přesahující 5 minut před zahájením bolestivého zákroku. Další úpravy dávek mohou být prováděny každých 2-5 minut navýšením o 25%-50% podle další předpokladané potřeby analgezie nebo dle odpovědi pacienta.

Během dráždivých zákroků se k zajištění doplňkové analgezie používá průměrná rychlost infuze 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/h), maximálně 0,74 µg/kg/min (44,4 µg/kg/h).

Zavedení alternativní analgezie před ukončením podávání remifentanilu

V důsledku velmi rychlého odeznění účinku remifentanilu po přerušení, není po 5-10 minutách od ukončení podávání přítomna žádná reziduální opioidní aktivita, bez ohledu na délku podávané infuze.

Po podávání remifentanilu je nutné vzít v úvahu možnost rozvoje tolerance a hyperalgezie. Proto se musí pacientovi před ukončením podávání remifentanilu podat v dostatečném časovém předstihu alternativní sedativa a analgetika, aby mohly léky začít účinkovat, a tak předejít hyperalgezii a průvodným hemodynamickým změnám. Proto se doporučuje výběr léků, jejich dávkování a dobu podání stanovit ještě před ukončením podávání remifentanilu. Náhradní volbou k zajištění analgezie jsou dlouhopůsobící analgetika, intravenózní nebo lokální analgetika, dobře kontrolovatelná zdravotnickým personálem nebo pacientem samotným a vyžadují pečlivý výběr podle potřeb pacientů.

Déletrvající podávání µ-opioidních agonistů může vést k rozvoji tolerance.

Pokyny pro extubaci a ukončení podávání remifentanilu

Aby bylo zajištěno hladké vysazení remifentanilu doporučuje se postupně snižovat rychlost infuze až na úroveň 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h) a to 1 hodinu před extubací.

Po extubaci má být rychlost infuze snižována, alespoň v 10minutových intervalech, postupně o 25% až do úplného ukončení. Během odpojování od ventilace se infuze remifentanilu nesmí zvyšovat, pouze snižovat event. dle potřeby doplnit alternativními analgetiky.

Po přerušení podávání remifentanilu je nutné i.v. kanylu vyčistit nebo odpojit, aby se zabránilo další možné neúmyslné aplikaci.

Pokud jsou podány v rámci přechodu na alternativní analgezi jině opioidy, musí být pacient pečlivě monitorován. Přínos přiměřené pooperační analgezie musí vždy převažovat nad možným rizikem respirační deprese vyvolávané těmito látkami.

4.2.3.2 Intenzivní péče u pediatrických pacientů

Užití remifentanilu se v pediatrické intenzivní péči nedoporučuje, protože pro tuto populaci pacientů nejsou dostupné dostatečné údaje.

4.2.3.3 Pacienti se sníženou funkcí ledvin vyžadující intenzivní péči

U pacientů s poruchou funkce ledvin včetně těch, kteří se podrobují filtraci nebo dialýze, není třeba upravovat výše uvedené dávky, ačkoli je při poruše funkce ledvin snížena clearance metabolitu karboxylové kyseliny (viz bod 5.2).

4.2.4 Zvláštní skupiny pacientů

4.2.4.1 Starší pacienti (nad 65 let věku)

Celková anestezie

Podávání remifentanilu v této populaci vyžaduje obezřetnost. Protože byla u této věkové skupiny pozorována zvýšená senzitivita na farmokinetické účinky remifentanilu rovná se počáteční dávka podávaného remifentanilu pacientům starším 65-ti let polovině doporučené dávky pro mladší dospělé a poté je titrována podle individuální potřeby pacienta. Tato úprava dávek se týká aplikace ve všech fázích anestezie včetně úvodu, udržování i bezprostřední pooperační analgezie.

Vzhledem ke zvýšené citlivosti starších pacientů k remifentanilu, cílová koncentrace podávaného remifentanilu pomocí TCI má být u této skupiny 1,5 to 4 ng/ml s následnou titrací podle individuální odpovědi pacienta.

Anestezie během kardiochirurgických výkonů

Snížení počátečního dávkování není nutné (viz bod 4.2.2).

Intenzivní péče

Snížení počátečního dávkování není nutné (viz výše oddíl *Intenzivní péče*).

4.2.4.2 Obézní pacienti

Při manuálně kontrolované infuzi se doporučuje snížit dávkování a stanovit jej na základě ideální tělesné hmotnosti, protože clearance a distribuční objem remifentanilu koreluje více s ideální tělesnou hmotností než tělesnou hmotností aktuální.

Při výpočtu množství aktivní tělesné hmoty (Lean Body Mass - LBM) s použitím farmakokinetického modelu dle Minto je předpokládané množství LBM pravděpodobně podhodnoceno u žen s BMI vyšším než 35 kg/m^2 a u mužů s BMI vyšším než 40 kg/m^2 . Aby nedošlo k poddávkování těchto pacientů, musí být TCI remifentanilu pečlivě titrováno podle individuální odpovědi.

4.2.4.3 Pacienti s poruchou funkce ledvin

Na základě výzkumů provedených do této doby není úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů na JIP, nutná; avšak u těchto pacientů se projevuje snížení clearance metabolitu karboxylové kyseliny.

4.2.4.4 Pacienti s poruchou funkce jater

Jelikož u těchto pacientů zůstává farmakokinetický profil remifentanilu oproti zdravým dospělým nezměněn, není nutná úprava počáteční dávky. Ale pacienti s těžkou poruchou funkce jater mohou být citlivější k respiračně-depresivnímu účinku remifentanilu (viz bod 4.4). Tito pacienti vyžadují pečlivé sledování a titraci dávek remifentanilu podle jejich individuálních potřeb.

4.2.4.5 Neurochirurgičtí pacienti

Omezené údaje, získané od pacientů, kteří podstoupili neurochirurgický zákrok, prokázaly že žádná zvláštní dávkovací doporučení nejsou nutná.

4.2.4.6 Pacienti s ASA III/IV

Celková anestezie

Jelikož lze očekávat u pacientů s ASA III/IV výraznější hemodynamické účinky silných opioidů, je třeba při podávání remifentanilu těmto pacientům opatrnosti. Doporučuje se snížení počáteční dávky a následná titrace k dosažení účinku.

Doporučení pro dávkování u dětí nebylo stanoveno, protože údaje jsou nedostatečné.

U pacientů s ASA III nebo IV se pro TCI doporučuje začít na nižší cílové hladině od 1,5 to 4 ng/ml a následně titrovat podle odpovědi.

Kardiochirurgická anestezie

Žádné snížení počáteční dávky není nutné (viz bod 4.2.2).

4.2.5 Pokyny pro rychlosti infuze remifentanilu při manuálně kontrolované infuzi

Tab.č. 7: Rychlost infuze remifentanilu (ml/kg/h)

Rychlost podávání léku	Rychlost podávání léku (ml/kg/h) pro roztoky o koncentraci			
	($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1mg/50ml	25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1mg/40ml	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1mg/20ml

0,0125	0,038	0,03	0,015	Nedoporučuje se
0,025	0,075	0,06	0,03	Nedoporučuje se
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

Tab.č.8: Rychlost infuze remifentanilu (ml/h) pro roztok 20 µg/ml

Rychlost infuze (µg/kg/min)	Hmotnost 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

Tab.č.9: Rychlost infuze remifentanilu (ml/h) pro roztok 25 µg/ml

Rychlost infuze (µg/kg/min)	Hmotnost 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

Tab.č.10: Rychlost infuze remifentanilu (ml/h) pro roztok 50 µg/ml

Rychlost infuze (µg/kg/min)	Hmotnost 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

Tab.č.11: Rychlost infuze remifentanilu (ml/h) pro roztok 250 µg/ml

Rychlost infuze (µg/kg/min)	Hmotnost 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 Kontraindikace

Protože přípravek Remifentanil B. Braun obsahuje glycin je kontraindikován k epidurálnímu nebo intrathekálnímu použití. (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Remifentanil B. Braun je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na remifentanil, ostatní analogy fentanylu nebo jakoukoli jinou složku přípravku.

Samostatné užití remifentanilu při úvodu do anestezie je kontraindikováno.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Remifentanil smí být podáván pouze v podmínkách, kdy je plně zajištěno monitorování a podpora respirace a kardiovaskulárních funkcí a pouze osobami zvlášť vyškolenými v aplikaci anestetik a rozpoznávání a léčbě očekávaných nežádoucích účinků silných opioidů, včetně kardiopulmonální

resuscitace. Výcvik těchto osob musí zahrnovat také zprůchodnění a udržování průchodnosti dýchacích cest a umělou plicní ventilaci.

Protože u pacientů s umělou ventilací na JIP nebyla stanovena účinnost a bezpečnost podávání po delší dobu než 3 dnů, proto se u pacientů na JIP delší podávání nedoporučuje.

Rychlé odeznění účinku/přechod na alternativní analgezi

V důsledku velmi rychlého odeznění účinku remifentanilu, pacienti se mohou z anestezie rychle probudit a po 5-10 minutách od ukončení podávání není přítomna žádná reziduální opioidní aktivita.

Při podávání remifentanilu, jako μ -opioidnímu agonistovi, je zapotřebí věnovat pozornost možnému rozvoji tolerance a hyperalgie. Proto se musí pacientovi před ukončením podávání remifentanilu, k prevenci hyperalgie a průvodních hemodynamických změn, podat alternativní analgetika a sedativa, a to v dostatečném předstihu, aby se jejich terapeutický účinek mohl rozvinout.

Pacientům, u nichž se předpokládají pooperační bolesti, mají být podána analgetika před ukončením přívodu remifentanilu. Dosažení maximálního účinku dlouhodobě působících analgetik vyžaduje dostatečně dlouhou dobu. Výběr analgetik se má řídit typem chirurgického zákroku a úrovně pooperační péče. Pokud jsou podány v rámci přechodu na alternativní analgezi jiné opioidy, jejich přínos pro přiměřenou pooperační analgezi musí vždy převažovat nad možným rizikem respirační deprese, vyvolávané těmito látkami.

Ukončení léčby a syndrom z vysazení

Opakované podávání v krátkých intervalech po delší dobu může vést po ukončení léčby k rozvoji syndromu z vysazení. Příznaky, které byly vzácně zaznamenány po náhlém ukončení podávání remifentanilu, zejména při podávání delším než 3 dny, zahrnovaly tachykardii, hypertenzi a agitaci. Pokud se vyskytnou, je přínosné obnovit infuzi a snižovat ji pomalu. Použití přípravku Remifentanil B. Braun delší než 3 dny se nedoporučuje u ventilovaných pacientů na JIP.

Svalová ztuhlost – prevence a léčba

Svalová ztuhlost se může objevit i při doporučeném dávkování. Její výskyt závisí, jako u ostatních opioidů, na velikosti dávky a rychlosti podávání. Proto injekční bolus má být aplikován po dobu přesahující 30 sekund. Svalová ztuhlost vyvolaná remifentanilem musí být léčena komplexně, podle klinického stavu pacienta, s použitím patřičných podpůrných opatření, včetně podpory ventilace.

Nadměrná svalová ztuhlost, která se objeví během úvodu do anestezie má být ošetřena podáním neuromuskulárních blokátorů a/nebo doplňkovým hypnotikem. Svalovou ztuhlost, pozorovanou během použití remifentanilu jako anestetika, je možné řešit zastavením podávání nebo snižováním rychlosti infuze remifentanilu. Svalová ztuhlost po přerušení infuze remifentanilu odezní během minut. Jinak mohou být podány antagonisté μ -opioidů, ale ty mohou zrušit nebo snížit analgetický účinek remifentanilu.

Respirační deprese – preventivní opatření a léčba

Hluboká analgezie silnými opioidy je doprovázena výraznou respirační depresí. Proto remifentanil má být podáván pouze tam, kde jsou k dispozici zařízení pro monitorování a zvládnutí respirační deprese.

Zvláštní pozornost vyžadují pacienti s postiženou funkcí plic a s těžkou poruchou funkce jater. Tito pacienti mohou být lehce citlivější na depresivní účinky remifentanilu na respiraci. Tyto pacienty je nutné pečlivě sledovat a dávky remifentanilu titrovat podle individuálních potřeb pacienta.

Objeví-li se respirační deprese, musí být řešena patřičným způsobem, včetně snížení rychlosti infuze o 50% nebo dočasným přerušením infuze. Na rozdíl od jiných analogů fentanylu, nebyla u remifentanilu pozorována rekurentní respirační deprese dokonce ani po delším podávání. Za nevyjasněných okolností (např. při nechtěné aplikaci dávek v podobě bolusu (viz oddíl níže) a současným podáním opioidů s dlouhým účinkem) byl hlášen výskyt respirační deprese, která se projeví do 50 minut od ukončení infuze. Jelikož pooperační zotavení ovlivňuje mnoho faktorů, je důležité se ujistit, že došlo před propuštěním pacienta z bezprostřední pooperační péče k návratu plného vědomí a spontánní ventilace byla obnovena v plném rozsahu.

Kardiovaskulární účinky

Vznik hypotenze a bradykardie, na jejichž základě může dojít k asystolii a zástavě srdeční (viz bod 4.5 a 4.8), lze zvládnout snížením rychlosti infuze remifentanilu nebo dávky současně podávaného anestetika nebo tam, kde je to vhodné, použitím i.v. roztoků vasopresorických nebo anticholinergních léků.

Na kardiovaskulární účinky remifentanilu mohou být citlivější pacienti s hypovolemií, celkově oslabení nebo pacienti starší.

Neúmyslné podání

Při propláchnutí infuzní hadičky i.v.roztokem nebo jiným lékem může dojít ke vzniku respirační deprese, apnoe a/nebo svalové ztuhlosti, které může být vyvoláno určitým množstvím remifentanilu v mrtvém prostoru infuzního setu a/nebo v kanyle. Tomu lze předejít tím, že se remifentanil podává do přírodní kanyly rychle proudící infuzí anebo samostatným žilním přístupem, který je po dokončení infuze remifentanilu odpojen.

Novorozenci/kojenci

O použití u novorozenců/kojenců mladších 1 roku (viz bod 4.2.1.3 a 5.1) jsou k dispozici omezené údaje.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (*opioid use disorder*, OUD). Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání opioidů může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy spojené s užíváním návykových látek (včetně poruch spojených s užíváním alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Remifentanil není metabolizován plazmatickou cholinesterázou, proto se nepředpokládají interakce s léky, které jsou tímto enzymem metabolizovány.

Remifentanil, jako ostatní opioidy, je-li podáván manuálně kontrolovanou infuzí nebo TCI, snižuje potřebné množství nebo dávku inhalačních nebo i.v. anestetik a benzodiazepinů, které jsou pro anestezii potřebné (viz bod 4.2). Pokud se nesníží dávky současně podávaných léků tlumících CNS, může se u pacientů zvýšit výskyt nežádoucích účinků těmito látkami způsobovanými.

Informace o lékových interakcích jiných opioidů ve vztahu k anestezii jsou velmi omezené. Současné užívání opioidů a gabapentoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Kardiovaskulární účinky remifentanilu (hypotenze a bradykardie) se mohou zhoršit u pacientů užívajících současně léky s kardiodepresivními účinky jako jsou beta-blokátory nebo blokátory kalciových kanálů (viz také body 4.4 a 4.8).

Současné podávání remifentanilu se serotonergními látkami, jako jsou například selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) může zvyšovat riziko serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav. Při současném užívání IMAO je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Ireverzibilní IMAO mají být vysazeny nejméně 2 týdny před použitím remifentanilu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádná adekvátní, dobře kontrolovaná klinická hodnocení u těhotných žen.

Přípravek Remifentanil B. Braun lze v těhotenství použít pouze tehdy, když potenciální přínos převažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

První doba porodní a porod

K tomu, aby bylo použití remifentanilu doporučeno během porodu nebo sekce nejsou k dispozici dostatečné údaje. Je známo, že remifentanil prochází placentární bariérou a analogy fentanylu mohou u dítěte způsobit respirační depresi. V případě, že je remifentanil přesto podán, je třeba pacientku a novorozence sledovat, zda se neobjeví známky nadměrné sedace nebo respirační deprese (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se remifentanil vylučuje do mateřského mléka. Ale protože analogy fentanylu se do mateřského mléka vylučují a látky související s remifentanilem byly nalezeny po podání remifentanilu v mléku potkaních samic, je kojícím matkám třeba doporučit 24 hodin před podáním remifentanilu přerušit kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Remifentanil B. Braun má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Lékař musí rozhodnout o tom, kdy je možné začít tyto činnosti znovu vykonávat.

Pokud se předpokládá propuštění pacienta brzy po podání remifentanilu spolu s užitím jiných anestetik, je nutné pacienta upozornit, že nesmí řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Pacient má mít při propuštění doprovod a nesmí pít alkohol.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním remifentanilu je přímé zvýšení účinků μ -opioidních agonistů. Tyto nežádoucí účinky odezní během několika minut po přerušení nebo po snížení rychlosti infuze remifentanilu.

Četnost vyskytujících se nežádoucích účinků se klasifikuje takto:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Velmi vzácné	$< 1/10\ 000$
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	

Výskyt podle jednotlivých tělesných systémů je uveden níže.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali remifentanil v kombinaci s jedním nebo více anestetiky

Psychiatrické poruchy

Není známo: léková závislost, syndrom z vysazení

Poruchy nervového systému

Velmi časté: rigidita kosterních svalů
 Vzácné: sedace (v průběhu probouzení po celkové anestezii)
 Není známo: křeče

Srdeční poruchy

Časté: bradykardie
 Vzácné: asystolie/zástava srdeční po předchozí bradykardii u pacientů léčených remifentanilem v kombinaci s jinými anestetiky
 Není známo: atrioventrikulární blok, arytmie

Cévní poruchy

Velmi časté: hypotenze
 Časté: výskyt pooperační hypertenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: akutní respirační deprese, apnoe, kašel
Méně časté: hypoxie

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea, zvracení
Méně časté: zácpa

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: pruritus

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté:	pooperační třesavka
Méně časté:	pooperační bolest
Není známo:	léková tolerance

Přerušeni léčby

Příznaky, objevující se po náhlém přerušení léčby, zejména při prodlouženém podávání přesahujícím 3 dny (viz bod 4.4), hlášené nepříliš často, zahrnují tachykardii, hypertenzi a agitaci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Jako u jiných silných opioidních analgetik se může předávkování remifentanilu projevit vystupňováním jeho očekávaných farmakologických účinků. Vzhledem k velmi krátké době účinku remifentanilu, možnost vzniku škodlivých účinků z předávkování je omezena na bezprostřední časový úsek po podání přípravku. Odezva na přerušení přívodu léku je rychlá, s návratem k výchozímu stavu během deseti minut.

V případě předávkování nebo při podezření na něj je nutné učinit následující opatření:

Přerušit přívod remifentanilu, udržovat průchodnost dýchacích cest, zahájit asistovanou nebo řízenou ventilaci s kyslíkem a udržovat na adekvátním stupni kardiovaskulární funkce. Je-li respirační deprese spojena se svalovou ztuhlostí, může být k usnadnění asistované nebo řízené ventilace zapotřebí podat neuromuskulární blokátory. K léčbě hypotenze lze použít i.v. infuze a vazopresorické léky a mohou být použita další podpůrná opatření.

Ke zvládnutí těžké respirační deprese a svalové ztuhlosti lze navíc k podpoře ventilace podat intravenózně specifické antidotum opioidních antagonistů jako je naloxon. Není pravděpodobné, že by po předávkování délka respirační deprese byla delší, než účinek opioidních antagonistů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: opioidní anestetika

ATC kód: N01A H06

Remifentanil je selektivní μ -opioidní agonista s rychlým nástupem a velmi krátkým trváním účinku.

μ -opioidní účinky remifentanilu jsou neutralizovány antagonisty narkotik jako je naloxon.

Po podání remifentanilu, jako injekčního bolusu, v dávkách až do 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$. nebylo u pacientů a zdravých dobrovolníků zaznamenáno zvýšení hladiny histaminu.

Novorozenci/kojenci (mladší 1 roku)

V randomizované (poměr 2:1, remifentanil:halotan) otevřené multicentrické studii s paralelními skupinami bylo 60 novorozenců a kojenců ve věku ≤ 8 týdnů (průměr 5,5 týdne) s tělesným stavem ASA I až II, kteří podstoupili pyloromyotomii; účinnost a bezpečnost remifentanilu (podávaného jako

0,4 µg/kg/min počáteční kontinuální infuze s doplňkovými dávkami nebo změnami rychlosti infuze dle potřeby) byla porovnána s halotanem (podávaný v koncentraci 0,4 % s případným zvyšováním dle potřeby). Udržovací anestezie bylo dosaženo dodatečným podáním 70% oxidu dusného (N₂O) s 30% obsahem kyslíku. Doba zotavení byla u skupiny s remifentanilem superiorní v porovnání se skupinou s halotanem (nevýznamná). Použití pro celkovou intravenózní anestezii (TIVA) – u dětí ve věku 6 měsíců až 16 let byla TIVA pomocí remifentanilu v pediatrické chirurgii porovnávána s inhalační anestézií ve třech randomizovaných otevřených studiích. Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce.

Chirurgický výkon	Věk (v), (N)	Podmínky studie (udržovací)	Extubace (min) (průměr (SD))
Chirurgie v dolní krajině břišní/urologický výkon	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/h) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalační anestezie: sevofluran (1,0-1,5 MAC) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
Chirurgie ORL	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalační anestezie: směs desfluran (1,3 MAC) +	9,4 (2,9) nevýznamné
Všeobecná chirurgie nebo ORL	2-12 (153)	TIVA: propofol (100-200 µg/kg/min) + remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) Inhalační anestezie: směs sevofluran (1,0-1,5 MAC) + N ₂ O	Srovnatelné časy extubace (na základě omezených údajů)

Ve studii chirurgie v dolní krajině břišní/urologických výkonů porovnávající remifentanil/propofol s remifentanilem/sevofluranem se hypotenze vyskytovala významně častěji u remifentanilu/sevofluranu a bradykardie se vyskytovala významně častěji u remifentanilu/propofolu. Ve studii při chirurgii ORL porovnávající remifentanil/propofol s desfluranem/oxidem dusným byly hlášeny významně vyšší hodnoty srdečního tepu u pacientů, kteří dostávali desfluran/oxid dusný, v porovnání s kombinací remifentanil/propofol a s výchozími hodnotami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologický poločas je po podání doporučených dávek remifentanilu 3-10 minut.

Průměrná clearance remifentanilu u zdravých mladých jedinců je 40 ml/min/kg, Centrální distribuční objem je 100 ml/kg a distribuční objem v ustáleném stavu je 350 ml/kg.

Koncentrace remifentanilu v krvi je v celém rozmezí doporučených dávek úměrná podanému množství. Při každém zvýšení rychlosti infuze o 0,1 µg/kg/min vzroste koncentrace remifentanilu v krvi o 2,5 ng/ml. Přibližně 70% remifentanilu je vázáno na proteiny plazmy.

Metabolismus

Remifentanil je opioid metabolizovaný esterázami, a je citlivý na působení nespecifických krevních a tkáňových esteráz. Metabolismus remifentanilu má za následek tvorbu v podstatě neúčinného karboxylového metabolitu (jež je 4600-krát méně účinný než remifentanil).

Studie u lidí ukazují, že celý farmakologický účinek je vázán na původní složku. Účinky tohoto metabolitu proto nemají žádné klinické dopady. Poločas tohoto metabolitu je u zdravých dospělých 2 hod. Přibližně 95% remifentanilu se u pacientů s normální funkcí ledvin vyloučí v podobě karboxylového metabolitu močí.

Remifentanil není substrátem plazmatické cholinesterázy.

Pronikání placentou a do mateřského mléka

V klinické studii u lidí byla průměrná koncentrace remifentanilu u matky dvojnásobná oproti koncentraci u plodu. V některých případech lze ale nalézt podobnou koncentraci jako u matky. Pupeční arteriovenózní poměr koncentrací remifentanilu byl přibližně 30%, což svědčí o tom, že se novorozenec remifentanil metabolizuje. S remifentanilem související látky byly prokázány v období laktace v mléce potkaních samic.

Kardioanestezie

Během kardiochirurgických výkonů, prováděných v mimotělním oběhu (kardiopulmonární bypass) a při hypotermii (28°C), je clearance remifentanilu snížena přibližně o 20%. Snížením teploty těla o 1°C se snižuje clearance remifentanilu o 3%.

Porucha funkce ledvin

Rychlé zotavení ze sedace a analgezie po podání remifentanilu není ovlivněno stavem ledvinných funkcí. Farmakokinetika remifentanilu se výrazně nemění u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin, dokonce i když je v podmínkách intenzivní péče podáván až 3 dny.

Clearance metabolit obsahujícího karboxylovou skupinu je u pacientů s poruchou funkce ledvin snížena.

U pacientů se středním/těžkým renálním postižením, vyžadujících intenzivní péči, se očekává, že koncentrace metabolitu s karboxylovou skupinou dosáhne hladin 100 násobně vyšších než je hladina remifentanilu v rovnovážném stavu. Klinické údaje prokazují, že akumulace metabolitu nemá za následek klinicky významné účinky μ -opioidů, dokonce i při podávání remifentanilu těmto pacientům až po dobu 3 dnů.

Dosud chybějí údaje o farmakokinetické aktivitě metabolitů po podávání infuze remifentanilu déle než 3 dny.

Nejsou důkazy o odstranění remifentanilu během umělé podpory renálních funkcí. Během hemodialýzy je odstraněno 25-35% metabolitu. U pacientů s anurií se poločas metabolitu s karboxylovou skupinou zvýšil na 30 hodin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika remifentanilu se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, čekajícím na transplantaci nebo během anhepatické fáze během samotné transplantace nemění. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater mohou být lehce citlivější na respiračně tlumivý účinek remifentanilu. Tito pacienti musí být pečlivě sledováni a dávka remifentanilu musí být individuálně titrována podle potřeb pacienta.

Pediatričtí pacienti

Průměrné hodnoty clearance a distribučního objemu v rovnovážném stavu je u vyšší a klesá na hodnoty nalezené u mladých zdravých jedinců kolem 17 roku. Eliminační poločas remifentanilu u novorozenců se výrazně neliší od hodnot u mladých, zdravých jedinců. Změny analgetického účinku po změnách rychlosti infuze mají být rychlé a podobné těm u mladých, zdravých dospělých. Farmakokinetika metabolitu obsahujícího karboxylovou skupinu je u pediatrických pacientů mezi 2-17 lety věku, po úpravě podle rozdílu v tělesné hmotnosti, podobná farmakokinetice u dospělých.

Starší pacienti

Clearance remifentanilu je u starších pacientů (nad 65 let) ve srovnání s mladými pacienty lehce snížena (přibližně 25%). Farmakodynamická účinnost remifentanilu se se zvyšujícím věkem zvyšuje.

Střední účinná koncentrace remifentanilu EC₅₀, potřebná k tvorbě δ vln na EEG je o 50% nižší než u mladých pacientů a proto se u starších pacientů počáteční dávky remifentanilu snižují o 50% a poté pečlivě titrují podle individuálních potřeb pacienta.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Remifentanil, jako ostatní analoga fentanylu vyvolává prodloužené trvání akčních potenciálů (APD – action potential duration) u izolovaných Purkyňových vláken psů. V koncentraci 0,1 μ mol (38 ng/ml) se

neprojevily žádné účinky. Účinky byly patrné v koncentraci 1 μmol (377 ng/ml) a byly statisticky významné v koncentraci 10 μmol (3770 ng/ml). Tyto koncentrace jsou 12-ti, respektive 119násobkem nejvyšších pravděpodobných volných koncentrací (nebo 3, respektive 36násobkem nejvyšších pravděpodobných koncentrací v celé krvi) po maximální doporučené terapeutické dávce.

Akutní toxicita

Očekávané známky μ -opioidní intoxikace byly pozorovány po jednotlivé aplikaci velkého injekčního bolusu u neventilovaných myší, potkanů a psů. Nejcitlivější druh v těchto studiích, potkaní samci, přežívali po aplikaci 5 mg/kg. Intrakraniální krvácení u psů, vyvolané hypoxií, ustoupilo během 14 dnů po zastavení aplikace remifentanilu.

Chronická toxicita

Dávky remifentanilu podané v podobě bolusu u neventilovaných potkanů a psů vyústily v respirační depresi u všech skupin s různým dávkováním a v reversibilní intrakraniální krvácení u psů. Následné výzkumy ukázaly, že mikrohemorrhagie, vznikající na podkladě hypoxie, nejsou pro remifentanil specifické. Mozkové mikrohemorrhagie nebyly pozorovány ve studiích na neventilovaných potkanech a psech, protože studie byly prováděny s dávkami, které těžkou respirační depresi nevyvolávají.

Z preklinických studií bylo odvozeno to, že respirační deprese, spojené s následným poškozením, mohou velmi pravděpodobně být jako závažné nežádoucí účinky vyvolány i u lidí.

Intrathékální podání samotného glycinového přípravku u psů (tj. bez remifentanilu) vedlo k neklidu, bolestem a ztrátě koordinace pohybů zadních končetin. Tyto účinky jsou považovány za způsobené glycinem jako pomocnou látkou. Díky nízké koncentraci glycinu ve složení přípravku Remifentanil B. Braun, rychlejšímu ředění a lepším pufrovacím vlastnostem krve nemají tyto nálezy při intravenózní aplikaci přípravku Remifentanil B. Braun žádný klinický význam.

Reprodukční toxicita

Studie prostupu placentou u potkanů a králíků ukázaly, že mláďata jsou během vývoje a růstu vystavena působení remifentanilu a/nebo jeho metabolitů. S remifentanilem související složky přecházejí do mléka laktujících potkaních samic.

Bylo prokázáno, že remifentanil snížil fertilitu potkaních samců, když byl podáván intravenózní injekcí v dávce 0,5 mg/kg nejméně po dobu 70 dnů, nebo přibližně 250-ti násobku maximálně doporučené bolusové dávky 2 mikrogramy/kg u lidí. Fertilita potkaních samic nebyla postižena při dávkách až 1 mg/kg podávaných nejdéle do 15 dnů před pářením. Žádné teratogenní účinky remifentanilu nebyly pozorovány u potkanů až do dávek 5 mg/kg a 0,8 mg/kg u králíků. Podávání remifentanilu i.v. potkaním samicím v průběhu pozdní gestace a laktace až do dávky 5 mg/kg nemělo žádný významný efekt na přežití, vývoj nebo reprodukční schopnosti generace F1.

Genotoxicita

V sérii *in vitro* a *in vivo* testů genotoxicity nepřinesl remifentanil žádné pozitivní nálezy, kromě pozitivního výsledku po metabolické aktivaci *in vitro* u myší, a to v kvantitativním navýšení počtu lymfomu. Jelikož výsledky týkající se lymfomu u myší nemohly být potvrzeny dalšími *in vitro* a *in vivo* testy, nepředpokládá se, že by léčba remifentanilem mohla představovat genotoxické riziko pro pacienty.

Kancerogenní vlivy

Nebyla prováděna dlouhotrvající klinická hodnocení remifentanilu na zvířatech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin

Roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Přípravek Remifentanil B. Braun nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Nesmí se mísit s injekčním roztokem Ringer-laktátu nebo injekčním roztokem Ringer-laktátu a glukózy 50 mg/ml (5 %). Remifentanil B. Braun se nesmí mísit s propofolem do jedné infuzní směsi. Informace o kompatibilitě při podávání permanentní i.v. kanylou viz bod 6.6.

Podávání přípravku Remifentanil B. Braun jedním infuzním setem společně s krví/sérem/plazmou se nedoporučuje, jelikož nespecifické esterázy přítomné v krevních derivátech mohou vést k hydrolyze remifentanilu na neaktivní metabolity.

Přípravek Remifentanil B. Braun nelze před podáním mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

V prodejním balení:

Remifentanil B. Braun 1 mg: 2 roky

Remifentanil B. Braun 2 mg: 2 roky

Po rekonstituci/ředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného/naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Remifentanil B. Braun 1 mg: 4ml injekční lahvička z bezbarvého skla typu I s bromobutylovou pryžovou zátkou a uzávěrem

Remifentanil B. Braun 2 mg: 6ml injekční lahvička z bezbarvého skla typu I s bromobutylovou pryžovou zátkou a uzávěrem

Velikost balení: 5 injekčních lahviček v jednom balení

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Přípravek Remifentanil B. Braun se připravuje k intravenóznímu podání přidáním patřičného objemu (jak je uvedeno níže) jednoho z roztoků uvedených na seznamu níže, tak aby vznikl rekonstituovaný roztok o přibližné koncentraci 1 mg/ml.

Přípravek	Objem přidaného ředidla	Koncentrace rekonstituovaného roztoku
Remifentanil B. Braun 1 mg	1 ml	1 mg/ml

Remifentanil B. Braun 2 mg	2 ml	1 mg/ml
----------------------------	------	---------

Protřepávejte až do úplného rozpuštění. Připravený roztok má být čirý, bezbarvý a prostý viditelných částic.

Další ředění

Po rekonstituci může být přípravek Remifentanil B. Braun 1 mg/2 mg dále ředěn (podmínky uchování rekonstituovaného/naředěného přípravku viz bod 6.3, doporučená ředidla jsou uvedena níže).

Pro ručně řízenou infuzi lze tento léčivý přípravek ředit na koncentrace od 20 do 250 µg/ml (50 µg/ml je doporučené ředění pro dospělé a 20 až 25 µg/ml pro pediatrické pacienty od 1 roku výše).

Pro „target-controlled infusion“ (TCI) je doporučené ředění přípravku Remifentanil B. Braun od 20 do 50 µg/ml.

Ředění je závislé na technických možnostech infuzních setů a předpokládaných požadavcích ze strany pacienta.

K ředění lze použít jeden z následujících roztoků:

Voda na injekci

Glukóza 50 mg/ml (5%) injekční roztok

Glukóza 50 mg/ml (5%) injekční roztok a chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok

Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok

Chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45%) injekční roztok

Pokud je přípravek podáván permanentně zavedenou i.v. kanylou lze rovněž použít následující intravenózní roztoky:

Injekční roztok Ringer-laktátu

Injekční roztok Ringer-laktátu a glukózy 50 mg/ml (5 %)

Remifentanil B. Braun je kompatibilní s propofolem při podávání do permanentně zavedené kanyly.

Žádné jiné roztoky k ředění se nesmějí použít.

Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje nějaké částice. Podávat se smí pouze roztok čirý, prostý jakýchkoli částic.

Intravenózní infuze remifentanilu by nejlépe měla být připravena bezprostředně před podáním (viz bod 6.3).

Obsah lahvičky je určen pouze k jednorázovému použití.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1

34212 Melsungen, Německo

Poštovní adresa:

34209 Melsungen, Německo

Telefon: +49 5661/71-0

Fax: +49 5661/71-4567

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Remifentanil B. Braun 1 mg: 05/748/10-C

Remifentanil B. Braun 2 mg: 05/749/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 09. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 07. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 5. 2022