

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Remifentanil Kabi 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Remifentanil Kabi 2 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține clorhidrat de remifentanil echivalent cu remifentanil 1 mg.  
Un flacon conține clorhidrat de remifentanil echivalent cu remifentanil 2 mg.

Fiecare mililitru de Remifentanil Kabi 1 mg/ 2 mg, pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține remifentanil 1 mg, după reconstituirea soluției conform instrucțiunilor.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere compactă, de culoare albă până la aproape albă sau gălbuie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Remifentanilul este indicat ca analgezic pentru utilizare în timpul inducerii și/sau menținerii anesteziei generale.

Remifentanilul este indicat pentru asigurarea analgeziei pacienților ventilați mecanic din unitățile de terapie intensivă, cu vârsta de minimum 18 ani.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

**Remifentanilul trebuie administrat numai într-un serviciu echipat complet pentru monitorizarea și menținerea funcțiilor respiratorie și cardiovasculară, de către un personal cu pregătire de specialitate în ceea ce privește folosirea medicamentelor anestezice și recunoașterea și tratarea reacțiilor adverse care pot apărea la opioidele puternice, incluzând resuscitare respiratorie și cardiacă. O astfel de instruire trebuie să includă asigurarea și menținerea permeabilității căilor respiratorii și ventilația asistată.**

Perfuzia continuă cu remifentanil trebuie administrată cu un dispozitiv de perfuzare calibrat printr-o linie intravenoasă cu curgere rapidă sau printr-o linie intravenoasă dedicată. Această linie venoasă de perfuzare trebuie conectată la sau plasată în apropiere de canula venoasă, pentru a reduce la minimum potențialul spațiu mort (vezi pct. 6.6 pentru informații suplimentare, incluzând tabele cu exemple de viteze de perfuzare în funcție de greutatea corporală, pentru a ajuta la stabilirea treptată a dozei de remifentanil în funcție de necesitățile anestezice ale pacientului).

Se va avea grijă să se evite obstrucționarea sau deconectarea liniei de perfuzie și să se curețe în mod adecvat liniile, pentru a îndepărta reziduurile de remifentanil după utilizare (vezi pct. 4.4). Sistemul de linii de perfuzare intravenoase trebuie îndepărtat după oprirea administrării, pentru a se evita administrarea din neatenție.

Remifentanilul poate fi administrat în perfuzie controlată la țintă (PCT) cu un dispozitiv de perfuzare aprobat, incluzând modelul farmacocinetic Minto cu covariabile pentru vârstă și masa corporală musculară (MCM).

Remifentanilul este numai pentru administrare intravenoasă și nu trebuie administrat prin injecție epidurală sau intratecală (vezi pct. 4.3).

#### Diluție

Remifentanilul nu trebuie administrat fără diluare suplimentară după reconstituirea pulberii liofilizate. Pentru instrucțiuni de reconstituire sau diluare a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Vezi pct. 6.3, pentru condiții de păstrare.

Pentru perfuzia controlată manual, Remifentanil Kabi poate fi diluat până la concentrații de 20 până la 250 micrograme/ml (diluția recomandată pentru adulți este de 50 micrograme/ml iar diluția recomandată pentru copii și adolescenți, cu vârsta de 1 an și peste, este de 20 până la 25 micrograme/ml).

Pentru perfuzia controlată la țintă (PCT) diluția recomandată de Remifentanil Kabi este de 20 până la 50 micrograme/ml.

### **4.2.1 Anestezia generală**

Administrarea remifentanilului trebuie individualizată pe baza răspunsului pacientului.

#### **4.2.1.1 Adulți**

##### Administrarea în perfuzie controlată manual (PCM)

*Tabelul 1: Ghid cu privire la schema terapeutică pentru adulți*

	<b>REMIFENTANIL INJECTARE ÎN BOLUS (microgram(e)//kg)</b>	<b>REMIFENTANIL PERFUZIE CONTINUĂ (microgram(e)//kg și min)</b>	
		<b>Viteza inițială</b>	<b>Interval</b>
<b>Inducerea anesteziei</b>			
	1 (Administrată în minimum 30 secunde)	0,5 până la 1	-
<b>Medicament anestezic asociat</b>	<b>Menținerea anesteziei la pacienții ventilați</b>		
• Oxid de azot (66%)	0,5 până la 1	0,4	0,1 până la 2
• Izofluran (doza inițială 0,5 CAM)	0,5 până la 1	0,25	0,05 până la 2
• Propofol (doza inițială 100 micrograme/kg și minut)	0,5 până la 1	0,25	0,05 până la 2

Când se administrează injectabil în bolus la inducție, remifentanilul trebuie administrat în minimum 30 de secunde.

La dozele recomandate mai sus, remifentanilul scade semnificativ cantitatea de medicament anestezic necesară pentru menținerea anesteziei. Prin urmare, izofluranul și propofolul trebuie administrate

conform recomandării de mai sus, pentru a evita creșterea efectelor hemodinamice ale remifentanilului (hipotensiune arterială și bradicardie) (vezi pct. “Medicația concomitentă” de mai jos). Nu sunt disponibile date pentru a recomanda doze pentru utilizarea simultană a altor aneestezice cu remifentanil, altele decât cele enumerate în tabelul de mai sus.

#### Inducerea anesteziei

Remifentanilul trebuie administrat în asociere cu un medicament hipnotic, precum propofol, tiopental sau izofluran, pentru inducerea anesteziei. Administrarea remifentanilului după medicamentul aneestezic va scădea incidența rigidității musculare. Remifentanilul poate fi administrat cu o viteză de perfuzare de la 0,5 până la 1 microgram/kg și minut, cu sau fără injectarea inițială lentă în bolus a 1 microgram/kg, administrat în minimum 30 de secunde. Dacă intubația endotraheală este programată la mai mult de 8-10 minute după începerea perfuziei cu remifentanil, atunci injectarea în bolus nu mai este necesară.

#### Menținerea anesteziei la pacienții ventilați

După intubația endotraheală, viteza de perfuzare a remifentanilului trebuie scăzută, în funcție de tehnicile de aneestezie, așa cum este indicat în tabelul de mai sus. Datorită instalării rapide a efectului și a duratei de acțiune scurte a remifentanilului, viteza de administrare în timpul anesteziei poate fi majorată treptat cu creșteri de la 25% la 100% sau scăzută treptat, cu scăderi de la 25% la 50%, la fiecare 2 până la 5 minute pentru a atinge nivelul dorit al răspunsului mediat prin receptorii opioizi  $\mu$ . În cazul anesteziei superficiale, injecțiile suplimentare în bolus pot fi administrate la intervale de 2 până la 5 minute.

#### Aneestezia la pacienții aneesteziați cu respirație spontană și căi respiratorii permeabile (de exemplu, aneestezia laringiană pe mască)

La pacienții aneesteziați, cu respirație spontană, cu căi respiratorii permeabile, este posibil să apară deprimare respiratorie. Este necesară prudență specială la ajustarea dozei în funcție de nevoile pacientului și poate fi necesar suport ventilator. Trebuie să fie disponibile echipamente adecvate pentru monitorizarea pacienților cărora li s-a administrat remifentanil.

Viteza de perfuzare inițială recomandată pentru analgezie suplimentară la pacienții aneesteziați, cu respirație spontană, este de 0,04 microgram/kg și minut stabilită treptat până la apariția efectului. A fost studiat intervalul vitezelor de perfuzare de la 0,025 până la 0,1 microgram/kg și minut.

Injecțiile în bolus nu sunt recomandate la pacienții aneesteziați, cu respirație spontană.

Remifentanilul nu trebuie utilizat ca analgezie în procedurile în care pacienții rămân conștienți sau nu sunt pe suport ventilator pe parcursul procedurii.

#### Medicația concomitentă

Remifentanilul diminuează cantitățile sau dozele de aneestezice inhalatorii, hipnotice și benzodiazepine necesare pentru aneestezie (vezi pct. 4.5).

Dozele următoarelor medicamente folosite în aneestezie: izofluran, tiopental, propofol și temazepam au fost scăzute cu până la 75%, atunci când au fost asociate cu remifentanilul.

#### Indicații pentru întreruperea administrării în perioada imediat postoperatorie:

Datorită încetării foarte rapide a acțiunii remifentanilului, nu se va manifesta nicio acțiune reziduală de tip opioid la 5 până la 10 minute după întreruperea administrării. La pacienții cărora li se efectuează intervenții chirurgicale pentru care se anticipează dureri postoperatorii, trebuie administrate analgezice înainte de întreruperea administrării remifentanilului. Se va lăsa un timp suficient pentru ca analgezikul cu durată lungă de acțiune să atingă efectul maxim. Alegerea analgezikului trebuie să fie corespunzătoare tipului de intervenție chirurgicală la care este supus pacientul și schemei terapeutice postoperatorii.

În cazul în care analgezikul cu durată lungă de acțiune nu a atins efectul corespunzător înainte de sfârșitul intervenției chirurgicale, administrarea remifentanilului poate fi continuată pentru a menține analgezia în timpul perioadei postoperatorii imediate, până când analgezikul cu durată lungă de acțiune atinge efectul maxim.

Dacă utilizarea de remifentanil este continuată după intervenția chirurgicală, acesta trebuie administrat numai în condițiile unui serviciu **complet echipat pentru monitorizarea și susținerea funcțiilor respiratorii și cardiovasculare, sub atenta supraveghere a personalului specializat în recunoașterea și abodarea terapeutică a efectelor respiratorii ale opioidelor puternice.**

În plus, se recomandă ca pacienții să fie atent monitorizați postoperator pentru durere, hipotensiune arterială și bradicardie.

Informații suplimentare privind administrarea la pacienții ventilați mecanic din unitățile de terapie intensivă sunt prezentate la pct. 4.2.3.

La pacienții care respiră spontan, viteza inițială de perfuzare a remifentanilului poate fi scăzută la 0,1 microgram/kg și minut și apoi crescută sau scăzută treptat, la interval de 5 minute, cu câte 0,025 microgram/kg și minut, pentru a echilibra nivelul analgeziei cu gradul deprimării respiratorii.

**La pacienții cu respirație spontană, nu se recomandă administrarea în bolus pentru durerea din timpul perioadei postoperatorii.**

#### Administrarea prin perfuzie controlată la țintă (PCT)

##### Inducerea și menținerea anesteziei la pacienții ventilați

Remifentanilul administrat prin PCT trebuie utilizat în asociere cu un medicament hipnotic intravenos sau inhalator în timpul inducerii și menținerii anesteziei la pacienții adulți ventilați (vezi Tabelul 1 de mai sus pentru perfuzia controlată manual). În asociere cu aceste medicamente, analgezia adecvată pentru inducerea anesteziei și pentru intervenția chirurgicală poate fi, în general, realizată cu concentrații plasmatice țintă ale remifentanilului de la 3 până la 8 ng/ml. Viteza de perfuzare a remifentanilului trebuie stabilită treptat, în funcție de răspunsul individual al pacientului. Pentru intervenții chirurgicale deosebit de solicitante, pot fi necesare concentrații plasmatice țintă de până la 15 ng/ml.

La dozele recomandate mai sus, remifentanilul scade semnificativ cantitatea de medicament hipnotic necesară pentru menținerea anesteziei. De aceea, izofluranul și propofolul trebuie administrate conform recomandărilor, pentru a evita creșterea efectelor hemodinamice (hipotensiune arterială și bradicardie) ale remifentanilului (vezi Tabelul 1 de mai sus pentru perfuzia controlată manual).

Următorul tabel indică concentrația plasmatică echivalentă a remifentanilului administrat prin PCT, la starea de echilibru, pentru diverse viteze de perfuzare controlate manual:

Tabelul 2. Concentrația plasmatică a remifentanilului (nanograme/ml) estimată utilizând modelul farmacocinetic Minto (1997), în cazul unui pacient de sex masculin cu greutatea de 70 kg, înălțimea de 170 cm și vârsta de 40 ani pentru diverse viteze de perfuzare controlate manual (micrograme/kg și min), la starea de echilibru

Viteza de perfuzare a remifentanilului (micrograme/kg și minut)	Concentrația plasmatică a remifentanilului (nanograme/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
-----	------

Deoarece datele sunt insuficiente, nu este recomandată administrarea remifentanilului prin PCT pentru anestezia cu ventilație spontană.

Indicații pentru întreruperea/continuarea administrării în perioada imediat postoperatorie

La sfârșitul intervenției chirurgicale, când PCT este întreruptă sau concentrația plasmatică țintă redusă, este posibil ca respirația spontană să revină, la concentrații calculate de remifentanil cuprinse între 1 și 2 ng/ml. Similar perfuzării controlate manual, analgezia postoperatorie trebuie instituită înainte de sfârșitul intervenției chirurgicale, cu analgezice cu durată lungă de acțiune (vezi *Indicații pentru întreruperea/continuarea administrării în perioada imediat postoperatorie* la pct. de mai sus *Administrarea în perfuzie controlată manual*).

Deoarece datele sunt insuficiente, nu este recomandată administrarea remifentanilului prin PCT pentru controlul analgeziei postoperatorii.

**4.2.1.2 Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani)**

Administrarea remifentanilului în asociere cu un medicament anestezic intravenos utilizat pentru inducerea anesteziei nu a fost studiată în detaliu și, prin urmare, nu este recomandată.

Administrarea remifentanilului în PCT la copii și adolescenți nu a fost studiată și, prin urmare, administrarea remifentanilului în PCT nu este recomandată la această grupă de pacienți.

Mentținerea anesteziei

Se recomandă următoarele doze de remifentanil (vezi Tabelul 3) pentru menținerea anesteziei:

Tabelul 3 : Ghid cu privire la schema terapeutică la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani)

ANESTEZIC ASOCIAT*	REMIFENTANIL INJEȚIE ÎN BOLUS (microgram(e)/kg)	REMIFENTANIL ÎN PERFUZIE CONTINUĂ (microgram(e)/kg și minut)	
		Viteza inițială	Viteza de menținere
Halotan (doza inițială 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 până la 1,3
Sevofluran (doza inițială 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 până la 0,9
Izofluran (doza inițială 0,5 CAM)	1	0,25	0,06 până la 0,9

\*administrarea asociată cu oxid de azot / oxigen în raport de 2:1

Când se administrează prin injecție în bolus, remifentanilul trebuie administrat în minimum 30 de secunde. Intervenția chirurgicală nu trebuie începută decât după cel puțin 5 minute de la începerea perfuzării remifentanilului, dacă nu a fost administrată simultan doza în bolus.

În cazul administrării numai a oxidului de azot (70%) și a remifentanilului, vitezele de perfuzare pentru menținerea anesteziei trebuie să fie între 0,4 și 3 microgram(e)/kg și minut. Datele obținute la adulți sugerează că viteza de 0,4 microgram/kg și minut poate fi o doză inițială convenabilă, cu toate că lipsesc studiile specifice.

Copiii și adolescenții trebuie monitorizați și doza stabilită treptat, în funcție de profunzimea analgeziei corespunzătoare pentru procedura chirurgicală.

Medicația concomitentă

La dozele recomandate mai sus, remifentanilul scade semnificativ cantitatea de medicament hipnotic necesară menținerii anesteziei. De aceea, izofluranul, halotanul și sevofluranul trebuie administrate conform recomandărilor de mai sus, pentru a evita creșterea efectelor hemodinamice (hipotensiune arterială și bradicardie) ale remifentanilului. Nu sunt disponibile date pentru a recomanda doze pentru utilizarea asociată a altor hipnotice cu remifentanilul (vezi pct. *Administrarea în perfuzie controlată manual (PCM), Medicația concomitentă*).

Indicații pentru abordarea terapeutică a pacientului în perioada imediat postoperatorie/  
Stabilirea analgeziei alternative înainte de întreruperea administrării remifentanilului

Datorită încetării foarte rapide a acțiunii remifentanilului, nu se va manifesta nicio activitate reziduală de tip opioid după 5 până la 10 minute de la întreruperea administrării. La pacienții cărora li se efectuează intervenții chirurgicale pentru care este anticipată durere postoperatorie, trebuie administrate analgezice înaintea întreruperii administrării remifentanilului. Se va lăsa un timp suficient pentru ca analgezicul cu durată lungă de acțiune să atingă efectul terapeutic. Alegerea medicamentului(elor), doza și momentul administrării trebuie planificate înainte și ajustate individual pentru a corespunde atât procedurii chirurgicale a pacientului, cât și nivelului de terapie postoperatorie anticipată (vezi pct. 4.4).

**4.2.1.3 Nou-născuți/sugari (cu vârsta mai mică de 1 an)**

Experiența clinică privind administrarea remifentanilului la nou-născuți și sugari (cu vârsta mai mică de 1 an; vezi pct. 5.1) este limitată.

Profilul farmacocinetic al remifentanilului la nou-născuți și sugari (cu vârsta mai mică de 1 an) este comparabil cu cel de la adulți, după corecțiile privind diferențele de greutate corporală (vezi pct. 5.2.). Totuși, deoarece datele clinice sunt insuficiente, administrarea remifentanilului nu este recomandată la această grupă de vârstă.

Utilizarea pentru anestezie intravenoasă totală (AIVT): experiența clinică existentă privind utilizarea remifentanilului pentru AIVT la sugari este limitată (vezi pct. 5.1.). Totuși, datele clinice sunt insuficiente pentru a face recomandări privind dozele.

**4.2.1.4 Grupe speciale de pacienți**

Pentru recomandările cu privire la schemele terapeutice în cazul grupelor speciale de pacienți (vârstnici și pacienți obezi, pacienți cu insuficiență renală și hepatică, pacienți supuși intervențiilor neurochirurgicale și pacienți ASA III/IV; vezi pct 4.2.4).

**4.2.2 Chirurgia cardiacă**

Administrarea în perfuzie controlată manual

Pentru recomandări cu privire la schema terapeutică la pacienții supuși intervențiilor de chirurgie cardiacă, vezi Tabelul 4 de mai jos:

*Tabelul 4 : Ghid cu privire la schema terapeutică pentru anestezia în chirurgia cardiacă*

INDICAȚII	REMIFENTANIL INJEȚIE ÎN BOLUS (microgram(e)/kg)	REMIFENTANIL ÎN PERFUZIE CONTINUĂ (microgram(e)/kg și minut)	
		Viteza inițială	Vitezele de perfuzare uzuale
<b>Inducerea anesteziei</b>	Nu se recomandă	1	-
<b>Menținerea anesteziei la pacienții ventilați</b>	<del> </del>		

• Izofluran (doza inițială 0,4 CAM)	0,5 până la 1	1	0,003 până la 4
• Propofol (doza inițială 50 μg/kg și minut)	0,5 până la 1	1	0,01 până la 4,3
<b>Continuarea analgeziei postoperatorii înainte de detubare</b>	Nu se recomandă	1	0 până la 1

Perioada de inducție a anesteziei:

După administrarea hipnoticului, pentru a se ajunge la pierderea conștienței, remifentanilul trebuie administrat la o viteză inițială de perfuzare de 1 microgram/kg și minut. Nu se recomandă utilizarea injecției în bolus de remifentanil în timpul inducerii anesteziei în cazul pacienților cu intervenții chirurgicale cardiace. Intubația endotraheală trebuie să aibă loc la cel puțin 5 minute după începutul perfuzării.

Perioada de menținere a anesteziei:

După intubația endotraheală, viteza de perfuzare a remifentanilului trebuie stabilită treptat în funcție de necesitățile pacientului. În funcție de necesități, pot fi administrate doze suplimentare în bolus. La pacienții cu risc cardiac mare, precum cei supuși unei operații la nivelul valvelor cardiace sau cu funcție ventriculară stângă scăzută, trebuie administrată în bolus o doză de maximum 0,5 microgram/kg.

Aceste recomandări de doze se vor respecta și în timpul operației de bypass cardiopulmonar hipotermic (vezi pct. 5.2.).

Medicația concomitentă

La dozele recomandate mai sus, remifentanilul scade semnificativ cantitatea de medicament hipnotic necesară pentru menținerea anesteziei. De aceea, izofluranul și propofolul trebuie administrate cum s-a recomandat mai sus, pentru a evita creșterea efectelor hemodinamice (hipotensiune arterială și bradicardie) ale remifentanilului. Nu sunt disponibile date privind recomandări de doze legate de utilizarea asociată a altor hipnotice cu remifentanilul (vezi pct. de mai sus *Administrarea prin perfuzie controlată manual (PCM), Medicația concomitentă*).

**Indicații pentru tratamentul postoperator al pacienților**

Continuarea administrării de remifentanil postoperator, pentru a asigura analgezia înainte de detubare:

Se recomandă menținerea perfuziei cu remifentanil la viteza de la sfârșitul operației, în timpul transferului pacientului în secția de terapie intensivă postoperatorie. La sosirea în această zonă, se va monitoriza atent nivelul de analgezie și sedare a pacientului și se va regla viteza de perfuzare cu remifentanil în funcție de nevoile individuale ale pacienților (vezi pct. 4.2.3, pentru informații suplimentare privind tratamentul la terapie intensivă).

Stabilirea analgeziei alternative înaintea întreruperii administrării remifentanilului

Datorită încetării foarte rapide a acțiunii remifentanilului, nu se va manifesta nici o activitate reziduală opioidă la 5 până la 10 minute după întreruperea administrării. Înaintea întreruperii administrării remifentanilului, pacienților trebuie să li se administreze alte analgezice și sedative cu suficient timp înainte, pentru ca efectele terapeutice ale acestora să se instaleze. De aceea se recomandă o planificare a alegerii medicamentului(elor), dozelor și momentului administrării, înaintea deconectării pacientului de la ventilator.

Indicații pentru întreruperea administrării remifentanilului

Din cauza încetării foarte rapide a acțiunii remifentanilului, imediat după întreruperea administrării, la pacienții cardiaci au fost raportate hipertensiune arterială, frisoane și dureri (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce la minimum riscul apariției acestora, înaintea întreruperii perfuziei cu remifentanil, trebuie

instituită o analgezie alternativă adecvată (cum s-a descris mai sus). Viteza de perfuzare trebuie scăzută în trepte de 25%, la intervale de cel puțin 10 minute, până la întreruperea totală a perfuziei. În timpul deconectării de la ventilator, viteza perfuziei cu remifentanil nu trebuie crescută, ci se scade treptat, fiind suplimentată cu alte analgezice în funcție de necesități. Modificările hemodinamice, cum sunt hipertensiunea arterială și tahicardia trebuie tratate cu alte medicamente corespunzătoare.

**Când se administrează alte medicamente opioide ca parte a schemei de tranziție la analgezia alternativă, pacientul trebuie monitorizat atent. Întotdeauna trebuie evaluat raportul dintre beneficiul asigurării unei analgezii postoperatorii adecvate și riscul potențial al unei deprimări respiratorii cu aceste medicamente.**

### **Administrarea în perfuzie controlată la țintă**

#### **Inducerea și menținerea anesteziei**

PCT cu remifentanil trebuie utilizată în asociere cu un medicament hipnotic administrat intravenos sau inhalator în timpul inducerii și menținerii anesteziei la pacienții adulți ventilați (vezi Tabelul 4 *Ghid de dozare pentru anestezia cardiacă* de la pct. 4.2.2). În asociere cu aceste medicamente, analgezia adecvată pentru intervenția chirurgicală cardiacă este obținută, în general, la valorile mai mari din intervalul concentrațiilor plasmatică țintă ale remifentanilului utilizate pentru intervențiile chirurgicale generale. După stabilirea treptată a dozei de remifentanil în funcție de răspunsul individual al pacientului, în studiile clinice au fost utilizate concentrații plasmatică de până la 20 ng/ml. La dozele recomandate mai sus, remifentanilul scade semnificativ cantitatea de medicament hipnotic necesară pentru menținerea anesteziei. De aceea, izofluranul și propofolul trebuie administrate conform recomandărilor de mai sus, pentru a se evita creșterea efectelor hemodinamice (hipotensiune arterială și bradicardie) ale remifentanilului (vezi Tabelul 4 *Ghid de dozare pentru anestezia cardiacă*, de mai sus). Pentru informații despre concentrațiile plasmatică ale remifentanilului obținute prin perfuzie controlată manual, vezi Tabelul 2. *Concentrația plasmatică a remifentanilului (ng/ml) estimată utilizând modelul Minto (1997)* de la pct. 4.2.1.1.

#### **Indicații pentru întreruperea/continuarea administrării în perioada imediat postoperatorie**

La finalul intervenției chirurgicale, când PCT este întreruptă sau concentrația plasmatică țintă redusă, este posibil să revină respirația spontană, la concentrații calculate de remifentanil cuprinse între 1 și 2 ng/ml. Similar perfuzării controlate manual, analgezia postoperatorie trebuie instituită înainte de sfârșitul intervenției chirurgicale, cu analgezice cu durată lungă de acțiune (vezi *Indicații pentru întreruperea administrării* la pct. 4.2.1.1).

Deoarece datele sunt insuficiente, nu este recomandată administrarea remifentanilului prin PCT pentru abordarea terapeutică a analgeziei postoperatorii.

#### **Copii și adolescenți (cu vârsta între 1 și 12 ani)**

Nu sunt disponibile date suficiente pentru a recomanda doze privind utilizarea în timpul intervenției operatorii cardiace.

### **4.2.3 Terapia intensivă**

#### **4.2.3.1 Adulți**

Remifentanilul poate fi utilizat pentru analgezia în cazul pacienților ventilați mecanic din unitățile de terapie intensivă. Dacă este necesar, se vor utiliza medicamente sedative suplimentare.

Remifentanilul a fost studiat la pacienții ventilați mecanic din unitățile de terapie intensivă, prin studii clinice controlate, pe o perioadă de până la trei zile. Deoarece pacienții nu au fost urmăriți în studiu mai mult de trei zile, nu s-au obținut dovezi pentru eficacitatea și siguranța unui tratament cu durată mai lungă (vezi pct. 4.2.3.3 “Pacienții cu insuficiență renală din unitățile de terapie intensivă” și pct. 5.2). Prin urmare, utilizarea remifentanilului nu este recomandată pentru o perioadă mai mare de trei zile.



Din cauza lipsei de date, administrarea remifentanilului în PCT nu este recomandată la pacienții din unitățile de terapie intensivă.

La adulți, se recomandă ca administrarea de remifentanil să fie inițiată la o viteză de perfuzare de 0,1 microgram/kg și minut (6 micrograme/kg și oră) până la 0,15 micrograme/kg și minut (9 micrograme/kg și oră). Viteza de perfuzare trebuie crescută în trepte de 0,025 micrograme/kg și minut (1,5 micrograme/kg și oră) pentru a atinge nivelul dorit de sedare și analgezie. Se va lăsa un interval de cel puțin 5 minute între ajustările dozei. Nivelul de sedare și analgezie trebuie atent monitorizat, reevaluat regulat și viteza de perfuzare a remifentanilului ajustată corespunzător. Dacă este atinsă viteza de perfuzare de 0,2 microgram/kg și minut (12 micrograme/kg și oră) și nivelul de sedare dorit nu este atins, se recomandă să se înceapă administrarea unui sedativ corespunzător (vezi mai jos). Doza sedativului trebuie stabilită treptat, astfel încât să se obțină nivelul de sedare dorit. Pot fi aplicate creșteri suplimentare ale vitezei de perfuzare a remifentanilului în trepte de 0,025 microgram/kg și minut (1,5 micrograme/kg și oră), dacă este necesară analgezie suplimentară. Tabelul următor cuprinde viteza inițială de perfuzare și intervalul specific de doze pentru asigurarea analgeziei și sedării individualizate a pacienților:

*Tabelul 5: Indicații cu privire la schemele terapeutice în cazul utilizării remifentanilului în cadrul terapiei intensive*

<b>REMIFENTANIL ÎN PERFUZIE CONTINUĂ microgram(e)/kg și minut (microgram(e)/kg și oră)</b>	
<b>Viteza inițială</b>	<b>Intervalul</b>
0,1(6) până la 0,15 (9)	0,006 (0,38) până la 0,74 (44,4)

Administrarea remifentanilului în bolus nu este recomandată în condiții de terapie intensivă.

Utilizarea remifentanilului va scădea dozele necesare pentru medicamentele sedative asociate. Dozele inițiale specifice ale sedativelor, dacă sunt necesare, sunt prezentate mai jos:

*Tabelul 6: Doza inițială recomandată pentru sedative, dacă este necesar:*

<b>Medicamente sedative</b>	<b>Bolus (mg/kg)</b>	<b>Viteza de perfuzare (mg/kg și oră)</b>
Propofol	Până la 0,5	0,5
Midazolam	Până la 0,03	0,03

Pentru a permite stabilirea treptată separată a dozei medicamentelor sedative respective, acestea nu vor fi administrate în amestec.

#### Analgezia suplimentară pentru pacienții ventilați supuși unor proceduri dureroase

O creștere a vitezei de perfuzare a remifentanilului poate fi necesară pentru a asigura o analgezie suplimentară pentru pacienții ventilați supuși la proceduri solicitante și/sau dureroase, cum sunt aspirația endotraheală, pansarea rănilor și fizioterapia. Este recomandat ca viteza de perfuzare a remifentanilului să fie menținută la cel puțin 0,1 microgram/kg și minut (6 micrograme/kg și oră) pentru cel puțin 5 minute înainte de începerea procedurii solicitante. Ajustări ulterioare ale dozei pot fi făcute la interval de 2 până la 5 minute, cu o creștere de 25%-50%, dacă se anticipează cerințele suplimentare de analgezie sau ca răspuns la aceste necesități. O viteză medie de perfuzare de 0,25 microgram/kg și minut (15 micrograme/kg și oră), maximum 0,74 microgram/kg și minut (44,4 micrograme/kg și oră) a fost utilizată pentru asigurarea analgeziei suplimentare în timpul procedurilor solicitante și dureroase.

#### Stabilirea analgeziei alternative înaintea întreruperii administrării remifentanilului

Datorită încetării foarte rapide a acțiunii remifentanilului, nicio activitate reziduală opioidă nu va mai fi prezentă la 5 până la 10 minute de la întreruperea administrării, indiferent de durata perfuziei. După administrarea remifentanilului, va fi luată în considerare posibilitatea dezvoltării toleranței și a hiperanalgeziei. De aceea, înainte de a întrerupe administrarea remifentanilului, pacienților trebuie să li

se administreze alte medicamente analgezice și sedative cu suficient timp înainte, pentru a permite instalarea efectelor terapeutice și pentru a preveni hiperalgezia și modificările hemodinamice concomitente. Prin urmare, este recomandat ca alegerea medicamentului(elor), doza și timpul administrării să fie stabilite înainte de întreruperea administrării de remifentanil. Analgezicele cu durată lungă de acțiune sau analgezicele administrate intravenos sau local, a căror utilizare poate fi controlată de personalul medical sau de pacient sunt opțiuni alternative pentru analgezie și trebuie alese cu grijă, în conformitate cu nevoile pacienților.

Administrarea îndelungată de agoniști opioizi  $\mu$  poate induce dezvoltarea toleranței.

#### Indicații pentru detubare și întreruperea administrării remifentanilului

Pentru a asigura o întrerupere blândă a schemei de tratament cu remifentanil, se recomandă stabilirea treptată a vitezei de perfuzare a remifentanilului în etape de 0,1 microgram/kg și minut (6 micrograme/kg și oră), într-un interval de până la 1 oră înainte de detubare.

După detubare, viteza de perfuzare trebuie scăzută în trepte a câte 25%, la intervale de cel puțin 10 minute, până la întreruperea perfuzării. În timpul deconectării de la ventilator, viteza perfuziei cu remifentanil nu trebuie crescută, ci se va efectua doar scăderea treptată, suplimentată după cum este necesar cu alte analgezice.

După întreruperea administrării remifentanilului, canula intravenoasă trebuie curățată sau îndepărtată pentru a preveni o administrare ulterioară din neatenție.

**Când se administrează alte medicamente opioide ca parte a schemei de tranziție la analgezia alternativă, pacientul trebuie monitorizat atent. Beneficiul de a asigura o analgezie adecvată trebuie să fie întotdeauna evaluat în raport cu riscul potențial de deprimare a respirației.**

#### **4.2.3.2 Copii și adolescenți tratați în unitățile de terapie intensivă**

Nu se recomandă utilizarea remifentanilului la copii și adolescenți tratați în unitățile de terapie intensivă, deoarece nu există date disponibile referitoare la acest grup de pacienți.

#### **4.2.3.3 Pacienții cu insuficiență renală din unitățile de terapie intensivă**

Nu sunt necesare modificări ale schemei terapeutice recomandate mai sus la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei care utilizează tratament de substituție renală, deși clearance-ul metabolitului acid carboxilic este scăzut la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2.).

#### **4.2.4 Grupe speciale de pacienți**

##### **4.2.4.1 Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)**

#### Anestezia generală

Este necesară precauție la administrarea remifentanilului la această grupă de pacienți.

Doza inițială de remifentanil administrată la pacienții cu vârsta de peste 65 ani trebuie să fie jumătate din doza recomandată pentru adulți și, apoi, va fi stabilită treptat în funcție de cerințele fiecărui pacient în parte, deoarece s-a constatat o sensibilitate crescută la efectele farmacodinamice ale remifentanilului la această grupă de pacienți. Această ajustare a dozei se aplică la utilizarea în toate fazele anesteziei incluzând inducerea, menținerea și analgezia postoperatorie imediată.

Din cauza sensibilității crescute a pacienților vârstnici la remifentanil, în cazul administrării remifentanilului prin PCT la acest grup de pacienți, concentrația plasmatică țintă inițială va fi de 1,5 până la 4 ng/ml, cu ajustarea treptată ulterioară în funcție de răspunsul individual.

#### Anestezia în timpul intervenției chirurgicale cardiace

Nu este necesară scăderea dozei inițiale (vezi pct 4.2.2).

#### Terapie intensivă

Nu este necesară scăderea dozei inițiale (vezi pct. *Terapia intensivă* de mai sus).

#### 4.2.3.2 Pacienți obezi

Pentru perfuzarea controlată manual este recomandat ca pentru pacienții obezi doza de remifentanil să fie scăzută și să se bazeze pe greutatea corporală ideală, deoarece clearance-ul și volumul de distribuție ale remifentanilului sunt mai bine corelate cu greutatea corporală ideală decât cu cea reală. În cazul calculării masei musculare corporale (MMC) utilizată în modelul Minto, MMC este probabil subestimată la femeile cu indice de masă corporală (IMC) mai mare de 35 kg/m<sup>2</sup> și la bărbații cu IMC mai mare de 40 kg/m<sup>2</sup>. Pentru a evita subdozarea la acești pacienți, doza de remifentanil administrat prin PCT trebuie stabilită treptat, cu atenție, în funcție de răspunsul individual.

#### 4.2.3.3 Pacienți cu insuficiență renală

Pe baza investigațiilor făcute până în prezent, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, incluzând pacienții din unitățile de terapie intensivă; totuși acești pacienți prezintă un clearance scăzut al metabolitului acid carboxilic.

#### 4.2.3.4 Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale, comparativ cu cea utilizată la adulții sănătoși, deoarece profilul farmacocinetic al remifentanilului nu este modificat la acest grup de pacienți. Totuși, pacienții cu insuficiență hepatică severă pot fi puțin mai sensibili la efectele deprimante respiratorii ale remifentanilului (vezi pct. 4.4). Acești pacienți trebuie monitorizați atent și doza de remifentanil stabilită treptat în funcție de nevoile pacientului.

#### 4.2.3.5 Neurochirurgie

Experiența clinică limitată la pacienții supuși intervențiilor neurochirurgicale a arătat că nu sunt necesare recomandări speciale cu privire la schemele terapeutice.

#### 4.2.3.6 Pacienți ASA III/IV

##### Anestezia generală

Deoarece este de așteptat ca efectele hemodinamice ale opioidelor puternice să fie mai pronunțate la pacienții ASA III/IV, remifentanilul se va administra cu prudență la această grupă de pacienți. De aceea este recomandată scăderea dozelor inițiale, precum și stabilirea ulterioară, treptată, a acestora, în funcție de efect.

Deoarece datele sunt insuficiente, nu se pot face recomandări cu privire la schemele terapeutice la copii. Pentru PCT, trebuie utilizată o doză țintă inițială mai mică, de 1,5 până la 4 ng/ml, în cazul pacienților ASA III și IV, doză care va fi ajustată treptat ulterior în funcție de răspuns.

##### Anestezia cardiacă

Nu este necesară scăderea dozei inițiale (vezi pct. 4.2.2).

#### 4.2.4 Indicații pentru viteza de perfuzare a remifentanilului pentru perfuzarea controlată manual

Tabloul 7: Viteza de perfuzare a remifentanilului (ml/kg și oră)

Viteza de administrare a medicamentului	Viteza de administrare a perfuziei (ml/kg și oră) pentru o soluție cu concentrația de			
(microgram(e)/kg și minut)	20 micrograme /ml 1 mg/50 ml	25 micrograme /ml 1 mg/40 ml	50 micrograme /ml 1 mg/20 ml	250 micrograme /ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Nu se recomandă

Viteza de administrare a medicamentului  (microgram(e)/kg și minut)	Viteza de administrare a perfuziei (ml/kg și oră) pentru o soluție cu concentrația de			
	20 micrograme /ml 1 mg/50 ml	25 micrograme /ml 1 mg/40 ml	50 micrograme /ml 1 mg/20 ml	250 micrograme /ml 10 mg/40 ml
0,025	0,075	0,06	0,03	Nu se recomandă
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

*Tabelul 8: Viteza de perfuzare a remifentanilului (ml/oră) pentru o soluție 20 micrograme/ml*

Viteza de perfuzare  (microgram(e)/kg și minut)	Greutatea pacientului (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

*Tabelul 9: Viteza de perfuzare a remifentanilului (ml/oră) pentru o soluție 25 micrograme/ml*

Viteza de perfuzare (microgram(e)/kg și minut)	Greutatea pacientului (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

*Tabelul 10: Viteza de perfuzare a remifentanilului (ml/oră) pentru o soluție 50 micrograme/ml*

Viteza de perfuzare (microgram(e)/kg și minut)	Greutatea pacientului (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

*Tabelul 11: Viteza de perfuzare a remifentanilului (ml/oră) pentru o soluție 250 micrograme/ml*

Viteza de perfuzare (microgram(e)/kg și minut)	Greutatea pacientului (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 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alți analogi ai fentanilului sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Deoarece în compoziția Remifentanil Kabi este prezentă glicina, administrarea epidurală și intratecală sunt contraindicate (vezi pct. 5.3.).

Remifentanilul este contraindicat pentru utilizare ca medicament unic de inducere a anesteziei.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Remifentanilul trebuie administrat numai într-o unitate complet echipată pentru monitorizarea și asistarea funcțiilor respiratorie și cardiovasculară și de către personal special instruit pentru utilizarea anestezicelor, recunoașterea și tratamentul reacțiilor adverse așteptate ale opioidelor puternice, incluzând resuscitarea respiratorie și cardiacă. O astfel de instruire trebuie să includă stabilirea și menținerea unei căi aeriene permeabile și ventilația asistată.

La pacienții din unitățile de terapie intensivă ventilați mecanic nu au fost făcute studii pe o perioadă mai mare de trei zile, de aceea nu s-a putut stabili un profil al siguranței și eficacității tratamentului pe o perioadă de timp mai îndelungată.

Ca urmare, nu se recomandă utilizarea mai îndelungată la pacienții din unitățile de terapie intensivă.

Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la opioide care aparțin unei alte clase, pot prezenta o reacție de hipersensibilitate ca urmare a administrării de remifentanil. Administrarea de remifentanil la acești pacienți trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 4.3).

Risc asociat utilizării concomitente a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare

Utilizarea concomitentă a Remifentanil Kabi și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare, poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, administrarea concomitentă a acestor medicamente sedative trebuie luată în considerare

numai la pacienții pentru care nu există alte alternative terapeutice. În cazul în care se decide ca Remifentanil Kabi să fie administrat concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Pacienții trebuie atenți monitorizați pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent ca pacienții și persoanele care îi îngrijesc pe aceștia să fie conștienți de aceste simptome (vezi pct. 4.5).

#### Încetarea rapidă a acțiunii

Datorită încetării foarte rapide a acțiunii remifentanilului, pacienții pot ieși repede de sub efectul anesteziei și nicio activitate opioidă reziduală nu va fi prezentă la 5-10 min de la întreruperea administrării remifentanilului. Pe parcursul administrării remifentanilului ca agonist opioid- $\mu$  trebuie luat în considerare potențialul de dezvoltare a toleranței și hiperalgeziei. De aceea, înaintea întreruperii administrării remifentanilului, pacienților trebuie să li se administreze alte medicamente analgezice și sedative cu suficient timp înainte, pentru a permite efectelor terapeutice ale acestor medicamente să se instaleze și să prevină hiperalgezia și modificările hemodinamice concomitente.

În cazul pacienților care sunt supuși unor proceduri chirurgicale unde se anticipează durere postoperatorie, analgezicele trebuie administrate înaintea întreruperii administrării remifentanilului. Se va lăsa un timp suficient pentru ca analgezicul cu durată lungă de acțiune să atingă efectul maxim. Alegerea analgezicului trebuie să fie corespunzătoare procedurii chirurgicale și nivelului de îngrijire postoperator. Atunci când alte medicamente opioide sunt administrate ca parte a schemei de tratament pentru tranziția la analgezia alternativă, întotdeauna trebuie evaluat raportul dintre beneficiul unei analgezii postoperatorii adecvate și riscul potențial al unei deprimări respiratorii cu aceste medicamente.

#### Întreruperea tratamentului

Simptome care apar după întreruperea administrării de remifentanil, incluzând tahicardie, hipertensiune arterială și agitație au fost raportate rareori după încetarea bruscă a administrării, în special după o administrare îndelungată, de peste de 3 zile. În cazul în care au fost raportate astfel de manifestări, reintroducerea perfuziei și scăderea treptată a dozei au fost benefice. Utilizarea Remifentanil Kabi la pacienții ventilați mecanic din unitățile de terapie intensivă nu este recomandată pentru o perioadă mai lungă de 3 zile.

#### Rigiditatea musculară – măsurile de prevenire și abordare terapeutică

La dozele recomandate, poate apărea rigiditate musculară. Similar altor opioide, incidența rigidității musculare este corelată cu doza și viteza de administrare. De aceea, injecția în bolus va fi administrată în minimum 30 de secunde.

Rigiditatea musculară indusă de remifentanil trebuie tratată în contextul stării clinice a pacientului cu măsuri corespunzătoare de susținere, incluzând suport ventilator. Rigiditatea musculară excesivă care apare în timpul inducerii anesteziei trebuie tratată prin administrarea de medicamente blocante neuromusculare și/sau medicamente hipnotice suplimentare. Rigiditatea musculară constatată în timpul utilizării remifentanilului ca analgezic poate fi tratată prin oprirea sau scăderea vitezei de administrare a remifentanilului. Dispariția rigidității musculare după întreruperea administrării remifentanilului se produce în câteva minute. Alternativ, poate fi administrat un antagonist opioid  $\mu$ ; totuși, acesta poate anula sau atenua efectul analgezic al remifentanilului.

#### Deprimarea respiratorie – măsuri de prevenire și abordare terapeutică

Similar tuturor opioidelor puternice, analgezia profundă este însoțită de deprimare respiratorie marcată. De aceea, remifentanilul trebuie utilizat numai în serviciile unde sunt disponibile echipamente pentru monitorizarea și abordarea terapeutică a deprimării respiratorii. Este necesară prudență deosebită în cazul pacienților cu insuficiență respiratorie și insuficiență hepatică severă (vezi, de asemenea, pct. 5.2). Acești pacienți pot fi puțin mai sensibili la efectele deprimante respiratorii ale remifentanilului. Acești pacienți trebuie monitorizați atenți și doza de remifentanil stabilită treptat în funcție de necesitățile individuale ale pacientului.

Apariția deprimării respiratorii trebuie abordată terapeutic corespunzător, incluzând reducerea vitezei de perfuzare cu 50% sau întreruperea temporară a perfuzării. Spre deosebire de alți analogi ai

fentanilului, nu s-a constatat deprimare respiratorie recurentă determinată de remifentanil, chiar după o administrare prelungită. Totuși, în prezența unor factori asociați (de exemplu, administrarea inadecvată a dozelor în bolus, vezi pct. de mai jos și administrarea asociată a opioizilor cu durată lungă de acțiune), s-a raportat deprimare respiratorie care a apărut până la 50 de minute după întreruperea perfuzării. Deoarece mai mulți factori pot afecta recuperarea postoperatorie, este important să se asigure că pacientul este total conștient și că s-a reluat ventilația spontană adecvată înainte ca pacientul să fie transferat din zona de recuperare.

#### Efectele cardiovasculare

Hipotensiunea arterială și bradicardia, care pot determina asistolie și stop cardiac (vezi pct 4.5. și 4.8.), pot fi tratate prin scăderea vitezei de perfuzare a remifentanilului sau reducerea dozelor de medicamente anestezice asociate, sau prin administrare de soluții perfuzabile, medicamente vasopresoare sau anticolinergice, după necesități.

Pacienții cu stare generală alterată, cei cu hipovolemie, cei cu hipotonie și cei vârstnici pot fi mai sensibili la efectele cardiovasculare ale remifentanilului.

#### Administrarea accidentală

În spațiul mort al liniei intravenoase și/sau al canulei, se poate afla o cantitate de remifentanil suficientă pentru a produce deprimare respiratorie, apnee și/sau rigiditate musculară, dacă linia este spălată cu soluții perfuzabile sau alte medicamente. Această situație poate fi evitată prin administrarea remifentanilului printr-o linie venoasă rapidă sau printr-o linie venoasă dedicată acestei proceduri care este îndepărtată atunci când administrarea remifentanilului este întreruptă.

#### Nou-născuți și sugari

Există date limitate privind utilizarea la nou-născuți/sugari cu vârsta mai mică de 1 an (vezi pct. 4.2.1.3 și 5.1).

#### Abuzul de medicament

Similar altor opioide, remifentanilul poate determina dependență.

#### Recipient

Dopul din cauciuc bromobutilic al acestui medicament conține cauciuc din latex care trebuie luat în considerare atunci când dopul este perforat, deoarece cauciucul din latex poate provoca reacții alergice severe persoanelor cu hipersensibilitate la latex, la administrarea medicamentului.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Remifentanilul nu este metabolizat de colinesteraza plasmatică și, de aceea, nu se anticipează interacțiuni cu medicamentele metabolizate de această enzimă.

Similar altor opioide, fie că se administrează prin perfuzie controlată manual sau prin PCT, remifentanilul scade dozele de anestezice inhalatorii și intravenoase și de benzodiazepine necesare pentru anestezie (vezi pct. 4.2).

#### Medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare:

Utilizarea opioizilor concomitent cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Efectele cardiovasculare ale remifentanilului (hipotensiune arterială și bradicardie) pot fi exacerbate la pacienții tratați concomitent cu medicamente care deprimă activitatea cardiacă, precum  $\beta$ -blocante și blocante ale canalelor de calciu (vezi pct 4.4 și 4.8).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina



Nu există studii suficiente și bine controlate la femeile gravide. Remifentanil Kabi trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial asupra fătului.

#### Alăptarea

Nu se știe dacă remifentanilul este excretat în laptele uman. Totuși, deoarece analogii fentanilului sunt excretați în laptele matern uman și metaboliții remifentanilului au fost regăsiți în laptele femelelor de șobolan după administrarea de remifentanil, se va recomanda mamelor care alăptează să întrerupă alăptarea timp de 24 ore după administrarea de remifentanil.

#### Travaliul și nașterea

Există date insuficiente pentru a recomanda utilizarea remifentanilului în timpul travaliului sau a operației cezariene. Se știe că remifentanilul traversează bariera placentară și analogii de fentanil pot determina deprimare respiratorie la copil.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Remifentanilul are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă se are în vedere externarea la scurt timp după administrarea remifentanilului și după tratamentul cu medicamente anestezice, pacienții trebuie sfătuiți când pot relua aceste activități. Este recomandat ca pacientul să fie însoțit când se întoarce acasă și ca băuturile alcoolice să fie evitate.

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu remifentanilul sunt exacerbări directe ale acțiunii agoniste opioide- $\mu$ . Aceste reacții adverse dispar în câteva minute de la întreruperea sau scăderea vitezei de administrare a remifentanilului.

Următoarea terminologie a fost utilizată pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută	Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacția adversă</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Rare	Reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat remifentanil în asociere cu unul sau mai multe medicamente anestezice
<b>Tulburări psihice</b>	Cu frecvență necunoscută	Dependență
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Rigiditate a mușchilor scheletici
	Rare	Sedare (în timpul revenirii din anestezia generală)
	Cu frecvență necunoscută	Convulsii
<b>Tulburări cardiace</b>	Frecvente	Bradicarie

	Rare	Asistolă/stop cardiac, de obicei precedate de bradicardie, la pacienții tratați cu remifentanil în asociere cu alte medicamente anestezice
	Cu frecvență necunoscută	Bloc atrioventricular
<b>Tulburări vasculare</b>	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială
	Frecvente	Hipertensiune arterială postoperatorie
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Frecvente	Deprimare respiratorie acută, apnee
	Mai puțin frecvente	Hipoxie
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Foarte frecvente	Greață, vărsături
	Mai puțin frecvente	Constipație
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvente	Prurit
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Frecvente	Frisoane postoperatorii
	Mai puțin frecvente	Durere postoperatorie
	Cu frecvență necunoscută	Toleranță la medicament

#### Întreruperea administrării de Remifentanil Kabi

Simptomele care urmează după întreruperea administrării de remifentanil includ tahicardie, hipertensiune arterială și agitație și acestea au fost raportate rareori după întreruperea bruscă, în special după administrarea prelungită pentru o perioadă mai mare de 3 zile (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.  
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
 București 011478-RO  
 Tel: +4 0757 117 259  
 Fax: +4 0213 163 497  
 e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Similar tuturor analgezicelor opioide puternice, supradozajul se manifestă printr-o exacerbare a acțiunilor farmacologice predictibile ale remifentanilului. Datorită duratei de acțiune foarte scurte a remifentanilului, potențialul unor reacții adverse induse de supradozaj este limitat la perioada de timp imediat următoare administrării medicamentului. Răspunsul la întreruperea administrării este rapid, cu revenire la statusul inițial în interval de zece minute.

În cazul unui supradozaj sau suspectării unui supradozaj, se iau următoarele măsuri: întreruperea administrării remifentanilului, menținerea permeabilității căilor respiratorii, inițierea ventilației asistate sau controlate cu oxigen și menținerea adecvată a funcției cardiovasculare. Dacă deprimarea respiratorie se asociază cu rigiditatea musculară, poate fi necesară administrarea unui medicament blocant neuromuscular, pentru a facilita respirația asistată sau controlată. Se pot administra intravenos soluții perfuzabile și medicamente vasopresoare pentru tratamentul hipotensiunii arteriale și se pot folosi și alte măsuri de susținere.

În plus față de susținerea ventilației, se poate administra intravenos un antagonist opioid, cum este naloxona, ca antidot specific pentru abordarea terapeutică a deprimării respiratorii severe. Este puțin probabil ca durata deprimării respiratorii ca urmare a unui supradozaj cu remifentanil să depășească durata de acțiune a antagonistului opioid.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: anestezice opioide, codul ATC: N01AH06

#### Mecanismul de acțiune

Remifentanilul este un agonist selectiv al receptorilor  $\mu$ -opioizi cu instalare rapidă a efectului și durată foarte scurtă de acțiune. Activitatea opioidă- $\mu$  a remifentanilului este antagonizată de medicamente antagoniste, cum este naloxona.

#### Efectele farmacodinamice

Dozarea histaminei la pacienți și voluntari sănătoși nu a arătat o creștere a concentrației plasmatice de histamină după administrarea de remifentanil în bolus, în doze de până la 30 micrograme/kg.

#### Nou-născuți/sugari (cu vârsta mai mică de 1 an):

Într-un studiu multicentric, randomizat (raport 2:1, remifentanil:halotan), deschis, cu grupuri paralele, care a inclus 60 de sugari și nou-născuți cu vârsta  $\leq$  8 săptămâni (media 5,5 săptămâni), cu status fizic ASA I-II, cărora li s-a efectuat piloromiotomie, eficacitatea și siguranța remifentanilului (administrat în perfuzie continuă inițială în doză de 0,4 microgram/kg și minut, plus doze suplimentare sau viteze de perfuzare schimbate, dacă au fost necesare) au fost comparate cu cele ale halotanului (administrat în doză de 0,4%, cu creșteri suplimentare, dacă a fost necesar). Menținerea anesteziei s-a realizat prin administrarea suplimentară de oxid de azot ( $N_2O$ ) 70% plus oxigen 30%. Timpii de revenire au fost superiori pentru grupurile tratate cu remifentanil, comparativ cu grupurile tratate cu halotan (neseemnificativ).

#### Utilizarea pentru anestezia intravenoasă totală (AIVT) – copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 6 ani:

AIVT cu remifentanil în chirurgia infantilă a fost comparată cu anestezia inhalatorie în trei studii clinice randomizate, deschise. Rezultatele sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Intervenție chirurgicală	Vârsta (ani), (N)	Condițiile studiului (anestezie de întreținere)	Detubare (min) (medie (AS))
Chirurgie abdominală inferioară/urologie	0,5-16 (120)	AIVT: propofol (5 -10 mg/kg și oră) + remifentanil (0,125 – 1,0 microgram/kg și min)	11,8 (4,2)
		Anestezie inhalatorie: sevofluran (1,0 – 1,5 CAM) și remifentanil (0,125 – 1,0 microgram/kg și min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
Chirurgie ORL	4-11 (50)	AIVT: propofol (3 mg/kg și oră) + remifentanil (0,5 microgram/kg și min)	11 (3,7)
		Anestezie inhalatorie: amestec desfluran (1,3 CAM) și N <sub>2</sub> O	9,4 (2,9) nesemnificativ
Chirurgie generală și ORL	2-12 (153)	AIVT: remifentanil (0,2 – 0,5 microgram/kg și min) + propofol (100 -200 micrograme/kg și min)	Timpi de detubare comparabili (bazat pe date limitate)
		Anestezie inhalatorie: amestec sevofluran (1 -1,5 CAM) + N <sub>2</sub> O	

În studiul referitor la chirurgia la nivelul abdomenului inferior/urologie, în care s-a comparat administrarea remifentanil/propofol cu administrarea remifentanil/sevofluran, hipotensiunea arterială a apărut semnificativ mai frecvent la pacienții anesteziați cu remifentanil/sevofluran, iar bradicardia a apărut mai frecvent la pacienții anesteziați cu remifentanil/propofol. În studiul clinic referitor la chirurgia ORL, în care s-a comparat administrarea remifentanil/propofol cu administrarea desfluran/oxid de azot, s-a observat o frecvență cardiacă semnificativ mai mare la subiecții la care s-a administrat desfluran/oxid de azot, comparativ cu cei la care s-a utilizat remifentanil/propofol și în comparație cu valorile de bază.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Eliminarea

După administrarea dozelor recomandate de remifentanil, timpul efectiv de înjumătățire biologică este de 3 - 10 minute.

Valoarea medie a clearance-ului remifentanilului la adulții tineri sănătoși este de 40 ml/min/kg, volumul central de distribuție este de 100 ml/kg, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 350 ml/kg.

### Absorbția

Concentrațiile plasmatice ale remifentanilului sunt proporționale cu doza administrată, în întreg intervalul de doze recomandat. La fiecare creștere de 0,1 microgram/kg și minut a vitezei de perfuzare intravenoasă, concentrația plasmatică a remifentanilului va crește cu 2,5 ng/ml.

Remifentanilul este legat de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 70%.

### Metabolizare

Remifentanilul este un opioid metabolizat prin intermediul esterazei, care este susceptibil la metabolizare de către esterazele nespecifice din sânge și țesuturi. Metabolizarea remifentanilului duce la formarea unui metabolit acid carboxilic, practic lipsit de activitate (potența este de 1/4600 din aceea a remifentanilului).

Studiile efectuate la om au arătat că întreaga activitatea farmacologică este asociată cu compusul părinte. De aceea activitatea acestui metabolit nu are nicio consecință clinică. Timpul de înjumătățire plasmatică al metabolitului la adulții sănătoși este de 2 ore. După 7 până la 10 ore, aproximativ 95% din remifentanil este regăsit în urina pacienților cu funcție renală normală sub formă de metabolit acid carboxilic.

Remifentanilul nu este un substrat pentru colinesteraza plasmatică.

### Traversarea barierei placentare și excreția în lapte

Studiile privind traversarea barierei placentare efectuate la șobolani și iepuri au arătat că puii sunt expuși la remifentanil și/sau la metaboliții săi în timpul creșterii și dezvoltării. Metaboliții remifentanilului sunt excretați în laptele femelelor de șobolan care alăptează.

Într-un studiu clinic efectuat la om, media concentrațiilor plasmatică de remifentanil la mamă a fost de aproximativ două ori mai mare decât cea observată la făt. În unele cazuri, totuși, concentrațiile fetale au fost similare cu cele ale mamei. Raportul arterio-venos la nivel ombilical al concentrației de remifentanil a fost aproximativ 30%, sugerând metabolizarea remifentanilului la nou-născuți.

### Anestezia cardiacă

Clearance-ul remifentanilului este scăzut cu aproximativ 20% în timpul bypass-ului cardiopulmonar hipotermic (28°C). O scădere a temperaturii corpului scade clearance-ul cu 3% pentru fiecare grad Celsius.

### Insuficiența renală

Revenirea rapidă din sedarea și analgezia determinate de remifentanil nu este influențată de starea funcțională a rinichiului.

Farmacocinetica remifentanilului nu este modificată semnificativ la pacienții cu diferite grade de insuficiență renală, chiar după administrarea timp de până la 3 zile la pacienții aflați în terapie intensivă.

Clearance-ul metabolitului acid carboxilic este scăzut la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții din unitățile de terapie intensivă cu insuficiență renală moderată/severă, concentrația metabolitului acid carboxilic este de așteptat să atingă valori de aproximativ 250 de ori mai mari decât valoarea concentrației plasmatică de remifentanil la starea de echilibru. La acești pacienți, datele clinice demonstrează că acumularea metabolitului nu generează efecte opioide-μ relevante clinic, chiar după administrarea perfuziei cu remifentanil timp de până la 3 zile. Până în prezent, nu sunt disponibile date privind siguranța și profilul farmacocinetic ale metaboliților după perfuzia cu remifentanil pe o durată mai lungă de 3 zile.

Nu există date conform cărora remifentanilul este îndepărtat în timpul terapiei de substituție renală. Metabolitul acid carboxilic este îndepărtat în timpul hemodializei în proporție de cel puțin 30%.

### Insuficiența hepatică

Farmacocinetica remifentanilului nu se schimbă la pacienții cu insuficiență hepatică severă care sunt în așteptare pentru transplant hepatic sau în timpul fazei anhepatice a intervenției chirurgicale de transplant hepatic. Pacienții cu insuficiență hepatică severă pot fi puțin mai sensibili la efectele deprimante respiratorii ale remifentanilului. Acești pacienți trebuie monitorizați atent și doza de remifentanil trebuie stabilită treptat în funcție de necesitățile individuale ale pacientului.

### Copii și adolescenți

Valoarea medie a clearance-ului și a volumului de distribuție la starea de echilibru a remifentanilului sunt crescute la copiii mici și scad la valorile specifice adulților tineri sănătoși în jurul vârstei de 17 ani. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al remifentanilului la nou-născuți nu diferă în mod semnificativ de cel al adulților tineri sănătoși. Modificările efectului analgezic consecutive modificărilor vitezei de perfuzare a remifentanilului trebuie să fie rapide și similare celor constatate la adulții tineri sănătoși. Farmacocinetica metabolitului acid carboxilic la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între de 2 și 17 ani este similară celei constatate la adulți, după ce s-au aplicat corecțiile privind diferențele de greutate corporală.

### Vârstnici

Clearance-ul remifentanilului este ușor scăzut la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani) în comparație cu pacienții tineri. Activitatea farmacodinamică a remifentanilului crește cu vârsta. Pacienții vârstnici au o CE<sub>50</sub> a remifentanilului pentru formarea undelor delta pe electroencefalogramă (EEG) care este cu 50% mai scăzută decât la pacienții tineri; de aceea, doza inițială de remifentanil

trebuie să fie scăzută cu până la 50% la pacienții vârstnici și apoi ajustată treptat cu grijă pentru a satisface nevoile individuale ale pacientului.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Remifentanilul, similar altor analogi ai fentanilului, a crescut durata potențialului de acțiune (DPA) la nivelul fibrelor Purkinje izolate de la câine. Nu s-a produs niciun efect la o concentrație de 0,1 micromol (38 ng/ml). Efectele au fost observate la o concentrație de 1 micromol (377 ng/ml) și au fost statistic semnificative la o concentrație de 10 micromoli (3770 ng/ml). Aceste concentrații sunt de 12, respectiv 119 ori mai mari decât cele mai mari concentrații posibile ale formei libere (sau de 3, respectiv 36 ori mai mari decât cele mai mari concentrații posibile dozate în sângele total), după administrarea dozei terapeutice maxime recomandate.

#### Toxicitate acută

Semnele așteptate ale intoxicației cu opioide- $\mu$  au fost observate la șoarece, șobolan și câine, neventilați, după administrarea intravenoasă, în bolus, a unei doze unice mari de remifentanil. În aceste studii, cel mai sensibil animal, șobolanul mascul, a supraviețuit după administrarea a 5 mg/kg. Hemoragiile intracraniene induse de hipoxie observate la câine au fost reversibile în decurs de 14 zile după încetarea administrării de remifentanil.

#### Toxicitate cronică

La șobolan și câine, neventilați, administrarea în bolus de doze de remifentanil a provocat deprimare respiratorie la toate grupele de doze și hemoragii intracraniene reversibile la câine. Investigațiile ulterioare au arătat că microhemoragiile au fost provocate de hipoxie și nu sunt specifice pentru remifentanil. Microhemoragiile cerebrale nu au fost observate la șobolan și câine, neventilați, în studiile în care medicamentul a fost administrat prin perfuzare, deoarece aceste studii sunt efectuate cu doze care nu cauzează deprimare respiratorie severă. Din studiile preclinice, se poate trage concluzia că deprimarea respiratorie și sechelele asociate sunt cauza cea mai probabilă a reacțiilor adverse potențial grave la om.

Administrarea intratecală la câine numai a formulării care conține glicină (adică, fără remifentanil) a provocat agitație, durere și disfuncție și necoordonare a membrilor posterioare. Se presupune că acestea sunt efecte secundare ale excipientului glicină. Datorită proprietăților mai bune de tamponare ale sângelui, diluării mai rapide și concentrației mici de glicină din compoziția Remifentanil Kabi, această constatare nu are relevanță clinică pentru administrarea intravenoasă a Remifentanil Kabi.

#### Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere

S-a demonstrat că remifentanilul a scăzut fertilitatea la șobolanul mascul după injectare intravenoasă zilnică, timp de cel puțin 70 de zile. Acest efect a fost demonstrat la oricare doză care a fost testată. Fertilitatea la femela șobolan nu a fost afectată. Nu au fost observate efecte teratogene ale remifentanilului la șobolan și la iepure. Administrarea remifentanilului la șobolan în perioada tardivă a gestației și în timpul alăptării nu a avut efecte semnificative asupra supraviețuirii, dezvoltării sau performanțelor reproductive ale generației F1.

#### Genotoxicitate

Remifentanilul nu a condus la rezultate pozitive într-o serie de teste privind genotoxicitatea *in vitro* și *in vivo*, exceptând analiza limfomului tk *in vitro* la șoarece, care a dat rezultat pozitiv cu activare metabolică. Deoarece rezultatele testului limfomului la șoarece nu au putut fi confirmate în teste ulterioare *in vitro* și *in vivo*, se consideră că tratamentul cu remifentanil nu prezintă un risc genotoxic pentru pacienți.

#### Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii pe termen lung cu remifentanil privind carcinogenitatea la animale.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienților

Glicină  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

## 6.2 Incompatibilități

Remifentanil Kabi nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Acesta nu trebuie amestecat cu soluție injectabilă Ringer Lactat sau soluție Ringer Lactat și glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă. Remifentanil Kabi nu trebuie amestecat cu propofol în aceeași soluție intravenoasă de amestec. Pentru compatibilitate, atunci când este administrat prin intermediul unui cateter intravenos deja montat, vezi pct. 6.6.

Nu se recomandă administrarea Remifentanil Kabi prin aceeași linie venoasă cu sânge/ser/plasmă, deoarece esterazele nespecifice din produsele sanguine pot hidroliza remifentanilul la metabolitul său inactiv.

Remifentanil Kabi nu trebuie amestecat cu alte medicamente înaintea administrării.

## 6.3 Perioada de valabilitate

*În ambalajul sigilat*

Remifentanil Kabi 1 mg: 2 ani

Remifentanil Kabi 2 mg: 2 ani

*După reconstituire/diluare*

Stabilitatea fizico-chimică a medicamentului în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore, la temperaturi de 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revin utilizatorului și nu vor fi, în mod normal, mai mari de 24 ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea se face în condiții aseptice controlate și validate.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se păstra la frigider sau congela.

Pentru condiții de păstrare ale medicamentului reconstituit/diluat, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Remifentanil Kabi 1 mg: flacon din sticlă incoloră, tip I, cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă, cu capacitatea de 4 ml

Remifentanil Kabi 2 mg: flacon din sticlă incoloră, tip I, cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă, cu capacitatea de 6 ml

Mărimi de ambalaj: cutie cu 1 sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### Reconstituire

Remifentanil Kabi trebuie să fie preparat pentru utilizare intravenoasă prin adăugarea volumului corespunzător (vezi tabelul de mai jos) dintr-unul dintre solvenții enumerați mai jos, pentru a obține o soluție reconstituită, cu o concentrație de aproximativ 1 mg/ml remifentanil.

Prezentare	Volum de solvent care trebuie adăugat	Concentrația soluției reconstituite
Remifentanil Kabi 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil Kabi 2 mg	2 ml	1 mg/ml

A se agita până la dizolvarea completă. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede, incoloră și lipsită de particule vizibile.

Diluare ulterioară:

După reconstituire, Remifentanil Kabi 1 mg/ 2 mg nu trebuie administrat fără o diluare ulterioară. Pentru perfuzia controlată manual, Remifentanil Kabi poate fi diluat până la concentrații de 20 până la 250 micrograme/ml (50 micrograme/ml este diluția recomandată pentru adulți și 20 până la 25 micrograme/ml pentru copii și adolescenți cu vârsta de minimum 1 an și peste) cu una dintre soluțiile i.v. enumerate mai jos.

Pentru perfuzia controlată la țintă (PCT), diluția recomandată de Remifentanil Kabi este de 20 până la 50 micrograme/ml.

Diluția depinde de capacitatea tehnică a dispozitivului de perfuzare și necesitățile anticipate ale pacientului.

Pentru diluare, trebuie utilizată una dintre următoarele soluții:

Apă pentru preparate injectabile

Glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă

Glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă și clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă

Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă

Clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) soluție injectabilă

De asemenea, se pot utiliza următoarele soluții intravenoase, atunci când administrarea se face printr-un cateter intravenos deja montat:

Soluție Ringer lactat injectabilă

Soluție Ringer lactat și glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă

Remifentanil Kabi este compatibil cu propofolul, atunci când este administrat printr-un cateter intravenos deja montat.

A nu se utiliza alți solvenți.

Soluția trebuie inspectată vizual pentru depistarea eventualelor particule înaintea administrării. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și fără particule.

Ideal, perfuzia intravenoasă cu remifentanil trebuie preparată în momentul administrării (vezi pct. 6.3).

Conținutul flaconului este pentru unică utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL

Strada Henri Coandă, Nr. 2,  
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,  
România

## 8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Remifentanil Kabi 1 mg]



6935/2014/01-02

*[Remifentanil Kabi 2 mg]*

6936/2014/01-02

**9. DATA AUTORIZĂRII SAU A REINNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: septembrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2021