

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fenablox, 1 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Fenablox, 2 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Fenablox, 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fenablox, 1 mg

1 fiolka zawiera 1 mg remifentanylu (w postaci chlorowodoru).

Po odtworzeniu zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 6.6 każdy ml roztworu zawiera 1 mg remifentanylu (1 mg w 1 ml).

Fenablox, 2 mg

1 fiolka zawiera 2 mg remifentanylu (w postaci chlorowodoru).

Po odtworzeniu zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 6.6 każdy ml roztworu zawiera 1 mg remifentanylu (2 mg w 2 ml).

Fenablox, 5 mg

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

Po odtworzeniu zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 6.6 każdy ml roztworu zawiera 1 mg remifentanylu (5 mg w 5 ml).

Po odtworzeniu zgodnie z zaleceniami roztwór zawiera 1 mg/ml remifentanylu (patrz punkt 6.6).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Fenablox jest wskazany do znieczulenia pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat) mechanicznie wentylowanym w oddziałach intensywnej opieki medycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Fenablox powinien być stosowany tylko na oddziale wyposażonym w sprzęt pozwalający na monitorowanie i wspomaganie czynności oddechowej i krążeniowej pacjenta oraz podawany jedynie przez osoby wyszkolone w stosowaniu leków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu spodziewanych działań niepożądanych silnych opioidów (w tym resuscytacji oddechowej i krążeniowej), zapewnianiu i utrzymywaniu drożności dróg oddechowych i wentylacji wspomaganej.

Fenabloc w ciągłej infuzji musi być podawany przy użyciu wykalibrowanej pompy infuzyjnej do rurki zestawu do infuzji dożylny o szybkim przepływie lub do cewnika specjalnie przeznaczonego do podawania tylko tego leku. Cewnik ten należy podłączyć bezpośrednio lub w pobliżu kaniuli dożylny i sprawdzić go przed użyciem w celu zminimalizowania potencjalnej przestrzeni martwej (dodatkowe informacje wraz z tabelami zawierającymi przykładowe szybkości infuzji na masę ciała dla ułatwienia dostosowania dawki produktu Fenabloc do indywidualnych potrzeb pacjenta, patrz punkt 6.6).

Fenabloc można również podawać w systemie TCI (ang. target-controlled infusion - szybkość infuzji sterowana przewidywanym stężeniem docelowym leku w osoczu), używając przeznaczonej do tego celu pompy infuzyjnej działającej w oparciu o model farmakokinetyczny Minto z uwzględnieniem dodatkowych zmiennych: wieku i beztłuszczowej masy ciała (ang. lean body mass - LBM) (Anesthesiology 1997;86;10-23).

Należy uważać, aby nie doszło do zatkania lub odłączenia cewnika oraz odpowiednio oczyszczać je po zakończeniu infuzji w celu usunięcia pozostałości produktu Fenabloc (patrz punkt 4.4).

Fenabloc jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylny. Nie wolno go podawać we wstrzyknięciach nadoponowych lub dooponowe (patrz punkt 4.3).

Rozcieńczenie

Po odtworzeniu produktu Fenabloc można dokonać dalszych rozcieńczeń (patrz punkty 6.3 i 6.6).

W celu podania w infuzji sterowanej ręcznie Fenabloc można rozcieńczyć do stężenia od 20 do 250 mikrogramów/ml. Zalecane rozcieńczenie dla dorosłych wynosi 50 mikrogramów/ml, a dla dzieci w wieku ≥ 1 roku od 20 do 25 mikrogramów/ml.

Do podania w TCI zalecane stężenie produktu Fenabloc wynosi 20 do 50 mikrogramów/ml.

4.2.1 Znieczulenie ogólne

Podawanie produktu Fenabloc trzeba dostosować indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta.

4.2.1.1 Dorośli

Infuzja sterowana ręcznie

Tabela 1 podsumowuje początkowe szybkości infuzji i zakres dawek.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych.

WSKAZANIE	WSTRZYKNIĘCIE POJEDYNCZEJ DAWKI REMIFENTANYLU (BOLUS) (mikrogramy/kg mc.)	INFUZJA CIĄGŁA (mikrogramy/kg mc./min)	
		Szybkość początkowa	Zakres
Indukcja znieczulenia	1 (podawać nie krócej niż przez 30 sekund)	0,5 do 1	–
Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych			
• Podtlenek azotu (66%)	0,5 do 1	0,4	0,1 do 2
• Izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2

• Propofol (dawka początkowa 100 mikrogramów/kg mc./min)	0,5 do 1	0,25	0,05 do 2
--	----------	------	-----------

Podanie produktu Fenablox w pojedynczym wstrzyknięciu (bolus) nie powinno trwać krócej niż 30 sekund.

W dawkach wyżej zalecanych remifentanyl znacząco zmniejsza ilość leku nasennego, niezbędną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego izofluran i propofol należy podawać zgodnie z powyższymi zaleceniami w celu uniknięcia nasilenia efektów hemodynamicznych, takich jak niedociśnienie tętnicze i bradykardia (patrz niżej „Leczenie skojarzone”).

Brak dostępnych danych do sformułowania zaleceń dotyczących dawkowania innych leków nasennych stosowanych jednocześnie z remifentanylem niż wymienione w tabeli 1.

Wprowadzenie do znieczulenia

Podczas wprowadzenia do znieczulenia produkt Fenablox należy podawać razem z lekiem nasennym w standardowej dawce, np. propofolem, tiopentonom lub izofluranem. Podanie produktu Fenablox po podaniu leku nasennego pozwala zmniejszyć częstość występowania sztywności mięśni. Fenablox można podawać w infuzji z szybkością 0,5 do 1 mikrograma/kg mc./min, z początkowym wstrzyknięciem 1 mikrograma/kg mc., trwającym nie krócej niż 30 sekund lub bez niego. Jeśli intubację dotchawiczą wykonuje się w ciągu 8 do 10 minut po rozpoczęciu infuzji produktu Fenablox, początkowe wstrzyknięcie nie jest konieczne.

Podtrzymywanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych

Po intubacji dotchawiczej szybkość infuzji produktu Fenablox należy zmniejszyć w zależności od metody znieczulenia, zgodnie z zaleceniami podanymi wyżej w tabeli. Ze względu na szybki początek i krótki czas działania produktu Fenablox, szybkość podawania leku podczas znieczulenia można stopniowo zwiększać o 25% do 100% lub zmniejszać o 25% do 50% co 2 do 5 minut, aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi receptora opioidowego μ . W razie zbyt płytkiego znieczulenia produkt leczniczy można podawać dodatkowo w powolnych dożylnych wstrzyknięciach co 2 do 5 minut.

Znieczulenie z zachowaniem własnej czynności oddechowej, z zapewnioną drożnością dróg oddechowych (np. znieczulenie z zastosowaniem maski krtaniowej)

Podczas znieczulenia z zachowaniem własnej czynności oddechowej, z zapewnioną drożnością dróg oddechowych, prawdopodobne jest wystąpienie zahamowanie oddychania. Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki; może być konieczne wspomaganie oddechu.

Zalecana początkowa szybkość infuzji w przypadku dodatkowego znieczulenia u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową wynosi 0,04 mikrograma/kg mc./min; można ją dostosowywać w zależności od oczekiwanego efektu. W badaniach oceniano szybkość infuzji w zakresie od 0,025 do 0,1 mikrograma/kg mc./min.

Nie zaleca się podawania leku w pojedynczych wstrzyknięciach pacjentom poddawanych znieczuleniu, z zachowaną własną czynnością oddechową.

Produktu Fenablox nie należy stosować jako środka znieczulającego w zabiegach, w których pacjent zachowuje przytomność lub nie stosuje się u niego wspomaganie oddychania podczas operacji.

Leczenie skojarzone

Fenablox zmniejsza ilość lub dawki wziewnych leków znieczulających, leków nasennych i benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz punkt 4.5).

Dawki następujących leków stosowanych w znieczuleniu zmniejszono nawet o 75% podczas jednoczesnego stosowania z remifentanylem: izofluran, tiopenton, propofol i temazepam.

Zalecenia dotyczące przerywania lub kontynuacji w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania produktu Fenablox, resztkowa aktywność opioidowa

zanika w ciągu 5 do 10 minut od zaprzestania podawania leku. U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, u których przewiduje się wystąpienie bólu pooperacyjnego, leki przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem podawania produktu Fenablox. Należy uwzględnić czas konieczny do uzyskania maksymalnej skuteczności leku przeciwbólowego o przedłużonym działaniu. Wybór leku przeciwbólowego należy dostosować do rodzaju zabiegu i zakresu opieki pooperacyjnej.

W sytuacji, gdy przed zakończeniem operacji nie wprowadzono postępowania przeciwbólowego o dłuższym czasie działania, w bezpośrednim okresie pooperacyjnym może być konieczne podtrzymanie analgezji produktem Fenablox, aż do czasu osiągnięcia maksymalnej skuteczności długo działającego leku przeciwbólowego.

Wskazówki dotyczące stosowania u pacjentów wentylowanych w oddziałach intensywnej opieki medycznej podano w punkcie 4.2.3.

U pacjentów oddychających spontanicznie szybkość infuzji produktu Fenablox należy zmniejszyć początkowo do 0,1 mikrograma/kg mc./min., a następnie można ją zwiększać lub zmniejszać co pięć minut o nie więcej niż 0,025 mikrograma/kg mc./min w celu uzyskania odpowiedniej analgezji i częstości oddychania.

Fentablox można stosować tylko na oddziale wyposażonym w sprzęt pozwalający na monitorowanie i wspomaganie czynności oddechowej i krążeniowej pacjenta oraz podawać pod ścisłym nadzorem osób wyszkolonych w rozpoznawaniu i leczeniu działań niepożądanych związanych z wpływem silnych opioidów na czynność oddechową.

Ponadto zaleca się ściśle kontrolowanie, czy u pacjenta po operacji nie występuje ból, niedociśnienie tętnicze i bradykardia.

Nie zaleca się podawania produktu Fenablox w pojedynczych dożylnych wstrzyknięciach w celu leczenia bólu w okresie pooperacyjnym u pacjentów z zachowaną własną czynnością oddechową.

Infuzja sterowana stężeniem docelowym leku w osoczu

Indukcja i podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych

Podczas wprowadzenia i podtrzymania znieczulenia u wentylowanych dorosłych pacjentów produkt Fenablox w infuzji sterowanej stężeniem docelowym (TCI) należy stosować w połączeniu z dożylnym lub wziewnym lekiem nasennym (patrz wyżej tabela 1 w punkcie *Infuzja sterowana ręcznie*).

W połączeniu z tymi lekami odpowiednie działanie przeciwbólowe w czasie wprowadzenia do znieczulenia i zabiegu chirurgicznego można zazwyczaj uzyskać przy stężeniach docelowych remifentanylu we krwi od 3 do 8 nanogramów/ml. Dawkę produktu Fenablox należy stopniowo dostosować w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta. W zabiegach chirurgicznych, w których dochodzi do szczególnie silnego pobudzenia receptorów bólowych, konieczne może być uzyskanie docelowego stężenia remifentanylu we krwi wynoszącego nawet 15 nanogramów/ml.

Remifentanylny w wyżej zalecanych dawkach znacząco zmniejsza ilość leku nasennego niezbędną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego izofluran i propofol należy podawać zgodnie z zaleceniami podanymi wyżej w celu uniknięcia nasilenia efektów hemodynamicznych, takich jak niedociśnienie tętnicze i bradykardia (patrz wyżej tabela 1 w punkcie *Infuzja sterowana ręcznie*).

Informacje dotyczące stężenia remifentanylu we krwi uzyskane po zastosowaniu infuzji sterowanej ręcznie znajdują się w tabeli 11 w punkcie 6.6.

Ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się podawania produktu Fenablox w trybie TCI do znieczulenia z zachowaną własną czynnością oddechową.

Zalecenia dotyczące przerywania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Pod koniec operacji, gdy infuzja w trybie TCI zostanie zakończona lub zmniejszy się stężenie docelowe, spontaniczna czynność oddechowa może być przywrócona przy wyliczonych stężeniach remifentanylu mieszczących się w przedziale od 1 do 2 nanogramów/ml. Podobnie jak w infuzji

sterowanej ręcznie, analgezję pooperacyjną przy zastosowaniu długo działającego leku przeciwbólowego należy wprowadzić przed końcem operacji (patrz także „Zalecenia dotyczące przerywania lub kontynuacji leczenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym” w punkcie *Infuzja sterowana ręcznie*).

Ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się podawania produktu Fenablox w trybie TCI do celów analgezji pooperacyjnej.

4.2.1.2 Stosowanie u dzieci (w wieku od 1 roku do 12 lat)

Nie badano szczegółowo skojarzonego stosowania produktu Fenablox i dożylnego środka znieczulającego podczas wprowadzenia do znieczulenia, dlatego nie jest ono zalecane.

Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania produktu Fenablox do wprowadzania do znieczulenia w trybie TCI u pacjentów w wieku od 1 roku do 12 lat.

W celu podtrzymania znieczulenia zaleca się następujące dawki produktu Fenablox:

Tabela 2: Wskazówki dotyczące dawkowania u dzieci (w wieku od 1 roku do 12 lat)

Jednocześnie stosowany anestetyk*	Remifentanyl w pojedynczym wstrzyknięciu (mikrogramy/kg mc.)	Ciągła infuzja remifentanylu (mikrogramy/kg mc./min)	
		Szybkość początkowa	Szybkość podczas podtrzymania znieczulenia
Halotan (dawka początkowa 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 1,3
Sewofluran (dawka początkowa 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 do 0,9
Izofluran (dawka początkowa 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 do 0,9

* podawany w skojarzeniu z podtlenkiem azotu/tlenem w stosunku 2:1.

Podanie produktu Fenablox w pojedynczym dożylnym wstrzyknięciu **nie powinno trwać krócej niż 30 sekund**. Operację można rozpocząć nie wcześniej niż po upływie co najmniej 5 minut od rozpoczęcia infuzji produktu Fenablox, jeśli nie podano równocześnie dawki leku we wstrzyknięciu pojedynczym. W przypadku podawania samego podtlenku azotu (70%) w skojarzeniu z produktem Fenablox, szybkość infuzji powinna wynosić od 0,4 do 3 mikrogramów/kg mc./min. Wprawdzie nie przeprowadzono szczególnych badań, dane uzyskane u pacjentów dorosłych wskazują, że właściwa może być szybkość początkowa 0,4 µg/kg mc./min.

Stan dziecka należy monitorować i dostosować dawkę do stopnia analgezji właściwego dla danego rodzaju operacji.

Leczenie skojarzone

W dawkach wyżej zalecanych remifentanyl znacząco zmniejsza ilość leku nasennego niezbędną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego izofluran, halotan i sewofluran należy podawać zgodnie z zaleceniami podanymi wyżej w celu uniknięcia nasilenia efektów hemodynamicznych, takich jak niedociśnienie tętnicze i bradykardia. Brak dostępnych danych, które pozwoliłyby sformułować zalecenia dotyczące dawkowania innych niż podane w tabeli leków nasennych, stosowanych jednocześnie z remifentanylem (patrz punkt *Dorośli - Leczenie skojarzone*).

Zalecenia dotyczące postępowania w okresie pooperacyjnym/Ustalenie alternatywnej analgezji przed zakończeniem podawania produktu Fenablox

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania produktu Fenablox, resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut od zaprzestania podawania leku. U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, u których przewiduje się możliwość wystąpienia bólu pooperacyjnego, leki przeciwbólowe należy podać przed zakończeniem podawania produktu Fenablox. Należy uwzględnić czas konieczny do uzyskania maksymalnej skuteczności leku przeciwbólowego o przedłużonym działaniu. Wybór leku (leków) przeciwbólowego, jego dawkę i czas podania należy zaplanować z wyprzedzeniem, dostosowując go do rodzaju zabiegu chirurgicznego i przewidywanego zakresu opieki pooperacyjnej (patrz punkt 4.4).

4.2.1.3 Noworodki i niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Doświadczenie uzyskane podczas badań klinicznych z zastosowaniem remifentanylu u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Profil farmakokinetyczny remifentanylu u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 1 roku) jest porównywalny do obserwowanego u dorosłych (po uwzględnieniu różnic w masie ciała), patrz punkt 5.2. Jednak ze względu na brak wystarczających danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Fenablox w tej grupie pacjentów.

Zastosowanie znieczulenia ogólnego całkowicie dożylnego (ang. TIVA - Total Intravenous anaesthesia)

Istnieje ograniczone doświadczenie uzyskane podczas badań klinicznych z zastosowaniem remifentanylu do znieczulenia TIVA u niemowląt (patrz punkt 5.1). Jednak dane kliniczne są niewystarczające, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania.

4.2.1.4 Szczególne grupy pacjentów

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów szczególnych grup (w podeszłym wieku, otyłych, z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, poddawanych zabiegom neurochirurgicznym i pacjentów w III lub IV grupie ASA) podano w punkcie 4.2.4.

4.2.2 Kardiochirurgia

Infuzja sterowana ręcznie

Tabela 3: Zalecenia dotyczące dawkowania remifentanylu w kardioanestezji

Wskazanie	Remifentanylny w pojedynczym wstrzyknięciu (mikrogramy/kg mc.)	Ciągła infuzja remifentanylu	
		(mikrogramy/kg mc./min)	
		Szybkość początkowa	Standardowa szybkość infuzji
Wprowadzenie do znieczulenia	Niezalecane	1	–
Podtrzymanie znieczulenia u pacjentów wentylowanych:			
Izofluran (dawka początkowa 0,4 MAC)	0,5 do 1	1	0,003 do 4
Propofol (dawka początkowa 50 mikrogramów/kg mc./min)	0,5 do 1	1	0,01 do 4,3
Kontynuacja analgezji pooperacyjnej, przed ekstubacją	Niezalecana	1	0 do 1

Wprowadzenie do znieczulenia

Po podaniu leku nasennego należy rozpocząć podawanie produktu Fenablox w infuzji z początkową szybkością 1 mikrogram/kg mc./min. Nie zaleca się stosowania produktu Fenablox w pojedynczym wstrzyknięciu podczas wprowadzenia do znieczulenia u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym. Intubację dotchawiczą można wykonać nie wcześniej niż po 5 minutach po rozpoczęciu infuzji.

Podtrzymanie znieczulenia

Po intubacji dotchawiczej szybkość infuzji produktu Fenablox należy dostosować do zapotrzebowania pacjenta. W razie konieczności można także podać dodatkowe dawki w pojedynczych wstrzyknięciach. Pacjentom z grupy wysokiego ryzyka powikłań ze strony serca (np. poddawanych operacjom zastawek serca lub z upośledzoną wydolnością komór) należy podać maksymalną dawkę w pojedynczym wstrzyknięciu 0,5 mikrograma/kg mc.

Podane zalecenia dotyczą również pacjentów operowanych z zastosowaniem hipotermii i krążenia pozaustrojowego (patrz punkt 5.2).

Leczenie skojarzone

W dawkach wyżej zalecanych remifentanyl znacząco zmniejsza ilość leku nasennych niezbędną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego izofluran, i propofol należy podawać zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej w celu uniknięcia nasilenia efektów hemodynamicznych, takich jak niedociśnienie tętnicze i bradykardia. Brak dostępnych danych, które pozwoliłyby sformułować zalecenia dotyczące dawkowania innych niż podane w tabeli leków stosowanych jednocześnie z remifentanyłem (patrz *Dorośli - Leczenie skojarzone*).

Zalecenia dotyczące postępowania w okresie pooperacyjnym

Kontynuacja podawania produktu Fenablox w okresie pooperacyjnym w celu zapewnienia działania przeciwbólowego przed ekstubacją

Podczas przewożenia pacjenta na oddział pooperacyjny zaleca się dalsze podawanie produktu Fenablox w infuzji z szybkością, którą stosowano w końcowej fazie operacji. Po przybyciu pacjenta na oddział pooperacyjny należy ściśle monitorować poziom analgezji i sedacji, dostosowując szybkość infuzji do indywidualnego zapotrzebowania pacjenta (dalsze informacje dotyczące postępowania na oddziale intensywnej opieki medycznej, patrz punkt 4.2.3).

Wprowadzenie alternatywnej analgezji przed zakończeniem podawania produktu Fenablox

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania produktu Fenablox resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut od zaprzestania podawania leku. Przed zakończeniem podawania produktu Fenablox konieczne jest podanie innych leków analgetycznych i sedatywnych. Leki te należy podać z odpowiednim wyprzedzeniem, aby uzyskać ustabilizowane ich działania leczniczego. Dlatego zaleca się zaplanowanie wyboru leku (lub leków), dawki i czasu podania przed odłączeniem pacjenta od respiratora.

Zalecenia dotyczące zakończenia podawania produktu Fenablox

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania produktu Fenablox, u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym opisywano nadciśnienie tętnicze, dreszcze i ból bezpośrednio po przerwaniu podawania produktu Fenablox (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka tych działań niepożądanych, przed zakończeniem podawania produktu Fenablox należy zastosować inny, odpowiedni lek przeciwbólowy (jak opisano wyżej). Infuzję należy zakończyć, zmniejszając szybkość jej podawania o 25% co przynajmniej 10 minut. Podczas odłączania pacjenta od respiratora nie należy zwiększać szybkości infuzji produktu Fenablox. Dopuszczalne jest jedynie stopniowe zmniejszanie szybkości i w razie konieczności podawanie innych leków przeciwbólowych. Jeśli to wskazane, zmiany hemodynamiczne, takie jak nadciśnienie tętnicze i tachykardia, należy leczyć odpowiednimi lekami.

Jeśli inne leki opioidowe podawane są w okresie przejściowym przed uzyskaniem skutecznej, alternatywnej analgezji, należy starannie monitorować stan pacjenta. Korzyści z zapewnienia

właściwej analgezji w okresie pooperacyjnym należy zawsze rozważać wobec potencjalnego ryzyka związanego z hamowaniem przez te leki ośrodka oddechowego.

Infuzja sterowana stężeniem docelowym leku

Indukcja i podtrzymanie znieczulenia

Podczas wprowadzenia i podtrzymania znieczulenia u wentylowanych dorosłych pacjentów produkt Fenablox w infuzji sterowanej stężeniem docelowym (TCI) należy stosować w skojarzeniu z dożylnym lub wziewnym lekiem nasennym (patrz tabela 3). W połączeniu z wymienionymi lekami odpowiednie działanie przeciwbólowe w czasie zabiegów kardiochirurgicznych uzyskuje się zazwyczaj przy stężeniach docelowych remifentanylu w zakresie górnych wartości stężeń stosowanych w zabiegach z zakresu chirurgii ogólnej. Stężenia remifentanylu we krwi stosowane w badaniach klinicznych po stopniowym dostosowaniu dawki w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta wynosiły nawet 20 nanogramów/ml.

Remifentanył w dawkach wyżej zalecanych znacząco zmniejsza ilość leku nasennego, niezbędną do podtrzymania znieczulenia. Dlatego izofluran i propofol należy podawać zgodnie z zaleceniami podanymi wyżej w celu uniknięcia nasilenia efektów hemodynamicznych, takich jak niedociśnienie tętnicze i bradykardia (patrz tabela 3 i „*Leczenie skojarzone*”).

Informacje dotyczące stężeń remifentanylu uzyskiwanych przy zastosowaniu infuzji sterowanej metodą tradycyjną, patrz tabela 11 w punkcie 6.6.

Zalecenia dotyczące przerywania lub kontynuacji w bezpośrednim okresie pooperacyjnym

Pod koniec operacji, gdy infuzja w trybie TCI zostanie zakończona lub zmniejszy się stężenie docelowe, spontaniczna czynność oddechowa może być przywrócona przy wyliczonych stężeniach remifentanylu mieszczących się w przedziale od 1 do 2 nanogramów/ml. Podobnie jak w infuzji sterowanej tradycyjnie, analgezję pooperacyjną długo działającym lekiem przeciwbólowym należy wprowadzić przed końcem zabiegu (patrz „Zalecenia dotyczące zakończenia podawania produktu Fenablox” w punkcie 4.2.2 „*Infuzja sterowana ręcznie*”).

Ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się podawania produktu Fenablox w trybie TCI do celów analgezji pooperacyjnej.

4.2.3 Stosowanie na oddziałach intensywnej opieki medycznej

4.2.3.1 Dorośli

Fenablox można stosować w celu zapewnienia działania przeciwbólowego u pacjentów mechanicznie wentylowanych, przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej. W razie konieczności można dodatkowo podać leki sedatywne.

Fenablox oceniano w trwających do 3 dni, kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów wentylowanych przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej. Ponieważ badania nie trwały dłużej niż 3 doby, nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa dłuższego stosowania. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Fenablox w leczeniu trwającym dłużej niż trzy doby.

Nie badano podawania produktu Fenablox w trybie TCI u pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej, dlatego nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentów.

U dorosłych zaleca się, aby początkowa szybkość podawania produktu Fenablox w infuzji wynosiła od 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./godzinę) do 0,15 mikrograma/kg mc./min (9 mikrogramów/kg mc./godzinę). W celu uzyskania pożądanego działania sedatywnego i przeciwbólowego szybkość infuzji należy zwiększać stopniowo o 0,025 mikrogramów/kg mc./min (1,5 mikrograma/kg mc./godzinę) w odstępach co najmniej 5 minut. Należy regularnie monitorować stan pacjenta i odpowiednio dostosowywać szybkość infuzji produktu Fenablox. Jeśli osiągnięto szybkość infuzji 0,2 mikrograma/kg mc./min (12 mikrogramów/kg mc./godzinę), ale nie uzyskano

żądaney sedacji, zaleca się rozpoczęcie podawania odpowiedniego leku sedatywnego (patrz niżej). Dawkę leku sedatywnego należy stopniowo dostosowywać aż do uzyskania odpowiedniego poziomu sedacji. Jeśli konieczne jest dodatkowe działanie przeciwbólowe, szybkość infuzji produktu Fenablox można ponownie zwiększać o 0,025 mikrograma/kg mc./min (1,5 mikrograma/kg mc./godzinę).

Tabela 4 podsumowuje zalecenia dotyczące początkowej szybkości infuzji i standardowego zakresu dawek w celu zapewnienia analgezji u poszczególnych pacjentów.

Tabela 4: Zalecenia dotyczące stosowania na oddziałach intensywnej opieki medycznej

CIĄGŁA INFUZJA mikrogramy/kg mc./min (mikrogramy/kg mc./godzinę)	
Szybkość początkowa	Zakres
0,1 do 0,15 (6 do 9)	0,006 do 0,74 (0,38 do 44,4)

Na oddziałach intensywnej opieki medycznej nie zaleca się podawania produktu Fenablox w pojedynczych wstrzyknięciach.

Zastosowanie produktu Fenablox zmniejsza zapotrzebowanie na podawane jednocześnie leki sedatywne. Standardowe dawki początkowe leków sedatywnych (jeśli ich podanie jest konieczne) przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5: Zalecenia dotyczące dawki początkowej leków sedatywnych (w razie konieczności)

Lek sedatywny	Pojedyncze wstrzyknięcie (bolus) (mg/kg mc.)	Szybkość infuzji (mg/kg mc./godzinę)
Propofol	do 0,5	0,5
Midazolam	do 0,03	0,03

W celu umożliwienia osobnego dostosowania dawki każdego leku, nie należy dodawać leków sedatywnych do roztworu remifentanylu.

Dodatkowa analgezja u pacjentów wentylowanych, poddawanych zabiegom związanym ze stymulacją bólową

U pacjentów wentylowanych, u których przeprowadza się zabiegi związane z bólem, takie jak odsysanie tchawicze, zmiany opatrunków i fizjoterapia, może być konieczne zwiększenie szybkości infuzji produktu Fenablox w celu zapewnienia dodatkowej analgezji. Zaleca się utrzymywanie szybkości infuzji co najmniej 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./godzinę) przez co najmniej 5 minut przed rozpoczęciem zabiegu związanego z bólem. W razie przewidywanej lub istniejącej potrzeby dodatkowej analgezji dawkę można ponownie zwiększać w odstępach 2 do 5 minut o kolejne 25-50%. W celu zapewnienia dodatkowej analgezji podczas stymulacji bólowej średnia szybkość infuzji remifentanylu wynosi 0,25 mikrograma/kg mc./min (15 mikrogramów/kg mc./godzinę), maksymalnie 0,74 mikrograma/kg mc./min (45 mikrogramów/kg mc./godzinę).

Ustalenie alternatywnej analgezji przed zakończeniem podawania produktu Fenablox

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania produktu Fenablox, resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut od zaprzestania podawania leku, niezależnie od czasu trwania infuzji. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia tolerancji i hiperalgezji po podaniu produktu Fenablox. Dlatego przed zakończeniem podawania produktu Fenablox konieczne jest podanie innych leków analgetycznych i sedatywnych w celu zapobiegania hiperalgezji i towarzyszących zmian hemodynamicznych. Leki te należy podać z odpowiednim wyprzedzeniem, aby umożliwić osiągnięcie przez nie pełnego działania terapeutycznego. Możliwe metody analgezji obejmują długo działające leki przeciwbólowe podawane doustnie lub dożylnie i leki do znieczulenia miejscowego, podawane pod kontrolą pielęgniarki lub pacjenta. Leczenie to należy zawsze dostosowywać do indywidualnej potrzeby pacjenta w miarę zmniejszania dawki produktu Fenablox. Zaleca się dokonanie wyboru leku (leków), dawki i czasu podania przed zakończeniem podawania produktu Fenablox.

Istnieje możliwość rozwoju tolerancji podczas przedłużonego podawania agonistów receptora μ -opiodowego.

Zalecenia dotyczące ekstubacji i zakończenia podawania produktu Fenablox

W celu zapewnienia płynnego wyjścia z postępowania opartego na podawaniu produktu Fenablox, zaleca się stopniowe zmniejszanie szybkości infuzji do 0,1 mikrograma/kg mc./min (6 mikrogramów/kg mc./godzinę) w ciągu 1 godziny przed ekstubacją.

Po ekstubacji szybkość infuzji należy zmniejszać o 25% co przynajmniej 10 minut ~~owych~~ aż do całkowitego zakończenia podawania leku. Podczas odłączania pacjenta od respiratora nie należy zwiększać szybkości infuzji produktu Fenablox; dopuszczalne jest jedynie stopniowe zmniejszanie szybkości i w razie konieczności podawanie innych leków przeciwbólowych. Po zakończeniu podawania produktu Fenablox kaniulę dożylną należy przepłukać lub wyrzucić w celu uniknięcia późniejszego, niezamierzonego podania remifentanylu.

Jeśli podawane są inne leki opiodowe w okresie przejściowym przed uzyskaniem skutecznej, alternatywnej analgezji, należy starannie monitorować stan pacjenta. Korzyści wynikające z zapewnienia właściwej analgezji w okresie pooperacyjnym należy zawsze rozważać wobec potencjalnego ryzyka związanego z hamowaniem przez te leki ośrodka oddechowego.

4.2.3.2 Stosowanie u dzieci leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej

Ze względu na brak danych w tej grupie pacjentów, nie można określić zaleceń dotyczących stosowania remifentanylu u dzieci na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

4.2.3.3 Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek leczeni na oddziałach intensywnej opieki medycznej

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu, dostosowanie dawek zalecanych wyżej nie jest konieczne. Należy jednak zaznaczyć, że klirens metabolitu karboksylowego zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

4.2.4 Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Znieczulenie ogólne

Dawka początkowa remifentanylu dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat powinna stanowić połowę dawki zalecanej dla dorosłych. Następnie można ją stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta, gdyż zaobserwowano większą wrażliwość tej grupy pacjentów na działanie farmakologiczne remifentanylu. Opisany schemat dawkowania obowiązuje we wszystkich fazach znieczulenia – indukcji, podtrzymania znieczulenia i analgezji pooperacyjnej.

Ze względu na zwiększoną wrażliwość pacjentów w podeszłym wieku na remifentanylny, podczas podawania produktu Fenablox w trybie TCI początkowe stężenie docelowe powinno wynosić od 1,5 do 4 ng/ml. Stężenie docelowe można następnie zwiększać w zależności od odpowiedzi terapeutycznej.

Kardioanestezja

Zmniejszenie dawki początkowej nie jest konieczne (patrz punkt 4.2.2).

Intensywna opieka medyczna

Zmniejszenie dawki początkowej nie jest konieczne (patrz wyżej „Stosowanie na oddziałach intensywnej opieki medycznej”).

Pacjenci otyli

W przypadku infuzji sterowanej ręcznie u pacjentów otyłych zaleca się zmniejszenie dawki produktu Fenablox. Dawkę należy ustalić w oparciu o należną masę ciała, ponieważ klirens i objętość dystrybucji remifentanylu są lepiej skorelowane z należną niż z rzeczywistą masą ciała.

W obliczeniach beztłuszczowej masy ciała (ang. lean body mass - LBM), stosowanych w modelu Minto, wartość LBM może być niedoszacowana u kobiet ze wskaźnikiem masy ciała (ang. body mass index - BMI) powyżej 35 kg/m² pc. i mężczyzn z BMI powyżej 40 kg/m² pc. W celu uniknięcia podania za małych dawek remifentanylu tym pacjentom, dawkę leku podawanego w trybie TCI należy ostrożnie dostosowywać w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Na podstawie dotychczasowych badań można uznać, że dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów pozostających na oddziale intensywnej opieki medycznej, nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Badania przeprowadzone u ograniczonej liczby pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie uzasadniają szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania. Jednak pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamujące działanie remifentanylu na ośrodek oddechowy (patrz punkt 4.4). Pacjentów tych należy ściśle monitorować i dostosować dawkę remifentanylu do indywidualnego zapotrzebowania.

Neurochirurgia

Ograniczona liczba danych klinicznych dotyczących pacjentów poddawanych zabiegom neurochirurgicznym wskazuje, że specjalne zalecenia dotyczące dawkowania remifentanylu nie są konieczne.

Pacjenci z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA

Znieczulenie ogólne

Ponieważ działanie hemodynamiczne silnych opioidów może być nasilone u pacjentów z III/IV grupy ryzyka operacyjnego wg ASA, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Fenablox w tej populacji. Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i późniejsze jej dostosowanie w zależności od odpowiedzi terapeutycznej.

Brak wystarczających danych u dzieci nie pozwala na określenie dla nich zaleceń dotyczących dawkowania remifentanylu.

W metodzie TCI należy zastosować mniejsze początkowe stężenie docelowe (od 1,5 do 4 ng/ml), a następnie dostosować je w zależności od odpowiedzi terapeutycznej.

Kardioanestezja

Zmniejszenie dawki początkowej nie jest konieczne (patrz punkt 4.2.2).

4.3 Przeciwwskazania

Ze względu na zawartość glicyny stosowanie produktu Fenablox jest przeciwwskazane w znieczuleniu nadoponowym lub dooponowym (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu Fenablox jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na remifentanylu i inne analogi fentanylu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Fenablox jest przeciwwskazany do stosowania jako jedyny lek do indukcji znieczulenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fenablox może być stosowany tylko na oddziale wyposażonym w sprzęt pozwalający na monitorowanie i wspomaganie czynności oddechowej i krążeniowej pacjenta oraz podawany tylko przez osoby wyszkolone w stosowaniu leków znieczulających, w rozpoznawaniu i leczeniu działań

niepożądanych silnych opioidów, w tym resuscytacji oddechowej i krążeniowej, zapewnianiu i utrzymywaniu drożności dróg oddechowych i wentylacji wspomaganiej. Nie zaleca się stosowania produktu Fenablox u przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej pacjentów mechanicznie wentylowanych dłużej niż przez 3 doby.

U pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na opioidy innej grupy może wystąpić reakcja nadwrażliwości po podaniu remifentanylu. Dlatego należy zachować ostrożność przed zastosowaniem produktu leczniczego Fenablox u takich pacjentów (patrz punkt 4.3).

Szybkie ustanie działania/przejsie do alternatywnej analgezji

Ze względu na bardzo szybkie ustanie działania produktu Fenablox resztkowa aktywność opioidowa zanika w ciągu 5 do 10 minut od zaprzestania podawania leku.

U pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, u których przewiduje się możliwość wystąpienia bólu pooperacyjnego, należy podać leki przeciwbólowe przed zakończeniem podawania produktu Fenablox. Podczas stosowania w oddziałach intensywnej terapii należy rozważyć możliwość wystąpienia tolerancji, hiperalgezji i powiązanych zmian hemodynamicznych. Przed odstawieniem produktu Fenablox należy zastosować u pacjenta alternatywne leki przeciwbólowe i sedatywne. Należy uwzględnić czas konieczny do uzyskania maksymalnej skuteczności leku przeciwbólowego o przedłużonym działaniu. Wybór leku przeciwbólowego, dawkę i czas podania należy zaplanować z wyprzedzeniem i dostosować indywidualnie do rodzaju zabiegu chirurgicznego i przewidywanego zakresu opieki pooperacyjnej. Jeśli podawane są inne leki opioidowe w okresie przejściowym przed uzyskaniem skutecznej, alternatywnej analgezji, należy starannie rozważyć korzyści wynikające z zapewnienia właściwej analgezji w okresie pooperacyjnym wobec potencjalnego ryzyka związanego z hamowaniem ośrodka oddechowego przez te leki.

Przerwanie leczenia

Po nagłym przerwaniu podawania produktu Fenablox, zwłaszcza jeśli stosowany był dłużej niż przez 3 dni, rzadko notowano takie objawy, jak tachykardia, nadciśnienie tętnicze i pobudzenie. Opisywano w takim przypadku korzystne działanie ponownego podania remifentanylu i stopniowego zmniejszania szybkości infuzji. Nie zaleca się stosowania produktu Fenablox przez okres dłuższy niż 3 doby u pacjentów mechanicznie wentylowanych, przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Zapobieganie sztywności mięśniowej i postępowanie w przypadku jej wystąpienia

Po zastosowaniu zalecanych dawek remifentanylu może wystąpić sztywność mięśniowa. Podobnie jak w przypadku innych opioidów częstość, z jaką występuje sztywność mięśniowa, zależy od dawki i szybkości podawania leku. Dlatego pojedyncze wstrzyknięcia powinny trwać nie krócej niż 30 sekund.

W przypadku wystąpienia sztywności mięśniowej wywołanej podaniem remifentanylu należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące, włącznie ze wspomaganie oddychania, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Nadmierną sztywność mięśniową występującą podczas wprowadzenia do znieczulenia należy leczyć przez podanie leku blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) dodatkowych leków nasennych. Sztywność mięśniową obserwowaną podczas stosowania remifentanylu jako leku przeciwbólowego można leczyć przez przerwanie podawania remifentanylu lub zmniejszenie szybkości infuzji. Po zakończeniu infuzji remifentanylu sztywność mięśniowa ustępuje w ciągu kilku minut. Innym rozwiązaniem jest podanie antagonisty opioidowego, ale może to spowodować zniesienie lub zmniejszenie działania przeciwbólowego remifentanylu.

Zapobieganie depresji oddechowej i postępowanie w przypadku jej wystąpienia

Tak jak w przypadku wszystkich silnych opioidów, głębokiemu znieczuleniu towarzyszy znaczne zahamowanie ośrodka oddechowego. Dlatego remifentanyln należy stosować tylko na oddziałach wyposażonych w sprzęt umożliwiający monitorowanie i leczenie zahamowania ośrodka oddechowego. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z dysfunkcją oddechową

W razie wystąpienia depresji oddechowej należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, m.in. zmniejszyć szybkość infuzji remifentanylu o 50% lub czasowo przerwać jego podawanie.

W odróżnieniu od innych analogów fentanylu nie wykazano, aby remifentanyl powodował nawracającą depresję oddechową, nawet po długotrwałym stosowaniu. Ponieważ jednak wiele czynników może wpływać na odzyskiwanie świadomości po operacji, ważne, aby przed przeniesieniem pacjenta z sali wybudzeniowej upewnić się, że odzyskał pełną świadomość i prawidłową, samodzielną czynność oddechową.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych, takich jak niedociśnienie tętnicze i bradykardia, które rzadko mogą prowadzić do asystolii i (lub) zatrzymania serca (patrz punkty 4.5 i 4.8), można ograniczyć przez zmniejszenie szybkości infuzji produktu Fenablox lub dawki jednocześnie stosowanych leków znieczulających. W razie potrzeby można również podać płyny dożylnie, leki powodujące skurcz naczyń lub leki o działaniu przeciwocholinergicznym.

Pacjenci wyniszczeni, z hipowolemią, niedociśnieniem i osoby w podeszłym wieku mogą wykazywać większą wrażliwość na działanie remifentanylu na układ sercowo-naczyniowy.

Niezamierzone podanie leku

W przestrzeni martwej linii dożylnej i (lub) kaniuli może znajdować się produkt Fenablox w ilości wystarczającej do spowodowania zahamowania ośrodka oddechowego, bezdechu i (lub) sztywności mięśniowej, jeśli po tym produkcie do linii dożylnej lub kaniuli zostaną podane inne płyny infuzyjne lub leki. Można tego uniknąć, podając Fenablox do linii infuzyjnej o szybkim przepływie lub do linii infuzyjnej specjalnie przeznaczonej do podawania tylko tego leku i usuwanej po zakończeniu stosowania produktu Fenablox.

Noworodki i niemowlęta

Ilość dostępnych danych dotyczących stosowania remifentanylu u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest ograniczona (patrz punkty 4.2.1.3 i 5.1).

Nadużywanie leku

Podobnie jak inne opioidy, remifentanyl może powodować uzależnienie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Remifentanyl nie jest metabolizowany przez cholinoesterazę osoczną, dlatego nie przewiduje się interakcji z lekami metabolizowanymi przez ten enzym.

Podobnie jak inne opioidy, remifentanyl podawany w infuzji sterowanej tradycyjnie lub metodą TCI pozwala na zmniejszenie dawki leków znieczulających wziewnych lub dożylnych oraz benzodiazepin koniecznych do znieczulenia (patrz punkt 4.2). Jeśli dawki stosowanych jednocześnie leków o działaniu hamującym na OUN nie zostaną zmniejszone, częstość działań niepożądanych wywołanych przez te leki może być większa.

Działanie produktu Fenablox na układ sercowo-naczyniowy (niedociśnienie tętnicze i bradykardia, patrz punkty 4.4 i 4.8) może być nasilone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki o działaniu kardiodepresyjnym, takie jak beta-adrenolityki i antagoniści wapnia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Fenablox można stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści uzasadniają możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy remifentanyl przenika do mleka kobiecego. Jednak ze względu na to, że analogi fentanylu przenikają do mleka kobiecego, a w mleku samicy szczura stwierdzono obecność pochodnych remifentanylu, kobietom karmiącym piersią należy zalecić przerwanie karmienia na 24 godziny po podaniu remifentanylu.

Poród

Brak wystarczających danych, aby zalecać stosowanie remifentanylu w czasie porodu i cięcia cesarskiego. Remifentanyln przenika przez barierę łożyska, a pochodne fentanylu mogą powodować depresję oddechową u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zastosowaniu remifentanylu pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent będzie mógł znów wykonywać te czynności. Zaleca się, aby pacjent nie wracał sam do domu po wypisaniu ze szpitala i aby unikał napojów alkoholowych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej notowane działania niepożądane związane z zastosowaniem remifentanylu są bezpośrednim skutkiem działania farmakologicznego leku jako agonisty receptora opioidowego μ . Te działania niepożądane ustępują w ciągu kilku minut po zaprzestaniu podawania lub zmniejszeniu szybkości podawania remifentanylu.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, włącznie z anafilaksją, u pacjentów otrzymujących remifentanyln w skojarzeniu z innymi lekami znieczulającymi
Zaburzenia psychiczne	
Częstość nieznana	Uzależnienie od leku
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Sztywność mięśni szkieletowych
Rzadko	Uspokojenie (w okresie wybudzania po znieczuleniu ogólnym)
Częstość nieznana	Drgawki
Zaburzenia serca	
Często	Bradykardia
Rzadko	Asystolia/zatrzymanie czynności serca, zazwyczaj poprzedzone bradykardią, u pacjentów otrzymujących remifentanyln w skojarzeniu z innymi lekami znieczulającymi
Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia naczyńiowe	
Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze
Często	Nadciśnienie w okresie pooperacyjnym
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	ostra niewydolność oddechowa, bezdech
Niezbyt często	Hipoksja
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, wymioty
Niezbyt często	Zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Dreszcze w okresie pooperacyjnym
Niezbyt często	Ból w okresie pooperacyjnym
Częstość nieznana	Tolerancja leku

Przerwanie leczenia

Niezbyt często po nagłym przerwaniu podawania remifentanylu, zwłaszcza jeśli stosowany był dłużej niż 3 dni, notowano tachykardię, nadciśnienie tętnicze i pobudzenie (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnie działających analgetyków opioidowych, przedawkowanie objawia się nasileniem działania farmakologicznego remifentanylu. Ze względu na bardzo krótki czas działania produktu Fenablox, ryzyko związane z przedawkowaniem występuje tylko bezpośrednio po podaniu leku. Reakcja na odstawienie leku jest szybka, a powrót do stanu wyjściowego następuje w ciągu 10 minut.

W razie przedawkowania lub podejrzenia przedawkowania należy podjąć następujące kroki: przerwać podawanie produktu Fenablox, utrzymywać drożność dróg oddechowych, wdrożyć wentylację wspomaganą lub kontrolowaną z tlenem i utrzymywać prawidłową czynność układu sercowo-naczyniowego. Jeśli zahamowanie ośrodka oddechowego jest związane ze sztywnością mięśni, może być konieczne podanie leku blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w celu ułatwienia oddechu wspomaganego lub kontrolowanego. W leczeniu niedociśnienia tętniczego można zastosować płyny dożylnie, leki wazopresyjne i inne metody leczenia wspomagającego.

W leczeniu ciężkiego zahamowania ośrodka oddechowego i sztywności mięśniowej, jako swoistą odtrutkę można podać dożylnie antagonistę receptora opioidowego, np. nalokson. Jest mało prawdopodobne, aby czas trwania depresji oddechowej po przedawkowaniu produktu Fenablox był dłuższy niż czas działania antagonisty opioidowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do znieczulenia ogólnego, opioidy; kod ATC: N01AH06

Remifentanyl jest wybiórczym agonistą receptora opioidowego μ , charakteryzującym się szybkim początkiem działania i bardzo krótkim czasem jego trwania. Działanie remifentanylu na receptor μ jest odwracalne pod wpływem antagonistów opioidowych, takich jak nalokson.

W oznaczeniach histaminy u pacjentów i zdrowych ochotników nie wykazano zwiększenia stężenia histaminy po podaniu remifentanylu w szybkim wstrzyknięciu w dawkach do 30 mikrogramów/kg mc.

Noworodki i niemowlęta (w wieku poniżej 1 roku)

W randomizowanym (grupy remifentanyl: halotan w stosunku 2:1), otwartym, wieloośrodkowym badaniu w grupach równoległych z udziałem 60 niemowląt i noworodków (w wieku ≤ 8 tygodni, średnio 5,5 tygodnia), w stanie klinicznym I lub II wg klasyfikacji ASA, które poddawane były operacji nacięcia mięśnia odźwiernika, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania remifentanylu (początkowo 0,4 mikrograma/kg mc./min w ciągłej infuzji plus dodatkowe dawki lub zmiana szybkości podawania infuzji, w razie konieczności) z halotanem (0,4% z możliwością zwiększenia w razie konieczności). Podtrzymanie znieczulenia uzyskiwano podając dodatkowo mieszaninę 70% podtlenku azotu (N_2O) z 30% tlenu. Czas ustępowania znieczulenia wywołanego podaniem remifentanylu był korzystniejszy niż po zastosowaniu halotanu, ale różnica nie była znacząca statystycznie.

Zastosowanie znieczulenia ogólnego całkowicie dożylnego (TIVA) u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 16 lat

W trzech randomizowanych, otwartych badaniach porównywano znieczulenie całkowicie dożylne z użyciem remifentanylu zastosowane w chirurgii dziecięcej ze znieczuleniem wziewnym. Wyniki podsumowuje poniższa tabela.

Rodzaj zabiegu	Wiek (lata), (N)	Warunki badania (podtrzymanie znieczulenia)	Ekstubacja (min) (średnia (OS))
Zabieg w obrębie dolnej części jamy brzusznej/zabieg urologiczny	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 – 10 mg/kg mc./h) + remifentanyl (0,125 – 1,0 mikrograma/kg mc./min)	11,8 (4,2)
		Znieczulenie wziewne: sewofluran (1,0 – 1,5 MAC) i remifentanyl (0,125 – 1,0 mikrograma/kg mc./min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
Zabieg laryngologiczny	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg mc./h) + remifentanyl (0,5 mikrograma/kg mc./min)	11 (3,7)
		Znieczulenie wziewne: mieszanina desfluranu (1.3 MAC) i N ₂ O	9,4 (2,9) Nieistotny
Chirurgia ogólna lub laryngologiczna	2-12 (153)	TIVA: remifentanyl (0,2 – 0,5 mikrograma/kg mc./min) + propofol (100 – 200 mikrogramów/kg mc./min)	Porównywalny czas ekstubacji (na podstawie ograniczonych danych)
		Znieczulenie wziewne: mieszanina sewofluranu (1 – 1,5 MAC) i N ₂ O	

W badaniu, w którym porównywano remifentanyl/propofol i remifentanyl/sewofluran podczas zabiegu urologicznego lub w obrębie dolnej części jamy brzusznej, niedociśnienie tętnicze występowało znacząco częściej w grupie znieczulanej remifentanylem z sewofluranem, zaś bradykardię obserwowano znacząco częściej po zastosowaniu remifentanylu z propofolem. W badaniu, w którym porównywano remifentanyl/propofol i desfluran/podtlenkiem azotu chirurgii laryngologicznej, obserwowano istotne przyspieszenie czynności serca u pacjentów znieczulanych desfluranem z podtlenkiem azotu w porównaniu z grupą otrzymującą remifentanyl z propofolem i w porównaniu z wartościami początkowymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Eliminacja

Po podaniu zalecanych dawek remifentanylu efektywny okres półtrwania wynosi od 3 do 10 minut. Średni klirens u młodych, zdrowych osób dorosłych wynosi 40 ml/min/kg mc., objętość dystrybucji kompartmentu centralnego 100 ml/kg mc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 350 ml/kg.

Wchłanianie

Stężenia remifentanylu we krwi są proporcjonalne do podanej dawki w całym przedziale dawek zalecanych. Zwiększenie szybkości infuzji o 0,1 mikrograma/kg mc./min powoduje zwiększenie stężenia remifentanylu o 2,5 nanograma/ml. Remifentanyl wiąże się z białkami osocza w około 70%.

Metabolizm

Remifentanyl jest opioidem metabolizowanym przez nieswoiste esterazy krwi i tkanek. W wyniku metabolizmu powstaje kwas karboksylowy, którego siłą działania stanowi 1/4600 siły działania remifentanylu. Badania u ludzi wskazują, że związek macierzysty odpowiada za całość działania farmakologicznego remifentanylu. Aktywność metabolitu nie ma żadnego znaczenia klinicznego. Okres półtrwania metabolitu u zdrowych osób dorosłych wynosi 2 godziny. Po upływie około 7 do 10 godzin około 95% remifentanylu u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wydalane jest w moczu w postaci metabolitu (kwasu karboksylowego).

Remifentanyl nie jest substratem dla cholinioesterazy osoczowej.

Przenikanie przez łożysko i do mleka matki

Badania przenikania leku przez łożysko przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały, że młode narażone są na działanie remifentanylu i (lub) jego metabolitów w trakcie wzrostu i rozwoju.

U karmiących samic szczura stwierdzono przenikanie do mleka zarówno remifentanylu, jak i jego metabolitów. W badaniach klinicznych u ludzi stężenie remifentanylu we krwi płodu stanowiło około 50% stężenia we krwi matki. Współczynnik tętniczko-żylny stężenia remifentanylu u płodu wynosił około 30%, sugerując metabolizm remifentanylu u noworodka.

Kardioanestezja

Klirens remifentanylu zmniejsza się o około 20% podczas zabiegów przeprowadzanych w hipotermii (28°C) i krążeniu pozaustrojowym. Obniżenie temperatury ciała zmniejsza klirens w fazie eliminacji o 3% na każdy 1°C.

Zaburzenia czynności nerek

Szybkie ustępowanie sedacji i analgezji wywołanej podaniem remifentanylu nie zależy od czynności nerek.

Farmakokinetyka remifentanylu nie zmienia się znacząco u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu nasilenia, nawet po stosowaniu leku przez 3 doby na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Klirens metabolitu karboksylowego zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U niektórych spośród przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej pacjentów z umiarkowanie ciężkimi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, stężenie metabolitu karboksylowego może przekraczać 250 razy stężenie remifentanylu w stanie stacjonarnym. Dane kliniczne wykazują, że kumulacja metabolitu karboksylowego nie powoduje klinicznie istotnych objawów działania na receptor opioidowy μ u tych pacjentów nawet po podawaniu remifentanylu w infuzji przez ponad 3 doby. [Dotychczas brak danych dotyczących bezpieczeństwa i profilu farmakokinetycznego metabolitów po ciągłej infuzji remifentanylu trwającej dłużej niż 3 doby.](#)

Nie ma dowodów świadczących o usuwaniu remifentanylu podczas dializoterapii.

Stężenie metabolitu karboksylowego zmniejsza się podczas hemodializy o co najmniej 30%.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka remifentanylu nie zmienia się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, oczekujących na przeszczep wątroby lub w fazie bezwątrobowej operacji przeszczepienia wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą być nieco bardziej wrażliwi na hamowanie ośrodka oddechowego przez remifentanyl. Stan tych pacjentów należy starannie monitorować, stopniowo zwiększając dawkę remifentanylu w zależności od indywidualnego zapotrzebowania chorego.

Dzieci i młodzież

Średni klirens i objętość dystrybucji remifentanylu w stanie stacjonarnym są zwiększone u młodszych dzieci i od 17. roku życia zmniejszają się do wartości stwierdzanych u młodych, zdrowych osób dorosłych. Okres półtrwania remifentanylu w fazie eliminacji u noworodków nie różni się istotnie od wartości stwierdzanej u młodych, zdrowych dorosłych. Zmiany działania przeciwbólowego po zmianie szybkości infuzji remifentanylu powinny zachodzić szybko i w stopniu zbliżonym do obserwowanego u młodych, zdrowych osób dorosłych. Farmakokinetyka metabolitu karboksylowego u dzieci w wieku od 2 do 17 lat jest podobna do obserwowanej u młodych, zdrowych osób dorosłych (po uwzględnieniu różnic w masie ciała).

Osoby w podeszłym wieku

Klirens remifentanylu jest nieznacznie zmniejszony u osób w podeszłym wieku (>65 lat) w porównaniu z pacjentami młodymi. Działanie farmakodynamiczne remifentanylu zwiększa się z wiekiem.

U osób w podeszłym wieku wartość EC_{50} remifentanylu dla tworzenia fal delta w EEG jest o 50% mniejsza niż u młodych pacjentów, dlatego u osób w podeszłym wieku dawkę początkową

remifentanylu należy zmniejszyć o 50%, a następnie stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Remifentanyl, jak inne opioidy, wywoływał wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (ang. action potential duration, APD) w izolowanych włóknach Purkiniego psów. Nie obserwowano tego działania przy stężeniu 0,1 μM (38 ng/ml), ale obserwowano przy stężeniu wynoszącym 1 μM (377 ng/ml), zaś o znaczeniu statystycznym przy stężeniu 10 μM (3770 ng/ml). Stężenia te są, odpowiednio, 12-krotnie i 119-krotnie większe niż najbardziej prawdopodobne największe stężenie (lub odpowiednio 3- i 36-krotnie większe niż najbardziej prawdopodobne największe stężenie we krwi) po podaniu maksymalnej zalecanej dawki.

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Przewidywane objawy zatrucia wynikające z działania na receptor opioidowy μ obserwowano u niewentylowanych myszy, szczurów i psów po podaniu dużych dawek remifentanylu w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym. W tych badaniach najbardziej wrażliwy gatunek (samce szczura) przeżywał po podaniu dawki 5 mg/kg mc. Śródczaszkowe krwawienia u psów, spowodowane niedotlenieniem, ustępowały w ciągu 14 dni po zakończeniu podawania remifentanylu.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Pojedyncze wstrzyknięcia remifentanylu powodowały u niewentylowanych szczurów i psów zahamowanie ośrodka oddechowego we wszystkich grupach dawkowania, a u psów występowały odwracalne mikrowylewy w mózgu. Późniejsze badania wykazały, że mikrowylewy były wynikiem hipoksji i nie są swoiste dla remifentanylu. Mikrowylewów w mózgu nie obserwowano w badaniach z zastosowaniem remifentanylu w infuzji u niewentylowanych szczurów i psów, gdyż w badaniach tych podawano dawki, które nie powodują istotnego zahamowania ośrodka oddechowego. Na podstawie badań nieklinicznych można stwierdzić, że również u ludzi zahamowanie ośrodka oddechowego i związane z tym następstwa są potencjalnie ciężkimi działaniami niepożądanymi.

Dooponowe podanie psom roztworu glicyny (bez remifentanylu) spowodowało pobudzenie, ból oraz zaburzenia czynności i brak koordynacji tylnych kończyn. Zjawiska te uważa się za wynik działania glicyny. Ze względu na lepsze właściwości buforujące krwi, szybsze rozcieńczenie i małe stężenie glicyny w produkcie Fenablox, obserwacja ta nie ma znaczenia klinicznego dla dożylnego stosowania produktu Fenablox.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję

Wykazano, że remifentanyl zmniejsza płodność samców szczurów, jeśli podawany jest codziennie przez co najmniej 70 dni. Działanie to obserwowano po podaniu każdej z badanych dawek. Płodność samic szczurów nie zmieniała się. Nie obserwowano działania teratogennego remifentanylu. Podawanie remifentanylu szczurom w późnym okresie ciąży i w okresie karmienia nie wpływało znacząco na przeżycie, rozwój i zdolność reprodukcji pokolenia F1.

Genotoksyczność

Remifentanyl nie wykazywał działania genotoksycznego w serii badań *in vitro* i *in vivo*, z wyjątkiem dodatniego wyniku uzyskanego w teście *in vitro* z komórkami chłoniaka mysiego tk po aktywacji metabolicznej. Ponieważ wyników uzyskanych w teście z komórkami chłoniaka mysiego nie potwierdzono w późniejszych badaniach *in vitro* i *in vivo*, uznano, że leczenie remifentanylem nie stwarza ryzyka działania genotoksycznego u ludzi.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono na zwierzętach długotrwałych badań rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu Fenablox z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Fenablox można mieszać wyłącznie z zaleconymi roztworami do infuzji (patrz punkt 6.6).

Produktu Fenablox nie należy mieszać z mleczanowym roztworem Ringera do wstrzykiwań lub mleczanowym roztworem Ringera z 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań.

Produktu Fenablox nie należy mieszać z propofolem w tym samym roztworze dożylnym.

Nie zaleca się podawania produktu Fenablox do tej samej linii dożylnej, co krew (surowica, osocze), gdyż nieswoiste esterazy obecne w preparatach krwiopochodnych mogą powodować hydrolizę remifentanylu do nieczynnego metabolitu.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań lub infuzji:

1 mg: 18 miesięcy

2 mg: 2 lata

5 mg: 2 lata

Roztwór po odtworzeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu po odtworzeniu przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że przygotowywano go w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Roztwór po rozcieńczeniu

Wszystkie mieszaniny produktu Fenablox z płynami infuzyjnymi należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Wszystkie pozostałości rozcieńczonego roztworu należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i (lub) rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenową nakładką, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań

1 mg: 1, 5 fiołek (poj. 4 ml) z proszkiem

2 mg: 1, 5 fiołek (poj. 4 ml) z proszkiem

5 mg: 1, 5 fiołek (poj. 13 ml) z proszkiem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Fenablox należy przygotować do podania dożylnego przez dodanie, odpowiednio 1, 2 lub 5 ml rozpuszczalnika w celu uzyskania roztworu remifentanylu o stężeniu 1 mg/ml. Roztwór po odtworzeniu jest przejrzysty, bezbarwny i praktycznie nie zawiera cząstek.

Odtworzony roztwór należy obejrzeć (jeśli pozwala na to pojemnik), oceniając przejrzystość, zmiany zabarwienia lub uszkodzenie pojemnika. W razie zauważenia takich zmian, cały roztwór należy wyrzucić. Roztwór po odtworzeniu jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

Fenablox można podawać w infuzji sterowanej ręcznie tylko po uprzednim rozcieńczeniu do stężenia 20 do 250 mikrogramów/ml. Zalecane rozcieńczenie dla dorosłych wynosi 50 mikrogramów/ml, a dla dzieci w wieku ≥ 1 roku od 20 do 25 mikrogramów/ml.

Fenablox można podawać w trybie TCI tylko po uprzednim rozcieńczeniu (zalecane stężenie dla TCI wynosi 20 do 50 mikrogramów/ml).

Rozcieńczenie zależy od możliwości technicznych urządzenia infuzyjnego i przewidywanego zapotrzebowania pacjenta.

Do rozcieńczenia należy użyć jednego z wymienionych dożylnych płynów infuzyjnych:

- jałowa woda do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- 0,45% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań

Po rozcieńczeniu uzyskany roztwór należy obejrzeć, czy jest przejrzysty, bezbarwny i czy nie zawiera widocznych cząstek, a pojemnik nie jest uszkodzony. W razie zauważenia takich zmian, cały roztwór należy wyrzucić.

Wykazano zgodność produktu Fenablox z wymienionymi płynami infuzyjnymi, podawanymi przez wspólny cewnik dożylny:

- roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań
- roztwór Ringera z mleczanami i 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań.

Wykazano, że Fenablox można podawać przez wspólny cewnik dożylny z propofolem.

Poniższe tabele (6-11) przedstawiają zalecenia dotyczące szybkości infuzji produktu Fenablox sterowanej ręcznie:

Tabela 6: Fenablox - szybkość infuzji (ml/kg mc./godzinę)

Szybkość podawania leku (mikrogramy/kg mc./min)	Szybkość infuzji (ml/kg mc./godzinę) dla następujących stężeń roztworów:			
	20 mikrogramów/ml 1 mg/50 ml	25 mikrogramów/ml 1 mg/40 ml	50 mikrogramów/ml 1 mg/20 ml	250 mikrogramów/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Niezalecane
0,025	0,075	0,06	0,03	Niezalecane
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018

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

Tabela 7: Fenablox - szybkość infuzji (ml/godzinę) dla roztworu o stężeniu 20 mikrogramów/ml

Szybkość infuzji (mikrogramy/kg mc. /min)	Masa ciała pacjenta (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	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

Tabela 8: Fenablox - szybkość infuzji (ml/godzinę) dla roztworu o stężeniu 25 mikrogramów/ml

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

Tabela 9: Fenablox - szybkość infuzji (ml/godzinę) dla roztworu o stężeniu 50 mikrogramów/ml

Szybkość infuzji (mikrogramy/kg mc./min)	Masa ciała pacjenta (kg)								
	30	40	50	60	70	80	90	100	
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0	
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0	
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0	
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0	
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0	
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0	
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0	
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0	
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0	
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0	
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0	

1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Tabela 10: Fenablox - szybkość infuzji (ml/godzinę) dla roztworu o stężeniu 250 mikrogramów/ml

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

W tabeli 11 zamieszczono równoważne stężenia remifentanylu we krwi w stanie stacjonarym uzyskiwane przy zastosowaniu infuzji TCI wobec infuzji sterowanej ręcznie podawanej z różną szybkością:

Tabela 11: Stężenia remifentanylu we krwi w stanie stacjonarym (w nanogramach/ml), oszacowane za pomocą modelu farmakokinetycznego Minto (1997) dla 40-letniego mężczyzny (wysokości 170 cm, z masą ciała 70 kg) w zależności od szybkości infuzji sterowanej ręcznie (mikrogramy/kg/min).

Szybkość infuzji produktu Fenablox (mikrogramy/kg mc./min)	Stężenie remifentanylu we krwi (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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fenablox 1 mg	Pozwolenie nr 18186
Fenablox 2 mg	Pozwolenie nr 18187
Fenablox 5 mg	Pozwolenie nr 18188

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2.05.2011 r.

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