

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dormiden 1 mg Κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση.

Dormiden 2 mg Κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση.

Dormiden 5 mg Κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

DORMIDEN 1 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg remifentanil βάση (ως hydrochloride).

DORMIDEN 2 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg remifentanil βάση (ως hydrochloride).

DORMIDEN 5 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg remifentanil βάση (ως hydrochloride).

Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 1 mg/ml, εάν παρασκευαστεί όπως προτείνεται (βλέπε παράγραφο 6.6).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για παρασκευή πυκνού διαλύματος για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση.

Στείρα, μη πυρετογόνος, χωρίς συντηρητικά, λευκή έως υπόλευκη, λυόφιλη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dormiden ενδείκνυται ως αναλγητικός παράγοντας για χρήση κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και/ή της διατήρησης της γενικής αναισθησίας.

Το Dormiden ενδείκνυται για την παροχή αναλγησίας σε ασθενείς με μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Dormiden θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε χώρο πλήρως εξοπλισμένο για την παρακολούθηση και την υποστήριξη της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας και από άτομα εξειδικευμένα και εκπαιδευμένα στη χρήση αναισθητικών φαρμάκων και την αναγνώριση και αντιμετώπιση των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών των ισχυρών οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής και καρδιο αγγειακής αναζωογόνησης.

Η εκπαίδευση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τη διασώληνωση και τη διατήρηση της ικανότητας των αεροφόρων οδών και τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση του Dormiden πρέπει να γίνεται με διαβαθμισμένη συσκευή έγχυσης σε ένα ταχείας ροής ενδοφλέβιο καθετήρα ή με ειδική συσκευή έγχυσης. Ο καθετήρας έγχυσης πρέπει να συνδέεται απ' ευθείας ή κοντά στο φλεβικό καθετήρα για να ελαχιστοποιηθεί ο δυνητικά νεκρός χώρος (βλέπε παράγραφο 6.6 για πρόσθετες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων πινάκων με παραδείγματα των ρυθμών έγχυσης ανάλογα με το σωματικό βάρος για να ρυθμιστεί το Dormiden ανάλογα με τις ανάγκες αναισθησίας του ασθενή).

Το Dormiden μπορεί επίσης να χορηγηθεί με έγχυση προκαθορισμένου στόχου [(target –controlled infusion (TCI)] με μία εγκεκριμένη συσκευή έγχυσης που ενσωματώνει το φαρμακοκινητικό μοντέλο Minto με συμμεταβλητές για την ηλικία και την καθαρή μάζα σώματος (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Χρειάζεται προσοχή ώστε να αποφευχθεί απόφραξη ή αποσύνδεση των καθετήρων έγχυσης και να καθορίζονται καλά οι γραμμές ώστε να απομακρύνονται τα υπολείμματα του Dormiden μετά τη χρήση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Dormiden χρησιμοποιείται μόνο ενδοφλέβια και δεν πρέπει να χορηγείται με επισκληρίδια ή ενδοραχιαία ένεση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αραιώση

Το Dormiden μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω μετά την ανασύσταση (βλέπε παράγραφο 6.3 και 6.6 για συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου / αραιωμένου προϊόντος και τους προτεινόμενους διαλύτες).

Για συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση το Dormiden μπορεί να αραιωθεί σε συγκεντρώσεις 20 έως 250 µg/ml (50 µg/ml είναι η συνιστώμενη αραιώση για ενήλικες και 20 έως 25 µg/ml για παιδιά ηλικίας ενός έτους και άνω).

Για TCI η συνιστώμενη αραιώση του Dormiden είναι 20 έως 50 mg/ml.

4.2.1 Γενική αναισθησία

Η δοσολογία του Dormiden πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την απόκριση του ασθενούς.

4.2.1.1 Ενήλικες

Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση

Ο επόμενος πίνακας συνοψίζει την αρχική δόση ένεσης, το ρυθμό έγχυσης και το δοσολογικό σχήμα.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

ΕΝΔΕΙΞΗ	ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΝΕΣΗ (µg/kg)	ΣΥΝΕΧΗΣ ΣΤΑΓΔΗΝ ΕΓΧΥΣΗ (µg/kg/min)	
		Αρχική δόση	Σχήμα
Εισαγωγή της αναισθησίας	1		
	Χορηγείται για διάστημα όχι μικρότερο των 30 δευτερολέπτων	0,5 - 1	-
Διατήρηση της αναισθησίας σε ασθενείς των οποίων			

υποστηρίζεται η αναπνοή. Υποξείδιο Αζώτου (66%) Ισοφλουράνιο (Αρχική δόση 0,5 MAC) Προποφόλη (Αρχική δόση 100 µg/kg/min)	0,5 - 1 0,5 - 1 0,5 - 1	0,4 0,25 0,25	0,1 - 2 0,05 - 2 0,05 - 2
---	-------------------------------	---------------------	---------------------------------

Όταν το Dormiden χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση θα πρέπει να χορηγείται σε χρόνο ίσο ή μεγαλύτερο των 30 δευτερολέπτων.

Με τις παραπάνω συνιστώμενες δόσεις, το remifentanyl μειώνει σημαντικά την ποσότητα του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για τη διατήρηση της αναισθησίας. Επομένως το ισοφλουράνιο και η προποφόλη πρέπει να χορηγούνται στις παραπάνω συνιστώμενες δόσεις ώστε να αποφεύγεται αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία (βλέπε σύγχρονη χορήγηση φαρμάκων).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για να στοιχειοθετήσουν δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων υπνωτικών εκτός αυτών που αναφέρονται στον πίνακα με remifentanyl.

Εισαγωγή αναισθησίας: Το Dormiden θα πρέπει να χορηγείται με την συνιστώμενη δόση ενός υπνωτικού παράγοντα, όπως προποφόλη, θειοπεντάλη ή ισοφλουράνιο για την εισαγωγή αναισθησίας. Το Dormiden είναι δυνατόν να χορηγηθεί με έγχυση σε δόση 0.5-1 µg/kg/min με ή χωρίς αρχική βραδεία ενδοφλέβια ένεση 1 µg/kg χορηγουμένου για διάστημα όχι μικρότερο από 30 δευτερόλεπτα. Αν η ενδοτραχειακή διασωλήνωση γίνει μετά χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 8-10 λεπτά μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης Dormiden, τότε η εφ'άπαξ (bolus) ένεση δεν είναι απαραίτητη.

Διατήρηση της αναισθησίας σε ασθενείς με υποστηριζόμενη αναπνοή: Μετά από ενδοτραχειακή διασωλήνωση, ο ρυθμός έγχυσης του Dormiden πρέπει να μειώνεται, σύμφωνα με την τεχνική της αναισθησίας, όπως ενδείκνυται στον παραπάνω πίνακα. Λόγω της ταχείας έναρξης και μικρής διάρκειας δράσης του Dormiden, το σχήμα χορήγησης κατά την διάρκεια της αναισθησίας μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω με ποσοστά αύξησης 25% - 100 % ή προς τα κάτω με ποσοστά μείωσης 25 % - 50 %, κάθε 2-5 λεπτά ώστε να φθάσει την επιθυμητή στάθμη ανταπόκρισης του μ-οπιοειδούς. Για ανταπόκριση σε ελαφρά αναισθησία, είναι δυνατόν να χορηγηθούν συμπληρωματικά βραδέως εφ'άπαξ (bolus) ενέσεις κάθε 2-5 λεπτά.

Ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή με διασφαλισμένο αεραγωγό (π.χ αναισθησία με λαρυγγική μάσκα): Σε ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή με διασφαλισμένο αεραγωγό είναι δυνατό να συμβεί αναπνευστική καταστολή. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για να προσαρμοστεί η δόση στις ανάγκες του ασθενή και πιθανό να απαιτηθεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ο συνιστώμενος ρυθμός έναρξης συμπληρωματικής αναλγησίας σε ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή είναι 0.04 µg/kg/min με ρύθμιση για να επιτευχθεί αποτέλεσμα. Έχει μελετηθεί διακύμανση του ρυθμού έγχυσης από 0.025 έως 0.1 µg/kg/min

Εφ'άπαξ ενδοφλέβια ένεση (bolus) δεν συνιστάται σε ασθενείς υπό αναισθησία με αυτόματη αναπνοή.

Το Dormiden δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως αναλγητικό σε διαδικασίες όπου οι ασθενείς διατηρούν τις αισθήσεις τους ή δεν λαμβάνουν κάποια υποστήριξη των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Σύγχρονη χορήγηση φαρμάκων: Το remifentanyl μειώνει την ποσότητα ή τις δόσεις των εισπνεόμενων αναισθητικών, υπνωτικών και βενζοδιαζεπινών που απαιτούνται για την αναισθησία (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι δόσεις των παρακάτω φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία: ισοφλουράνιο, θειοπεντόνη, προποφόλη και τεμαζεπάμη έχουν μειωθεί μέχρι και 75% όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το remifentanil.

Οδηγίες για διακοπή/συνέχιση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο: Λόγω της πολύ γρήγορης παρέλευσης του Dormiden, 5-10 λεπτά μετά από τη διακοπή χορήγησης δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση οπιοειδούς. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις και αναμένεται μετεγχειρητικός πόνος, θα πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά πριν τη διακοπή του Dormiden. Πρέπει να αφήνεται επαρκής χρόνος, ώστε το μακρύτερης δράσης αναλγητικό να φθάσει το μέγιστο του αποτελέσματος. Η επιλογή του αναλγητικού θα πρέπει να είναι κατάλληλη ως προς το είδος της χειρουργικής επέμβασης του ασθενούς και το επίπεδο της μετεγχειρητικής φροντίδας.

Στην περίπτωση που πριν το τέλος της επέμβασης δεν έχει εγκατασταθεί μακρότερης δράσης αναλγησία το Dormiden μπορεί να χρειαστεί να συνεχιστεί κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, μέχρις ότου η μακράς διάρκειας αναλγησία φθάσει στο μέγιστο της δράσης της.

Οδηγίες για την χορήγηση σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας δίδονται στην παράγραφο 4.2.3.

Σε ασθενείς με αυτόματη αναπνοή, ο ρυθμός έγχυσης του Dormiden πρέπει αρχικά να μειώνεται στο 0,1 μg/kg/min. Ακολούθως, μπορεί να αυξάνεται ή να μειώνεται όχι περισσότερο από 0,025 μg/kg/min κάθε πέντε λεπτά, για να εξισορροπείται το επίπεδο της αναλγησίας και του αναπνευστικού ρυθμού του ασθενή. Το Dormiden πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν υπάρχει πλήρως εξοπλισμένο χειρουργείο για την παρακολούθηση και υποστήριξη της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας, κάτω από την επίβλεψη ατόμων ειδικά εκπαιδευμένων στη διαπίστωση και αντιμετώπιση των αναπνευστικών αντιδράσεων των ισχυρών οπιοειδών.

Η χρήση ενδοφλέβιας (bolus) ένεσης Dormiden για θεραπεία του πόνου κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν αυτόματη αναπνοή.

Χορήγηση με έγχυση προκαθορισμένου στόχου (TCI)

Επαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας σε διασωληνωμένους ασθενείς: Η χορήγηση Dormiden με TCI θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα ενδοφλέβιο ή εισπνεόμενο υπνωτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και της διατήρησης της αναισθησίας σε διασωληνωμένους ενήλικες ασθενείς (βλέπε Πίνακα στη παράγραφο 4.2.1.1). Σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, επαρκής αναλγησία για την εισαγωγή στην αναισθησία και χειρουργική επέμβαση είναι δυνατόν γενικά να επιτευχθεί με συγκεντρώσεις στόχο του remifentanil στο αίμα που κυμαίνονται από 3 έως 8 ng/ml. Η χορήγηση του Dormiden πρέπει να ρυθμισθεί ανάλογα με την απόκριση κάθε ασθενή. Για ιδιαίτερα απαιτητικές χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να απαιτούνται συγκεντρώσεις στόχος στο αίμα μέχρι 15 ng/ml.

Στις παραπάνω προτεινόμενες δόσεις το remifentanil μειώνει σημαντικά την ποσότητα του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Επομένως το ισοφλουράνιο και η προποφόλη πρέπει να χορηγούνται όπως προτείνεται παραπάνω για να αποφεύγεται αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία (βλέπε Πίνακα και Σύγχρονη χορήγηση φαρμάκων στην παράγραφο 4.2.1.1).

Για πληροφορίες ως προς τις συγκεντρώσεις remifentanil στο αίμα που επιτεύχθηκαν με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση βλέπε Πίνακα 6.

Επειδή δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, η χορήγηση του Dormiden με TCI σε αναισθησία με αυτόματη αναπνοή δεν συνιστάται.

Οδηγίες για τη διακοπή/συνέχιση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο: Στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης όταν η έγχυση TCI διακόπτεται, ή η συγκέντρωση στόχος μειώνεται, η αυτόματη αναπνοή είναι πιθανό να επιστρέφει σε υπολογισμένες συγκεντρώσεις remifentanil στη

περιοχή του 1 έως 2 ng/ml. Όπως με τη συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση, η μετεγχειρητική αναλγησία θα πρέπει να εγκαθίσταται πριν από το τέλος της επέμβασης, με μεγαλύτερης διάρκειας αναλγητικά (βλέπε Οδηγίες για τη διακοπή στο κεφάλαιο Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση στην παράγραφο 4.2.1.1.).

Καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία η χορήγηση του Dormiden με TCI στην αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής αναλγησίας δεν συνιστάται.

4.2.1.2 Παιδιά (ηλικίας 1 έως 12 ετών)

Η συγχορήγηση του Dormiden με παράγοντες εισαγωγής στην αναισθησία δεν έχει μελετηθεί. Η χορήγηση Dormiden με TCI δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς και επομένως η χορήγηση του Dormiden με TCI, δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ακόλουθες δόσεις Dormiden προτείνονται για την διατήρηση αναισθησίας.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ (ηλικίας 1 έως 12 ετών)

*ΑΛΛΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΕΦ' ΑΠΑΞ ΧΟΡΗΓΗΣΗ (μg/kg)	ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ (μg/kg/min)	
		Αρχικός ρυθμός	Τυπικός ρυθμός συντήρησης
Αλοθάνιο (αρχική δόση 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 έως 1.3
Σεβοφλουράνιο (αρχική δόση 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 έως 0.9
Ισοφλουράνιο (αρχική δόση 0.5 MAC)	1	0.25	0.06 έως 0.9

*συγχορήγηση με πρωτοξειδίο του αζώτου/οξυγόνου σε αναλογία 2:1

Προκειμένου για εφ' άπαξ ένεση το Dormiden θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα **όχι μικρότερο των 30 δευτερολέπτων**. Η χειρουργική επέμβαση δεν πρέπει να αρχίζει πριν από την παρέλευση τουλάχιστον 5 λεπτών από την έναρξη της έγχυσης εφόσον δεν έχει προηγηθεί δόση εφόδου. Για αποκλειστική χορήγηση πρωτοξειδίου του αζώτου (70%) με Dormiden ο τυπικός ρυθμός διατήρησης πρέπει να είναι μεταξύ 0.4-3 μg/kg/min και παρότι δεν έχει μελετηθεί ειδικά, στοιχεία από ενήλικες υποδεικνύουν ότι η κατάλληλη αρχική δόση είναι 0.4 μg/kg/min. Τα παιδιά πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση οφείλει να προσαρμόζεται ανάλογα με το βάθος της αναισθησίας που απαιτείται για την συγκεκριμένη επέμβαση.

Ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων: Στις συνιστώμενες δόσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως, το remifentanil μειώνει δραστικά την ποσότητα του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Συνεπώς, το ισοφλουράνιο, το αλοθάνιο και το σεβοφλουράνιο θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του πίνακα, προκειμένου να αποφευχθεί αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για να στοιχειοθετήσουν δοσολογικές συστάσεις σχετικά με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων υπνωτικών εκτός αυτών που αναφέρονται στον πίνακα με remifentanil (βλέπε παράγραφο 4.2.1.1 Ενήλικες – Σύγχρονη χορήγηση φαρμάκων).

Οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών κατά τη διάρκεια της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου

Εφαρμογή προληπτικής χορήγησης αναλγησίας πριν τη διακοπή του Dormiden: Λόγω της πολύ γρήγορης αποδρομής της δράσης του Dormiden δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση μέσα σε 5 έως 10 λεπτά μετά τη διακοπή του. Για εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση όπου αναμένεται μετεγχειρητικός πόνος, πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά πριν από τη διακοπή του Dormiden. Πρέπει να παρέχεται επαρκές χρονικό διάστημα μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη δράση του μακρύτερης διάρκειας δράσης αναλγητικού. Η επιλογή του(ων) παράγοντος(ων), της δόσης και του χρόνου της χορήγησης θα πρέπει να γίνει εκ των προτέρων και ανά ασθενή, ώστε να

είναι κατάλληλα για τη χειρουργική επέμβαση που θα υποβληθεί η ασθενής και για το αναμενόμενο επίπεδο της μετεγχειρητικής φροντίδας (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.2.1.3 Νεογνά / Βρέφη (ηλικίας κάτω του έτους)

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του remifentanil σε νεογνά και βρέφη (κάτω του ενός έτους) είναι συγκρίσιμα με εκείνα των ενηλίκων μετά τη διόρθωση ως προς τις διαφορές στο σωματικό βάρος (τηρουμένων των αναλογιών του σωματικού βάρους). Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα ή χορήγηση του Dormiden δεν συνιστάται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

4.2.2 Αναισθησία για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση

ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ

ΕΝΔΕΙΞΗ	ΕΦ' ΑΠΑΞ ΧΟΡΗΓΗΣΗ (μg/kg)	ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ (μg/kg/min)	
		Αρχικός ρυθμός	Τυπικός ρυθμός συντήρησης
Διασωλήνωση	Δεν συνιστάται	1	-
Διατήρηση αναισθησίας			
³⁵ / ₁₇ Ισοφλουράνιο (αρχική δόση 0.4 MAC)	0.5 έως 1	1	0.003 έως 4
³⁵ / ₁₇ Προποφόλη (αρχική δόση 50 μg/kg/min)	0.5 έως 1	1	0.01 έως 4.3
Παράταση μετεγχειρητικής αναλγησίας πριν την αποδιασωλήνωση.	Δεν συνιστάται	1	0 έως 1

Φάση εισαγωγής αναισθησίας: Μετά την χορήγηση του υπνωτικού και την επίτευξη απώλειας συνείδησης, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης του Dormiden θα πρέπει να είναι 1 μg/kg/min. Δεν συνιστάται η εφ' άπαξ χορήγηση δόσεων Dormiden για την εισαγωγή στην αναισθησία στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση δεν θα πρέπει να επιχειρείται πριν από την παρέλευση τουλάχιστον 5 λεπτών από την έναρξη της έγχυσης.

Φάση διατήρησης αναισθησίας: Μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, ο ρυθμός έγχυσης του Dormiden εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του συγκεκριμένου ασθενούς. Ενδέχεται να απαιτηθούν συμπληρωματικά εφ' άπαξ δόσεις (bolus) χορηγούμενες βραδέως. Σε καρδιοπαθείς υψηλού κινδύνου, όπως οι ασθενείς με ελαττωμένη λειτουργικότητα των κοιλιών ή όσοι υπόκεινται σε εγχείρηση βαλβίδος, η μέγιστη εφ' άπαξ δόση θα πρέπει να περιορίζεται σε 0.5 μg/kg. Οι ίδιες δοσολογικές συστάσεις ισχύουν και για την υποθερμική καρδιοπνευμονική παράκαμψη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων: Στις συνιστώμενες δόσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως, το remifentanil μειώνει δραστικά την ποσότητα του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Συνεπώς, το ισοφλουράνιο και η προποφόλη θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του πίνακα, προκειμένου να αποφευχθεί αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για να στοιχειοθετήσουν δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων υπνωτικών εκτός αυτών που αναφέρονται στον πίνακα με remifentanil (βλέπε 4.2.1.1. Ενήλικες –Σύγχρονη χορήγηση φαρμάκων).

Οδηγίες για την μετεγχειρητική αντιμετώπιση ασθενών

Παράταση της μετεγχειρητικής αναλγησίας πριν την αποδιασωλήνωση: Είναι σκόπιμο η έγχυση του Dormiden να διατηρείται στον τελικό διεγχειρητικό ρυθμό κατά την διάρκεια της μεταφοράς των ασθενών στον χώρο μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Με την άφιξη των ασθενών σε αυτό το χώρο, το επίπεδο αναλγησίας και καταστολής του ασθενή πρέπει να ελέγχεται στενά και ο ρυθμός έγχυσης του Dormiden να τροποποιηθεί ώστε να ικανοποιεί τις ιδιαίτερες απαιτήσεις του κάθε ασθενή (βλέπε 4.2.3 για περισσότερες πληροφορίες στην αντιμετώπιση ασθενών σε μονάδες εντατικής θεραπείας).

Εφαρμογή προληπτικής χορήγησης αναλγησίας πριν τη διακοπή του Dormiden:

Λόγω της πολύ γρήγορης λήξης της δράσης του Dormiden δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση οπιοειδούς μέσα σε 5 έως 10 λεπτά μετά τη διακοπή. Πριν τη διακοπή του Dormiden θα πρέπει να χορηγείται προληπτικά αναλγησία και καταστολή στους ασθενείς, αρκετό χρόνο πριν, ώστε να επιτευχθούν οι θεραπευτικές δράσεις αυτών των παραγόντων. Συνιστάται επομένως η επιλογή του φαρμάκου, η δόση και ο χρόνος χορήγησης να γίνεται πριν από την αποσύνδεση του ασθενούς από τον αναπνευστήρα.

Οδηγίες για την διακοπή της χορήγησης: Λόγω της πολύ γρήγορης αποδρομής της δράσης του Dormiden έχουν αναφερθεί υπέρταση, ρίγος και άλγη σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς αμέσως μετά τη διακοπή του Dormiden (βλέπε παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών πρέπει να χορηγηθεί ικανοποιητική εναλλακτική αναλγησία, (όπως περιγράφεται ανωτέρω), πριν τη διακοπή έγχυσης του Dormiden. Ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να μειώνεται κατά 25% ανά διαστήματα τουλάχιστον 10 λεπτών μέχρι να διακοπεί.

Κατά την διάρκεια της αποσύνδεσης από τον αναπνευστήρα, ο ρυθμός έγχυσης του Dormiden δεν πρέπει να αυξάνεται. Αντίθετα, πρέπει να μειώνεται σταδιακά με συμπληρωματικές δόσεις άλλων αναλγητικών. Αιμοδυναμικές μεταβολές, όπως υπόταση και ταχυκαρδία, να αντιμετωπίζονται με άλλα φάρμακα, ανάλογα με τις ενδείξεις.

Όταν χορηγούνται άλλα οπιοειδή στα πλαίσια του σχήματος μετάβασης προς άλλη αναλγητική αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Το όφελος από την εξασφάλιση ικανοποιητικής μετεγχειρητικής αναλγησίας, πρέπει πάντοτε να αξιολογείται έναντι του πιθανού κινδύνου αναπνευστικής καταστολής, με αυτούς τους παράγοντες.

Χορήγηση με έγχυση προκαθορισμένου στόχου (TCI)

Επαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας: Η χορήγηση Dormiden με TCI θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα ενδοφλέβιο ή εισπνεόμενο υπνωτικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και της διατήρησης της αναισθησίας σε διασωληνωμένους ενήλικες ασθενείς (βλέπε Πίνακα στη παράγραφο 4.2.2). Σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, επαρκής αναλγησία για καρδιοχειρουργική επέμβαση γενικά επιτυγχάνεται στα υψηλότερα όρια των συγκεντρώσεων στόχου του remifentanil στο αίμα που χρησιμοποιούνται στις γενικές χειρουργικές επεμβάσεις. Σε κλινικές μελέτες, μετά την ρύθμιση της χορήγησης του remifentanil ανάλογα με την απόκριση του κάθε ασθενή, έχουν χρησιμοποιηθεί συγκεντρώσεις στο αίμα υψηλές μέχρι 20 ng/ml. Στις παραπάνω προτεινόμενες δόσεις το remifentanil μειώνει σημαντικά το ποσό του υπνωτικού φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση της αναισθησίας. Επομένως το ισοφλουράνιο και η προποφόλη θα πρέπει να χορηγούνται όπως προτείνεται παραπάνω για να αποφεύγεται αύξηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία (βλέπε Πίνακα και Σύγχρονη χορήγηση φαρμάκων στην παράγραφο 4.2.2).

Για πληροφορίες ως προς τις συγκεντρώσεις remifentanil στο αίμα που επιτεύχθηκαν με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση βλέπε Πίνακα 6.

Οδηγίες για τη διακοπή/συνέχιση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο: Στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης όταν η έγχυση TCI διακόπτεται ή η συγκέντρωση στόχος μειώνεται, η αυτόματη αναπνοή είναι πιθανό να επιστρέφει σε υπολογισμένες συγκεντρώσεις remifentanil στην

περιοχή του 1 έως 2 ng/ml. Όπως με τη συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση, η μετεγχειρητική αναλγησία πρέπει να εγκαθίσταται πριν από το τέλος της επέμβασης, με μεγαλύτερης διάρκειας αναλγητικά (βλέπε Οδηγίες για τη διακοπή στο κεφάλαιο Χορήγηση με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση στη παράγραφο 4.2.2).

Καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, η χορήγηση του Dormiden με TCI για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής αναλγησίας, δεν συνιστάται.

4.2.3 Χρήση στα πλαίσια εντατικής θεραπείας

Το Dormiden μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξασφάλιση αναλγησίας σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Κατασταλτικοί παράγοντες πρέπει να προστίθενται όπου χρειάζεται.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Dormiden σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας, έχει τεκμηριωθεί από καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για διάρκεια έως τρεις ημέρες (βλέπε παράγραφο 4.2.3.2 και παράγραφο 5.2). Επομένως η χρήση του Dormiden δεν ενδείκνυται για διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερης των 3 ημερών.

Η χρήση Dormiden με TCI δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας και επομένως η χορήγηση του Dormiden με TCI δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε ενήλικες συνιστάται το Dormiden να αρχίζει με ρυθμό έγχυσης 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) έως 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). Στην συνέχεια, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, κατά 0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) κάθε φορά, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο αναλγησίας. Κάθε αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται μετά παρέλευση τουλάχιστον 5 λεπτών από την προηγούμενη. Ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά και ο ρυθμός έγχυσης του Dormiden να τροποποιείται ανάλογα. Εάν ο ρυθμός έγχυσης φθάσει τα 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) και χρειάζεται καταστολή, συνιστάται να αρχίζει η χορήγηση του κατάλληλου κατασταλτικού (βλέπε παρακάτω). Η δόση του κατασταλτικού θα πρέπει να προσαρμόζεται με γνώμονα το επιθυμητό επίπεδο της καταστολής. Εάν είναι επιθυμητή πληρέστερη αναλγησία, η δόση του Dormiden μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω, με κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης κατά 0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) κάθε φορά.

Ο επόμενος πίνακας συνοψίζει τον αρχικό ρυθμό έγχυσης και το τυπικό δοσολογικό εύρος για παροχή αναλγησίας:

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ DORMIDEN ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)	
Αρχικός ρυθμός	Εύρος
0.1(6) έως 0.15 (9)	0.006 (0.38) έως 0.74 (44.6)

Η εφάπαξ χορήγηση (bolus) του Dormiden στα πλαίσια της εντατικής θεραπείας δεν συνιστάται.

Η χρήση του Dormiden περιορίζει τις δοσολογικές απαιτήσεις των άλλων κατασταλτικών παραγόντων, οι οποίοι χορηγούνται ταυτόχρονα.

Εάν κριθεί αναγκαία η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων, οι τυπικές αρχικές δόσεις αναφέρονται στον επόμενο πίνακα.

Συνιστώμενη αρχική δόση κατασταλτικών παραγόντων, εάν απαιτούνται:

Φάρμακο	Εφάπαξ (mg/kg)	Έγχυση (mg/kg/h)
Προποφόλη	Έως 0.5	0.5
Μιδαζολάμη	Έως 0.03	0.03

Προκειμένου να είναι δυνατή η προσαρμογή της δοσολογίας για κάθε παράγοντα χωριστά, τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χορηγούνται στο ίδιο διάλυμα.

Πρόσθετη αναλγησία σε διασωληνωμένους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ιατρικές πράξεις που προκαλούν διέγερση:

Η αύξηση του ρυθμού έγχυσης του Dormiden ενδέχεται να είναι αναγκαία, ώστε να εξασφαλισθεί πληρέστερη αναλγητική κάλυψη των διασωληνωμένων ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονται σε ενοχλητικές και/ή επώδυνες ιατρικές πράξεις, όπως ενδοτραχειακή αναρρόφηση, επίδεση τραυμάτων ή φυσικοθεραπεία. Είναι σκόπιμο ο ρυθμός έγχυσης να διατηρείται σε επίπεδο όχι μικρότερο από 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), επί 5 λεπτά τουλάχιστον πριν από την έναρξη της παρέμβασης. Περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται με αύξηση κατά 25% έως 50% ανά 2 έως 5 λεπτά, με βάση την πρόβλεψη ή την διαπίστωση της ανάγκης για πληρέστερη αναλγησία. Ο μέσος ρυθμός έγχυσης για την εξασφάλιση πληρέστερης αναλγησίας κατά την διάρκεια ενοχλητικών παρεμβάσεων κυμαίνεται από 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) έως 0.74 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$).

Εγκατάσταση άλλης αναλγητικής αγωγής πριν από την διακοπή του Dormiden:

Λόγω της ταχύτερης έναρξης δράσης του Dormiden, δεν υπάρχει υπολειμματική δράση οπιοειδούς 5 έως 10 λεπτά μετά την διακοπή, ανεξάρτητα από την διάρκεια της έγχυσης που προηγήθηκε. Μετά από χορήγηση του Dormiden η πιθανότητα ανοχής και υπεραλγησίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Επομένως πριν από την διακοπή του Dormiden, στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγούνται άλλα αναλγητικά και κατασταλτικά, για την πρόληψη υπεραλγησίας και συναφών αιμοδυναμικών μεταβολών. Τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται επί αρκετό χρονικό διάστημα ώστε να καταστεί εμφανής η θεραπευτική δράση των φαρμάκων αυτών. Το εύρος επιλογών για αναλγησία περιλαμβάνει φάρμακα παρατεταμένης δράσης χορηγούμενα από το στόμα, ενδοφλέβια, ή τοπικά αναλγητικά ελεγχόμενα από τις νοσοκόμες ή τον ασθενή. Αυτές οι τεχνικές πρέπει πάντα να προσαρμόζονται στις προσωπικές ανάγκες του ασθενή καθώς μειώνεται η έγχυση του Dormiden. Συνιστάται ο σχεδιασμός της επιλογής των φαρμάκων, της δόσης και των χρόνων χορήγησης να έχει ολοκληρωθεί πριν από την απόφαση διακοπής του Dormiden.

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής με την πάροδο του χρόνου, κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χορήγησης μ-οπιοειδών διεγερτών.

Οδηγίες για την αποσωλήνωση και την διακοπή του Dormiden:

Προκειμένου να διασφαλισθεί η ομαλή ανάνηψη από την επίδραση του Dormiden, η μείωση του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να αρχίζει σταδιακά, σε βήματα του 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), έως και μία ώρα πριν από την αποσωλήνωση.

Μετά την αποσωλήνωση, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειώνεται, κατά 25% ανά 10 λεπτά και όχι ταχύτερα, έως την πλήρη διακοπή της χορήγησης. Στην φάση απομάκρυνσης από τον αναπνευστήρα, δεν επιτρέπεται αύξηση της δοσολογίας του Dormiden και η δόση θα πρέπει πάντοτε να προσαρμόζεται σε χαμηλότερο επίπεδο, με χρήση άλλων αναλγητικών, εάν κρίνεται αναγκαίο.

Μετά την διακοπή του Dormiden, η ενδοφλέβια οδός θα πρέπει να αφαιρείται ή να καθαρίζεται με φυσιολογικό ορό, προκειμένου να αποφευχθεί η περαιτέρω χορήγηση του φαρμάκου από λανθασμένο χειρισμό.

Όταν χορηγούνται άλλα οπιοειδή στα πλαίσια του σχήματος μετάβασης προς άλλη αναλγητική αγωγή, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Στις περιπτώσεις αυτές, το όφελος από την εξασφάλιση της αναλγησίας θα πρέπει πάντοτε να αξιολογείται έναντι του πιθανού κινδύνου αναπνευστικής καταστολής.

4.2.3.1 Παιδιά υπό εντατική θεραπεία:

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την χρήση σε παιδιά.

4.2.3.2 Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία υπό εντατική θεραπεία:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ακόμη και για όσους υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Παρ' όλα αυτά ο ρυθμός κάθαρσης του καρβοξυλικού μεταβολίτη είναι ελαττωμένος σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.2.4 Ειδικές κατηγορίες ασθενών

4.2.4.1 Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Γενική Αναισθησία: Η αρχική δόση έναρξης του remifentanil όταν χορηγείται σε ασθενείς άνω των 65 ετών, πρέπει να είναι η μισή της συνιστώμενης δόσης των ενηλίκων και στη συνέχεια θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενούς, δεδομένου ότι σ' αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε αυξημένη ευαισθησία λόγω των φαρμακολογικών επιδράσεων του remifentanil. Η ρύθμιση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται σε όλες τις φάσεις της αναισθησίας συμπεριλαμβανομένης της εφαρμογής της διατήρησης και της άμεσης μετεγχειρητικής αναλγησίας.

Λόγω της αυξημένης ευαισθησίας των ηλικιωμένων ασθενών στο Dormiden, όταν χορηγείται Dormiden με TCI σε αυτούς τους πληθυσμούς, η αρχική συγκέντρωση πρέπει να είναι 1.5 έως 4 ng/ml με ακόλουθη ρύθμιση ανάλογα με την απόκριση.

Καρδιοαναισθησιολογία: Δεν απαιτείται μείωση της αρχικής δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.2.2)

Μονάδες εντατικής θεραπείας: Δεν απαιτείται μείωση της αρχικής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2.3).

4.2.4.2 Παχύσαρκοι ασθενείς

Για συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση σε παχύσαρκους ασθενείς συνιστάται η μείωση της δοσολογίας του Dormiden σύμφωνα με το ιδανικό βάρος σώματος δεδομένου ότι η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του remifentanil συσχετίζεται καλύτερα με το ιδανικό βάρος σώματος παρά με το πραγματικό.

Με τον υπολογισμό του καθαρού βάρους σώματος (LBM) που χρησιμοποιείται στο μοντέλο Minto, το LBM είναι πιθανό να υπολείπεται σε γυναίκες ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο από 35 kg/m² και σε άρρενες ασθενείς με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 40 kg/m². Η χορήγηση του Dormiden με TCI πρέπει να ρυθμίζεται προσεκτικά σε σχέση με την απόκριση του κάθε ασθενούς για να αποφεύγεται η υποδοσολογία σε αυτούς τους ασθενείς.

4.2.4.3 Νεφρική ανεπάρκεια

Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας.

4.2.4.4 Ηπατική ανεπάρκεια

Από μελέτες που έχουν γίνει σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία δεν αιτιολογούνται ειδικές οδηγίες δοσολογίας. Εντούτοις, ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια είναι δυνατόν να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις κατασταλτικές επιδράσεις του remifentanil στο αναπνευστικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και η δόση του remifentanil θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

4.2.4.5 Νευροχειρουργική

Η περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις έχει δείξει ότι δεν χρειάζονται ειδικές οδηγίες δοσολογίας.

4.2.4.6 ASA III/IV ασθενείς:

Γενική Αναισθησία: Επειδή αναμένεται οι επιδράσεις των οπιοειδών να είναι πιο εμφανείς σε ασθενείς ASA III/IV, χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση του Dormiden σ' αυτήν την ομάδα. Συνιστάται μείωση της αρχικής δοσολογίας και ρύθμιση στη συνέχεια ώστε να υπάρχει αποτελεσματικότητα.

Για TCI, πρέπει να χρησιμοποιείται χαμηλότερος αρχικός στόχος 1.5 έως 4 ng/ml σε ASA III ή IV ασθενείς και ακολούθως να ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση.

Καρδιοαναισθησιολογία: Δεν απαιτείται μείωση της αρχικής δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.2.2).

4.3 Αντενδείξεις

Δεδομένου ότι στη σύνθεση του προϊόντος περιέχεται γλυκίνη, το Dormiden αντενδείκνυται για επισκληρίδια και ενδοραχιαία χρήση (βλέπε Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια).

Το Dormiden αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε άλλο ανάλογο της φαινανύλης, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Το Dormiden δεν ενδείκνυται να χρησιμοποιείται μόνο του για την πρόκληση αναισθησίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Dormiden θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε χώρο πλήρως εξοπλισμένο για την παρακολούθηση και την υποστήριξη της αναπνευστικής και της καρδιαγγειακής λειτουργίας και από άτομα ειδικά εκπαιδευμένα στη χρήση των αναισθητικών και στην αναγνώριση και αντιμετώπιση των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών των ισχυρών οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένης της αποκατάστασης στο φυσιολογικό της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας. Η εκπαίδευση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει την εγκατάσταση και την διατήρηση της βατότητας των αεροφόρων οδών. Η χορήγηση του Dormiden σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας δεν συνιστάται για διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερης από 3 ημέρες.

Ταχεία λήξη δράσης/μετάβαση σε άλλα αναλγητικά

Λόγω της ταχύτατης αποδρομής της δράσης του Dormiden δεν παρατηρείται υπολειπόμενη δράση οπιοειδούς μέσα σε 5 έως 10 λεπτά μετά τη διακοπή του Dormiden. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις όπου αναμένεται μετεγχειρητικός πόνος θα πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά πριν τη διακοπή του Dormiden. Η πιθανότητα ανοχής, υπεραλγησίας και σχετικών αιμοδυναμικών μεταβολών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρησιμοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Πριν από τη διακοπή του Dormiden οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν άλλα αναλγητικά και κατασταλτικά φάρμακα. Πρέπει να αφήνεται επαρκής χρόνος ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα με ένα μακράς δράσης αναλγητικό. Η επιλογή του αναλγητικού, της δόσης και του χρόνου χορήγησης θα πρέπει να προγραμματίζεται και να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή, το είδος της επέμβασης και το επίπεδο της μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Όταν άλλα οπιοειδή χορηγούνται στα πλαίσια του σχήματος μετάβασης προς άλλη αναλγητική αγωγή μετεγχειρητικής αναλγησίας πρέπει πάντα να αξιολογείται το όφελος από την εξασφάλισή της έναντι του πιθανού κινδύνου αναπνευστικής καταστολής με αυτούς τους παράγοντες.

Διακοπή της θεραπείας

Σπανίως έχουν αναφερθεί συμπτώματα μετά την απότομη διακοπή του remifentanil περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας, υπέρτασης και διέγερσης, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη χορήγηση για περισσότερο από 3 ημέρες. Στις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η επαναχορήγηση και η σταδιακή μείωση της έγχυσης είχε ευεργετικά αποτελέσματα. Η χορήγηση του Dormiden σε ασθενείς με μηχανικό αερισμό σε μονάδες εντατικής θεραπείας δεν συνιστάται για διάστημα μεγαλύτερο των 3 ημερών.

Μυϊκή δυσκαμψία - πρόληψη και αντιμετώπιση

Με τις συνιστώμενες δόσεις μπορεί να εμφανισθεί μυϊκή δυσκαμψία. Όπως και με άλλα οπιοειδή η συχνότητα της μυϊκής δυσκαμψίας σχετίζεται με τη δοσολογία και το ρυθμό χορήγησης. Επομένως, θα πρέπει να χορηγείται βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε χρόνο όχι μικρότερο των 30 δευτερολέπτων.

Μυϊκή δυσκαμψία που προκαλείται από το remifentanil θα πρέπει να θεραπεύεται στο πλαίσιο της κλινικής κατάστασης των ασθενών με κατάλληλα υποστηρικτικά μέσα. Αν κατά τη διάρκεια της αναισθησίας προκύψει υπερβολική μυϊκή δυσκαμψία, θα πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών και / ή επιπροσθέτων υπνωτικών φαρμάκων. Μυϊκή δυσκαμψία που διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια χρήσης του remifentanil σαν αναλγητικό, αντιμετωπίζεται με τη διακοπή ή τη μείωση του ρυθμού της χορήγησης του remifentanil. Λύση της μυϊκής δυσκαμψίας μετά τη διακοπή έγχυσης remifentanil επέρχεται σε λίγα λεπτά της ώρας. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί ένας ανταγωνιστής των οπιοειδών, αυτό όμως είναι δυνατόν να αντιστρέψει ή να μειώσει την αναλγητική δράση του remifentanil.

Αναπνευστική καταστολή - πρόληψη και αντιμετώπιση

Όπως με όλα τα ισχυρά οπιοειδή, η έντονη αναλγησία συνοδεύεται από έκδηλη αναπνευστική καταστολή. Επομένως το remifentanil θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε χώρους όπου υπάρχει δυνατότητα για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της αναπνευστικής καταστολής. Χρειάζεται ειδική φροντίδα για τους ασθενείς με αναπνευστική δυσλειτουργία. Η εμφάνιση αναπνευστικής καταστολής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του ρυθμού έγχυσης κατά 50% ή της προσωρινής διακοπής της έγχυσης. Σε αντίθεση με άλλα ανάλογα της φαιντανύλης, το remifentanil δεν έχει δείξει να προκαλεί υποτροπιάζοντα επεισόδια αναπνευστικής καταστολής ακόμη και μετά από παρατεταμένη χορήγηση. Εν τούτοις, δεδομένου ότι πολλοί παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν τη μετεγχειρητική ανάνηψη, είναι σημαντικό να επιβεβαιώνεται ότι έχει επιτευχθεί η πλήρης αποκατάσταση και αυτόματη αναπνοή του ασθενούς πριν αποχωρήσει από το χώρο ανάρρωσης.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιδράσεων όπως υπόταση και βραδυκαρδία οι οποίες σπάνια μπορεί να οδηγήσουν σε ασυστολία /καρδιακή ανακοπή (βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8) είναι δυνατόν να μειωθεί ελαττώνοντας το ρυθμό έγχυσης του Dormiden ή τη δόση των αναισθητικών που χορηγούνται ταυτόχρονα ή χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια υγρά, αγγειοσυσπαστικούς ή αντιχολινεργικούς παράγοντες ανάλογα με τις ανάγκες.

Ασθενείς εξασθενημένοι, με ελαττωμένο όγκο αίματος, υποτασικοί και ηλικιωμένοι μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις καρδιαγγειακές επιδράσεις του remifentanil.

Εξ αμελείας χορήγηση

Η ποσότητα του Dormiden που παραμένει στο νεκρό χώρο του καθετήρα, μπορεί να είναι αρκετή ώστε να προκαλέσει καταστολή του αναπνευστικού, άπνοια και/ή μυϊκή ακαμψία όταν μέσω αυτού χορηγηθούν ενδοφλέβια υγρά ή άλλα φάρμακα. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί με χορήγηση του Dormiden με καθετήρα ταχείας ενδοφλέβιας ροής ή μέσω ειδικού ενδοφλέβιου καθετήρα ο οποίος απομακρύνεται όταν διακόπτεται η χορήγηση του Dormiden.

Νεογνά/Βρέφη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση σε νεογνά/βρέφη κάτω του ενός έτους.

Κατάχρηση Φαρμάκων

Όπως με άλλα οπιοειδή, το remifentanil είναι δυνατόν να προκαλέσει εξάρτηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το remifentanil δεν μεταβολίζεται από το ένζυμο χολινεστεράση πλάσματος, επομένως δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο.

Όπως με άλλα οπιοειδή, το remifentanil είτε χορηγείται με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση είτε με TCI μειώνει τις δόσεις των εισπνεόμενων και των ενδοφλέβιων αναισθητικών και των βενζοδιαζεπινών που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία (βλέπε παράγραφο 4.2). Αν οι δόσεις των συγχωρηγούμενων κατασταλτικών φαρμάκων του ΚΝΣ δεν μειωθούν οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με αυτά τα φάρμακα.

Οι καρδιαγγειακές δράσεις του Dormiden (υπόταση και βραδυκαρδία – βλέπε παραγράφους 4.4 και παράγραφο 4.8) μπορεί να επιταθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα που καταστέλλουν τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, όπως β-αποκλειστές και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν αρκετές και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες. Το Dormiden θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο αν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό αν το remifentanil απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εν τούτοις, δεδομένου ότι τα ανάλογα της φαιντανύλης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και ουσίες σχετιζόμενες με το remifentanil βρέθηκαν στο γάλα ποντικών μετά από τη χορήγησή του, οι θηλάζουσες μητέρες θα πρέπει να ειδοποιούνται να διακόψουν τον θηλασμό για 24 ώρες μετά τη χορήγηση του remifentanil.

Τοκετός

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να συνιστούν τη χρήση του remifentanil κατά τη διάρκεια του τοκετού και της καισαρικής τομής.

Είναι γνωστό ότι το remifentanil διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και τα ανάλογα φαιντανύλης μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστική καταστολή στο νεογνό.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Μετά από αναισθησία με remifentanil ο ασθενής δεν πρέπει να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές. Ο ιατρός θα αποφασίσει πότε θα πρέπει να επαναληφθούν αυτές οι δραστηριότητες. Συνιστάται όταν ο ασθενής επιστρέφει σπίτι του να συνοδεύεται και να αποφεύγει τα αλκοολούχα ποτά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πλέον συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με το remifentanil είναι άμεσες προεκτάσεις των φαρμακολογικών δράσεων των μ-οπιοειδών διεγερτών. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρούν μέσα σε λίγα λεπτά από τη διακοπή ή τη μείωση του ρυθμού χορήγησης του remifentanil. Οι παρακάτω συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστο (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν remifentanil σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερους παράγοντες αναισθησίας.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Άγνωστο: Φαρμακευτική εξάρτηση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Μυϊκή δυσκαμψία

Σπάνιες: Καταστολή (κατά την διάρκεια ανάνηψης από γενική αναισθησία)

Άγνωστο: Σπασμοί

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές: Βραδυκαρδία

Σπάνιες: Ασυστολία /καρδιακή ανακοπή, των οποίων συνήθως προηγείται βραδυκαρδία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν remifentanil σε συνδυασμό με άλλους αναισθητικούς παράγοντες.

Άγνωστο: Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές: Υπόταση

Συχνές: Μετεγχειρητική υπέρταση

Αναπνευστικές διαταραχές, διαταραχές του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Συχνές: Οξεία αναπνευστική καταστολή, άπνοια

Όχι συχνές: Υποξία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές: Ναυτία, έμετος

Όχι συχνές: Δυσκοιλιότητα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Κνησμός

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

Συχνές: Μετεγχειρητικά ρίγη

Όχι συχνές: Μετεγχειρητικά άλγη

Άγνωστο: Φαρμακευτική ανοχή

Διακοπή της θεραπείας

Όχι συχνά έχουν αναφερθεί συμπτώματα μετά την απότομη διακοπή του remifentanil, περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας, υπέρτασης και διέγερσης, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη χορήγηση για περισσότερο από 3 ημέρες (βλέπε παράγραφο 4.4)

4.9. Υπερδοσολογία

Όπως με όλα τα ισχυρά οπιοειδή αναλγητικά, η υπερδοσολογία μπορεί να εκδηλωθεί με επέκταση των αναμενόμενων φαρμακολογικών επιδράσεων του remifentanil. Δεδομένου ότι το Dormiden έχει πολύ μικρή διάρκεια δράσης, το ενδεχόμενο βλαβερών επιδράσεων λόγω υπερδοσολογίας περιορίζεται στο σύντομο χρονικό διάστημα αμέσως μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Η ανταπόκριση στη διακοπή του φαρμάκου είναι ταχεία με επαναφορά στη φυσιολογική κατάσταση εντός δέκα λεπτών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή υποψίας υπερδοσολογίας, κάνετε τις ακόλουθες ενέργειες : διακοπή χορήγησης του Dormiden, διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών οδών, εφαρμογή υποστηρικτικής ή ελεγχόμενης αναπνοής με οξυγόνο και ικανοποιητική συντήρηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Αν η μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας συνδυάζεται με μυϊκή δυσκαμψία μπορεί να χρειασθεί χορήγηση νευρομυϊκού αποκλειστού για να διευκολύνει την υποστηρικτική ή ελεγχόμενη αναπνευστική λειτουργία. Ενδοφλέβια διαλύματα και αγγειοσυσπαστικά για τη θεραπεία υπότασης και άλλα υποστηρικτικά μέσα είναι δυνατόν να χορηγηθούν.

Ενδοφλέβια χορήγηση ενός ανταγωνιστή των οπιοειδών όπως η ναλοξόνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί σαν ειδικό αντίδοτο για να ρυθμίσει σοβαρή αναπνευστική καταστολή και μυϊκή δυσκαμψία. Η διάρκεια της αναπνευστικής καταστολής μετά την υπερδοσολογία με Dormiden είναι απίθανο να υπερβεί τη διάρκεια δράσης του ανταγωνιστή των οπιοειδών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : Οπιοειδή αναισθητικά, κωδικός ATC: N01AH06

Το remifentanil είναι ένας εκλεκτικός μ-οπιοειδής διεγέρτης με ταχεία έναρξη και πολύ βραχεία διάρκεια δράσης. Η μ-οπιοειδής δράση του remifentanil ανταγωνίζεται από τους ανταγωνιστές ναρκωτικών όπως η ναλοξόνη.

Προσδιορισμοί ισταμίνης σε ασθενείς και υγιείς εθελοντές δεν έχουν δείξει άνοδο στις στάθμες της ισταμίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση remifentanil σε δόσεις έως 30 μg/kg.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων remifentanil, ο πραγματικός χρόνος υποδιπλασιασμού κυμαίνεται από 3 έως 10 λεπτά. Η μέση κάθαρση του remifentanil σε νέους υγιείς ενήλικες είναι 40 ml/min/kg, ο κύριος όγκος κατανομής είναι 100 ml/Kg και ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 350 ml/kg. Οι συγκεντρώσεις αίματος σε remifentanil είναι ανάλογες με τη χορηγούμενη δόση για όλο το δοσολογικό εύρος. Σε κάθε 0.1 μg/kg/min αύξηση του ρυθμού έγχυσης, η συγκέντρωση στο αίμα του remifentanil στο αίμα αυξάνεται κατά 2.5 ng/ml. Το remifentanil δεσμεύεται περίπου 70% στις πρωτεΐνες πλάσματος.

Μεταβολισμός

Το remifentanil είναι οπιοειδές που μεταβολίζεται από την εστεράση, δηλαδή είναι ευαίσθητο στο μεταβολισμό από μη εξειδικευμένες εστεράσες του αίματος και των ιστών. Ο μεταβολισμός του remifentanil έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος που έχει σε σκύλους το 1/4600 της δράσης του remifentanil. Μελέτες στον άνθρωπο απέδειξαν ότι όλες οι φαρμακολογικές ενέργειες σχετίζονται με την μητρική ουσία. Επομένως, η δραστηριότητα αυτού του μεταβολίτη δεν έχει κανένα κλινικό αποτέλεσμα. Η ημιπερίοδος ζωής του μεταβολίτη σε υγιείς ενήλικες είναι 2 ώρες. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ο χρόνος αποβολής του 95% του βασικού μεταβολίτη του remifentanil από τους νεφρούς, είναι περίπου 7 έως 10 ώρες. Το Remifentanil δεν είναι ένα υπόστρωμα της χολινεστεράσης πλάσματος.

Μεταφορά στον πλακούντα και στο μητρικό γάλα

Μελέτες διαβάσεως του πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι τα έμβρυα εκτίθενται στο remifentanil και / ή στους μεταβολίτες κατά τη διάρκεια της αύξησης και της ανάπτυξης. Σχετικές ουσίες με το remifentanil μεταφέρονται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Σε μια κλινική μελέτη με ανθρώπους, η συγκέντρωση του remifentanil στο εμβρυϊκό αίμα ήταν περίπου το 50% σε σύγκριση με το μητρικό αίμα. Η αρτηριοφλεβική αναλογία της συγκέντρωσης του remifentanil στο έμβρυο ήταν περίπου 30% πράγμα που υποδηλώνει μεταβολισμό του remifentanil στο νεογνό.

Καρδιακή αναισθησία

Η κάθαρση του remifentanil μειώνεται κατά περίπου 20% κατά τη διάρκεια υποθερμικής (28° C) καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Η πτώση της θερμοκρασίας του σώματος μειώνει την κάθαρση κατά 3% ανά βαθμό Κελσίου.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η ταχεία ανάνηψη από την καταστολή και αναλγησία με remifentanil δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία.

Η φαρμακοκινητική του remifentanil δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας, ακόμα και μετά από χορήγηση έως και 3 ημέρες στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Ο ρυθμός κάθαρσης του καρβοξυλικού μεταβολίτη είναι ελαττωμένος σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι υποβάλλονται σε εντατική θεραπεία, η συγκέντρωση του καρβοξυλικού μεταβολίτη αναμένεται να φτάσει στο εκατονταπλάσιο των επιπέδων του remifentanil σε κατάσταση φαρμακοκινητικής ισορροπίας. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι στους ασθενείς αυτούς η άθροιση του μεταβολίτη δεν συνεπάγεται κλινικώς ουσιαστική δράση μ-οπιοειδών. Αυτό ισχύει ακόμη και με έγχυση remifentanil για διάστημα έως και 3 ημερών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την ασφάλεια και το

φαρμακοκινητικό προφίλ των μεταβολιτών μετά από εγχύσεις Dormiden διάρκειας μεγαλύτερης των 3 ημερών.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για απομάκρυνση του remifentanil στην μονάδα τεχνητού νεφρού.

Κατά τη διάρκεια της αιμοδιάλυσης, ο καρβοξυλικός μεταβολίτης απομακρύνεται τουλάχιστον κατά 30%.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική του remifentanil δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, οι οποίοι αναμένουν μεταμόσχευση ήπατος, ή κατά τη διάρκεια μεταμόσχευσης του ήπατος. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να είναι ελαφρά περισσότερο ευαίσθητοι στις κατασταλτικές επιδράσεις του remifentanil στο αναπνευστικό σύστημα. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά και η δοσολογία του remifentanil πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ατομικές ανάγκες.

Παιδιά

Η μέση κάθαρση και ο σταθερός όγκος κατανομής του remifentanil είναι αυξημένος στις μικρές ηλικίες και μειώνεται στους νεαρούς ενήλικες από την ηλικία των 17 ετών. Η ημιπερίοδος ζωής του remifentanil στα νεογνά δεν είναι σημαντικά διαφορετική από αυτή των νεαρών ενηλίκων. Μεταβολές στην αναλγητική δράση μετά τις μεταβολές στον ρυθμό έγχυσης του remifentanil είναι άμεσες και παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων. Η φαρμακοκινητική του μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος σε παιδιά 2-17 ετών είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων μετά τη διόρθωση της διαφοράς του σωματικού βάρους.

Ηλικιωμένοι

Η κάθαρση του remifentanil είναι ελαφρά μειωμένη σε ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 65 ετών) σε σύγκριση με νέους στην ηλικία ασθενείς. Η φαρμακοδυναμική δράση του remifentanil αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν remifentanil EC₅₀ για σχηματισμό δέλτα κυμάτων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα που είναι κατά 50 % χαμηλότερος σε σχέση με νεαρούς ασθενείς. Επομένως, η αρχική δόση του remifentanil πρέπει να μειωθεί κατά 50 % στους ηλικιωμένους ασθενείς και στη συνέχεια να ρυθμιστεί προσεκτικά σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το remifentanil όπως και μερικά άλλα παράγωγα της φεντανύλης προκάλεσε αυξήσεις στη διάρκεια του δυναμικού δράσης (APD) σε μεμονωμένες ίνες Purkinje σκύλου. Δεν υπήρχαν επιδράσεις στη συγκέντρωση του 0.1 micromolar (38ng/ml). Οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε συγκέντρωση 1 micromolar (337 ng/ml) και ήταν στατιστικά σημαντικές σε συγκέντρωση 10 micromolar (3370 ng/ml). Οι συγκεντρώσεις αυτές είναι 12 φορές και 119 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερες από τις πιθανές ελεύθερες συγκεντρώσεις (ή 3 φορές και 36 φορές αντίστοιχα, μεγαλύτερες από τις πιθανές συγκεντρώσεις πλήρους αίματος) μετά από τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση.

Οξεία τοξικότητα

Τα αναμενόμενα σημεία τοξικότητας των μ-οπιοειδών παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και σκυλιά χωρίς αναπνευστική υποστήριξη, μετά από μεγάλη ενδοφλέβια (bolus) δόση remifentanil. Στις μελέτες αυτές τα περισσότερο ευαίσθητα είδη πειραματόζωων, οι αρσενικοί αρουραίοι, επέζησαν μετά από χορήγηση 5mg/kg. Εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες που παρατηρήθηκαν λόγω της υποξίας σε σκυλιά, αναστράφηκαν μέσα σε 14 ημέρες από τη συμπλήρωση της χορήγησης.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Ενδοφλέβιες δόσεις remifentanil που χορηγήθηκαν σε επίμυες και σκυλιά, χωρίς αναπνευστική υποστήριξη, κατέληξαν σε αναπνευστική καταστολή σε όλες τις ομάδες δόσεων και σε αναστρέψιμες εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες στα σκυλιά.

Μεταγενέστερες έρευνες έδειξαν ότι οι μικροαιμορραγίες προέρχονταν από υποξία και δεν ήταν ειδικές για το remifentanil. Δεν παρατηρήθηκαν εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες στις μελέτες έγχυσης

σε αρουραίους και σκυλιά στα οποία δεν υποστηρίζονταν η αναπνοή, επειδή αυτές οι μελέτες έγιναν με δόσεις οι οποίες δεν προκαλούσαν σοβαρή αναπνευστική καταστολή.

Από τις προκλινικές μελέτες συμπεραίνεται ότι η αναπνευστική καταστολή και οι σχετικές συνέπειες είναι η περισσότερο πιθανή αιτία των δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στους ανθρώπους.

Ενδοραχιαία χορήγηση γλυκίνης σε σκυλιά (χωρίς remifentanil) προκάλεσε ανησυχία, πόνο, δυσλειτουργία και έλλειψη συντονισμού των οπίσθιων άκρων. Πιστεύεται ότι οι επιδράσεις αυτές οφείλονται στο έκδοχο γλυκίνη. Επειδή το αίμα έχει καλύτερες ιδιότητες ρυθμιστικού διαλύματος, η αραίωση είναι ταχύτερη και η συγκέντρωση της γλυκίνης στο Dormiden χαμηλή, το εύρημα αυτό δεν έχει κλινική σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση του Dormiden.

Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή

Το remifentanil μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς αρουραίους μετά από καθημερινή ένεση τουλάχιστον επί 70 ημέρες. Δεν υπήρξε δόση που να μην ήταν δραστική. Η γονιμότητα των θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογενετικές επιδράσεις στους αρουραίους και στους κονίκλους. Χορήγηση remifentanil σε αρουραίους καθ' όλη τη διάρκεια της προχωρημένης κύησης και καθ' όλη τη διάρκεια του θηλασμού δεν επηρέασε σημαντικά την επιβίωση, την ανάπτυξη, ή την αναπαραγωγική λειτουργία της πρώτης γενιάς.

Γονοτοξικότητα

Το remifentanil δεν έδειξε θετικά ευρήματα σε μια σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών γονοτοξικότητας, με εξαίρεση την *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος tk ποντικού, το οποίο έδωσε θετικό αποτέλεσμα με μεταβολική ενεργοποίηση. Αφού τα αποτελέσματα για το λέμφωμα του ποντικού δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν με περαιτέρω *in vivo* και *in vitro* δοκιμασίες, η θεραπεία με το remifentanil δεν θεωρείται ότι αποτελεί κίνδυνο γονοτοξικότητας στους ασθενείς.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν γίνει μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλυκίνη

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Το Dormide θα πρέπει να αναμειγνύεται μόνο με τα συνιστώμενα διαλύματα έγχυσης (βλέπε παράγραφο 6.6).

Δεν πρέπει να αναμειγνύεται με Lactated Ringer's ενέσιμο διάλυμα ή Lactated Ringer's και 5% ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης.

Το Dormiden δεν πρέπει να αναμειγνύεται με propofol στο ίδιο ενδοφλέβιο διάλυμα.

Δεν συνιστάται η χορήγηση Dormiden στην ίδια ενδοφλέβια παροχή αίματος/ορού/πλάσματος, καθώς μη εξειδικευμένη εστεράση των προϊόντων αίματος μπορεί να οδηγήσει στην υδρόλυση του remifentanil στον ανενεργό του μεταβολίτη.

Το Dormiden δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες πριν τη χορήγηση.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδια:

Dormiden 1mg: 18 μήνες
Dormiden 2mg: 24 μήνες
Dormiden 5mg: 36 μήνες

Ανασυσταθέν διάλυμα:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταμένου διαλύματος, έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε 25° C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε 2 έως 8° C, εκτός εάν η ανασύσταση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

Αραιωμένο διάλυμα:

Όλες οι επιμίξεις του Dormiden με υγρά για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιούνται άμεσα. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν αραιωμένο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και την αραιώση βλέπε παράγραφο 6.3

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Dormiden injection για ενδοφλέβια χρήση φέρεται σε γυάλινο φιαλίδιο από καθαρό γυαλί Τύπου Ι σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιεία με ελαστικό πάμα από βρομοβουτύλιο και κάλυμμα αλουμινίου:

1 mg λυόφιλη σκόνη σε φιαλίδια των 3 ml σε συσκευασία των 5 φιαλιδίων.

2 mg λυόφιλη σκόνη σε φιαλίδια των 5 ml σε συσκευασία των 5 φιαλιδίων.

5 mg λυόφιλη σκόνη σε φιαλίδια των 10 ml σε συσκευασία των 5 φιαλιδίων.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Το Dormiden πρέπει να ετοιμάζεται για ενδοφλέβια χρήση προσθέτοντας, όπως πρέπει, 1, 2 ή 5 ml διαλύτη ώστε να παραχθεί ανασυσταθέν ένα διάλυμα, με συγκέντρωση 1 mg/ml remifentanil. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο και πρακτικά ελεύθερο άλλων υλικών. Μετά την ανασύσταση, ελέγξτε οπτικά το προϊόν (όπου η συσκευασία το επιτρέπει) για προσμίξεις, αποχρωματισμό ή φθορά του περιέκτη. Το ανασυσταθέν προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν υλικό πρέπει να απορρίπτεται..

Το Dormiden δεν πρέπει να χορηγείται με συμβατικώς ελεγχόμενη έγχυση χωρίς περαιτέρω διάλυση σε συγκεντρώσεις 20 – 250 µg/ml (50 µg/ml είναι η συνιστώμενη αραιώση για ενήλικες και 20 - 25 µg/ml για παιδιά ηλικίας ενός έτους και άνω).

Το Dormiden δεν πρέπει να χορηγείται με TCI χωρίς περαιτέρω αραιώση (20 έως 50 µg/ml είναι η συνιστώμενη αραιώση για το TCI).

Η αραιώση εξαρτάται από τις τεχνικές δυνατότητες του συστήματος έγχυσης και τις αναμενόμενες απαιτήσεις του ασθενούς.

Ένα από τα παρακάτω αναφερόμενα ενδοφλέβια υγρά θα πρέπει να χρησιμοποιείται για αραιώση:

- Ενέσιμο ύδωρ
- Ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5 %
- Γλυκόζη 5% και ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9 %

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9 %
- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.45 %

Μετά την αραίωση, ελέγξτε οπτικά το προϊόν ώστε να σιγουρευτείτε ότι είναι διαυγές, άχρωμο, πρακτικά χωρίς προσμίξεις και ότι η συσκευασία δεν έχει φθορές. Κάθε διάλυμα όπου παρατηρηθούν τέτοια ελαττώματα πρέπει να απορρίπτεται.

Το Dormiden είναι συμβατό με τα παρακάτω αναφερόμενα ενδοφλέβια διαλύματα όταν χορηγείται με ρέοντα ενδοφλέβιο καθετήρα:

- Lactated Ringer's ενέσιμο διάλυμα
- Lactated Ringer's και ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%

Το Dormiden είναι συμβατό με propofol όταν χορηγείται με ρέοντα ενδοφλέβιο καθετήρα.

Οι παρακάτω πίνακες δίνουν οδηγίες για τους ρυθμούς έγχυσης του Dormiden για συμβατικούς ελεγχόμενη έγχυση

Πίνακας 1. Ρυθμοί έγχυσης(ml/kg/ώρα) του Ενέσιμου Dormiden

Ρυθμός Χορήγησης του Φαρμάκου (μg/kg/min)	Ρυθμός Χορήγησης της Έγχυσης (ml/kg/ώρα) Για Συγκεντρώσεις Διαλύματος			
	20 μg/ml 1mg /50ml	25 μg/ml 1mg /40ml	50 μg/ml 1mg /20ml	250 μg/ml 10mg /40ml
0,0125	0,0378	0,03	0,015	δεν συνιστάται
0,025	0,075	0,06	0,03	δεν συνιστάται
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

Πίνακας 2. Ρυθμοί έγχυσης (ml/ώρα) σε Διάλυμα 20 μg/ml Ενέσιμου Dormiden

Ρυθμός έγχυσης (μg/kg/min)	Βάρος σώματος ασθενούς (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

Πίνακας 3. Ρυθμοί έγχυσης (ml/ώρα) σε Διάλυμα 25 µg/ml Ενέσιμου Dormiden

Ρυθμός έγχυσης (µg/kg/min)	Βάρος σώματος ασθενούς (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

Πίνακας 4. Ρυθμοί έγχυσης (ml/ώρα) σε Διάλυμα 50 µg/ml Ενέσιμου Dormiden

Ρυθμός έγχυσης (µg/kg/min)	Βάρος σώματος ασθενούς (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

Πίνακας 5. Ρυθμοί έγχυσης (ml/ώρα) σε Διάλυμα 250 µg/ml Ενέσιμου Dormiden

Ρυθμός έγχυσης (µg/kg/min)	Βάρος σώματος ασθενούς (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

Ο παρακάτω πίνακας παρέχει την ισοδύναμη συγκέντρωση remifentanil στο αίμα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο TCI για διάφορους ρυθμούς συμβατικώς ελεγχόμενης έγχυσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Πίνακας 6. Συγκεντρώσεις remifentanil στο αίμα (ng/ml) που υπολογίζονται χρησιμοποιώντας το φαρμακοκινητικό μοντέλο Minto (1997) σε έναν άνδρα ασθενή 70 Kg, 170 cm, 40 ετών για διάφορους ρυθμούς συμβατικώς ελεγχόμενης έγχυσης (µg/kg/min) σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Ρυθμός έγχυσης Dormiden (µg/kg/min)	Συγκέντρωση Remifentanil στο αίμα (ng/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. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE

21ο χλμ. Αθηνών-Λαμίας

145 68 Κρυονέρι, ΑΤΤΙΚΗ

Τηλ.: 210 8161802

Fax: 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ