

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Remifentanil Fresenius Kabi 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
Remifentanil Fresenius Kabi 2 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
Remifentanil Fresenius Kabi 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Remifentanil Fresenius Kabi 1 mg: 1 injectieflacon bevat remifentanilhydrochloride overeenkomend met 1 mg remifentanil.

Remifentanil Fresenius Kabi 2 mg: 1 injectieflacon bevat remifentanilhydrochloride overeenkomend met 2 mg remifentanil.

Remifentanil Fresenius Kabi 5 mg: 1 injectieflacon bevat remifentanilhydrochloride overeenkomend met 5 mg remifentanil.

Elke ml Remifentanil Fresenius Kabi 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie bevat 1 mg remifentanil wanneer deze gereconstitueerd is zoals voorgeschreven.

Elke ml Remifentanil Fresenius Kabi 2 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie bevat 1 mg remifentanil wanneer deze gereconstitueerd is zoals voorgeschreven.

Elke ml Remifentanil Fresenius Kabi 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie bevat 1 mg remifentanil wanneer deze gereconstitueerd is zoals voorgeschreven.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie.
Wit tot gebroken of lichtgeel compact poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Remifentanil is aangewezen als een analgeticum tijdens inductie en/of onderhoud van de algehele anesthesie.

Remifentanil is aangewezen als analgeticum voor kunstmatig beademde intensive care patiënten van 18 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Remifentanil dient alleen te worden toegediend in een omgeving die volledig is uitgerust met apparatuur voor het monitoren en ondersteunen van de ademhalings- en cardiovasculaire functies. Dit door personen die specifiek zijn opgeleid in het gebruik van anesthetica en in staat zijn om de te verwachten bijwerkingen van potente opioïden te herkennen en te behandelen, inclusief respiratoire- en cardiale reanimatie. De training behelst het verkrijgen en behouden van een vrije luchtweg en het ondersteunen van de ademhaling.

Continue infusie van remifentanil moet door middel van een gekalibreerde infuuspomp worden toegediend in een snel lopende intraveneuze lijn of een speciaal daarvoor bestemde intraveneuze lijn. Deze infuuslijn dient aan of dicht bij de veneuze canule te worden aangesloten en gevuld, om de potentiële dode ruimte te minimaliseren (zie rubriek 6.6 voor aanvullende informatie, inclusief de tabellen met voorbeelden van infusiesnelheden per lichaamsgewicht ten behoeve van de titratie van remifentanil voor de anesthesiebehoefte van de patiënt).

Voorzichtigheid is geboden teneinde blokkade of onderbreking van de infuuslijn te voorkomen en om de lijn na gebruik van remifentanil voldoende te spoelen opdat de resterende hoeveelheid remifentanil wordt verwijderd (zie rubriek 4.4). De intraveneuze toegangswegen/het infusiesysteem dienen na stopzetting van gebruik te worden verwijderd om onopzettelijke toediening te vermijden.

Remifentanil kan ook worden toegediend middels ‘doelgecontroleerde infusie’ (Target Controlled Infusion (TCI)) met een goedgekeurde infusiepomp die beschikt over het farmacokinetisch model van Minto met als covariabelen leeftijd en ‘vetvrij lichaamsgewicht’ (Lean Body Mass (LBM)).

Remifentanil is alleen bedoeld voor intraveneus gebruik en dient niet te worden toegediend als epidurale of intrathecale injectie (zie rubriek 4.3).

Verdunning

Remifentanil mag niet worden toegediend zonder verdere verdunning na reconstitutie van het gelyofiliseerde poeder. Voor instructies voor reconstitutie/verdunning van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6

Zie rubriek 6.3 voor bewaarcondities.

Voor handmatig gecontroleerde infusie kan Remifentanil Fresenius Kabi verdund worden tot concentraties van 20 tot 250 microgram/ml (50 microgram/ml is de aanbevolen verdunning voor volwassenen en 20 tot 25 microgram/ml voor pediatrische patiënten van 1 jaar en ouder).

Voor TCI bedraagt de aanbevolen verdunning van Remifentanil Fresenius Kabi 20 tot 50 microgram/ml.

4.2.1 Algehele anesthesie

Toediening van Remifentanil moet worden gebaseerd op geleide van de individuele reactie van de patiënt.

4.2.1.1. Volwassenen

Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 1: Doseringsrichtlijnen voor volwassenen

	REMIFENTANIL BOLUSINJECTIE (microgram/kg)	CONTINUE INFUSIE VAN REMIFENTANIL (microgram/kg/min)	
		aanvangssnelheid	doseringsrange
	Inductie van de anesthesie		
	1 (toegediend gedurende niet minder dan 30 seconden)	0,5 tot 1	-
Gelijktijdig toegediende anesthetica	Onderhoud van de anesthesie bij patiënten die worden beademd		
• lachgas N ₂ O (66%)	0,5 tot 1	0,4	0,1 tot 2
• isofluraan (aanvangsdosis 0,5 MAC)	0,5 tot 1	0,25	0,05 tot 2
• propofol (aanvangsdosis 100 microgram/kg/min)	0,5 tot 1	0,25	0,05 tot 2

Indien remifentanil als langzame bolusinjectie wordt gegeven bij de inductie, dient de injectie niet minder dan 30 seconden te duren.

Bij de hierboven vermelde aanbevolen doses vermindert remifentanil significant de hoeveelheid hypnotica die nodig zijn om de anesthesie te onderhouden. Derhalve dienen isofluraan en propofol te

worden toegediend zoals in de bovenstaande tabel wordt aanbevolen om een toename van hemodynamische effecten van remifentanyl (hypotensie en bradycardie) te voorkomen (zie rubriek “gelijktijdig toegediende medicatie” hieronder).

Voor doseringsaanbevelingen bij gelijktijdig gebruik van andere hypnotica met remifentanyl zijn geen andere data beschikbaar dan die in de tabel staan weergegeven.

Inductie van de anesthesie

Voor inductie van de anesthesie dient remifentanyl te worden toegediend met een hypnoticum, zoals propofol, thiopental of isofluraan. Het toedienen van remifentanyl na een hypnoticum zal de incidentie van spierrigiditeit verminderen. Remifentanyl kan worden toegediend met een infusiesnelheid van 0,5 tot 1 microgram/kg/min, met of zonder een initiële langzame bolusinjectie van 1 microgram/kg. De initiële langzame bolusinjectie dient over tenminste 30 seconden te worden toegediend. Indien de endotracheale intubatie na minimaal 8 tot 10 minuten na de start van de infusie van remifentanyl plaatsvindt, is een bolusinjectie niet noodzakelijk.

Onderhoud van de anesthesie bij patiënten die worden beademd

Op grond van de toegepaste anesthesietechniek dient de infusiesnelheid van remifentanyl na endotracheale intubatie af te nemen volgens bovenstaande tabel. Als gevolg van het snelle intredende effect en de korte werkingsduur van remifentanyl kan, om het gewenste μ -opioïd effect te verkrijgen, de snelheid van toediening gedurende de anesthesie elke 2 tot 5 minuten naar boven worden getitreerd in stappen van 25% tot 100% en naar beneden worden getitreerd in stappen van 25% tot 50%. In reactie op een te lichte anesthesie kan elke 2 tot 5 minuten een aanvullende langzame bolusinjectie worden gegeven.

Anesthesie bij geanesthetiseerde patiënten met spontane ademhaling met een vrije luchtweg (bijvoorbeeld anesthesie met een larynxmasker)

Tijdens anesthesie bij spontane ademhaling is het niet ongevoel dat ademhalingsdepressie optreedt. Speciale zorg is noodzakelijk om de dosis aan te passen aan de behoefte van de patiënt en ondersteuning van de ademhaling kan nodig zijn. Er dient een aangepaste omgeving beschikbaar te zijn om patiënten die remifentanyl toegediend kregen van nabij te volgen. De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor inductie en onderhoud van de anesthesie is 0,04 microgram/kg/min met titratie op geleide van het effect. Infusiesnelheden in een range van 0,025- 0,1 microgram/kg/min zijn onderzocht.

Bolusinjecties worden niet aanbevolen bij anesthesie bij spontane ademhaling.

Remifentanyl dient niet te worden gebruikt als een analgeticum bij procedures waar de patiënt bij bewustzijn blijft of waarbij de patiënt geen beademing krijgt.

Gelijktijdig toegediende medicatie

Remifentanyl verlaagt de benodigde hoeveelheid of dosis van inhalatie-anesthetica, hypnotica en benzodiazepines (zie rubriek 4.5) die nodig zijn voor anesthesie.

De doses van isofluraan, thiopental, propofol en temazepam kunnen met percentages tot aan 75% worden gereduceerd indien deze gelijktijdig worden gebruikt met remifentanyl.

Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening/voortzetting in de postoperatieve periode vlak na de operatie

Vanwege de zeer korte werkingsduur van remifentanyl is er 5 à 10 minuten na beëindiging van de toediening geen restactiviteit van het opioïd meer aanwezig. Patiënten die een operatie ondergaan en bij wie postoperatieve pijn wordt verwacht, dienen vóór beëindiging van remifentanyl analgetica te krijgen. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om het maximale effect van het langer werkende analgeticum te bereiken. De keuze voor het te gebruiken analgeticum is afhankelijk van de operatie en de mate van postoperatieve zorg.

Indien de langer werkende analgesie niet vlak voor het einde van de operatie wordt bereikt kan het nodig zijn de toediening van remifentanyl voort te zetten om de analgesie vlak na de operatie te handhaven totdat het langer werkende analgeticum een maximaal effect heeft bereikt.

Indien het gebruik van remifentanyl wordt voortgezet na de procedure, dient het **enkel te worden**

gebruikt in een volledig uitgeruste omgeving voor strikte follow-up en ondersteuning van de respiratoire en cardiovasculaire functie, onder nauwgezette supervisie van personen die specifiek zijn opgeleid om de effecten op de ademhaling van potente opioïden te herkennen en te behandelen.

Bovendien is het aangewezen om de patiënten na de operatie nauwgezet te controleren op pijn, hypotensie en bradycardie.

Verdere informatie voor het gebruik bij kunstmatig beademde IC-patiënten is gegeven in rubriek 4.2.3.

Bij patiënten die spontaan ademen dient de infusiesnelheid van remifentanyl in eerste instantie te worden verlaagd tot 0,1 microgram/kg/min. De infusiesnelheid kan vervolgens elke 5 minuten worden verhoogd of verlaagd met stappen van maximaal 0,025 microgram/kg/min. om een evenwicht te bereiken tussen de mate van analgesie en de mate van ademhalingsdepressie bij de patiënt.

Het gebruik van bolusinjecties van analgetica voor het behandelen van pijn tijdens de postoperatieve periode wordt niet aanbevolen bij patiënten die spontaan ademen.

Toediening middels doelgecontroleerde infusie (TCI)

Inductie en onderhoud van anesthesie bij beademde patiënten

Remifentanyl TCI dient in combinatie met een intraveneus of inhalatoir hypnoticum te worden gebruikt gedurende inleiding en onderhoud van anesthesie bij beademde volwassen patiënten (zie de tabel 1 voor handmatig gecontroleerde infusie). In het algemeen kan samen met deze middelen voldoende analgesie voor de inductie van anesthesie en chirurgisch handelen worden bereikt met target bloedconcentraties remifentanyl van 3 tot 8 ng/ml.

Remifentanyl dient te worden getitreerd naar de respons van de individuele patiënt. Voornamelijk voor stimulerende chirurgische handelingen kan een target bloedconcentratie tot 15 ng/ml benodigd zijn. Bij de doseringen die hierboven worden aanbevolen vermindert remifentanyl de hoeveelheid Hypnoticum, die voor onderhoud van de anesthesie benodigd is, aanzienlijk. Daarom dienen isofluraan en propofol te worden toegediend zoals hierboven aanbevolen om een toename van hemodynamische effecten van remifentanyl (hypotensie en bradycardie) te voorkomen (zie de tabel hierboven voor handmatig gecontroleerde infusie).

De volgende tabel geeft de equivalente serumconcentratie van remifentanyl weer bij het gebruik van een TCI aanpak voor verschillende handmatig gecontroleerde infusiesnelheden bij evenwicht:

Tabel 2: geschatte serumconcentraties van remifentanyl (nanogram/ml) volgens het Minto (1997) farmacokinetisch model bij een 40-jarige mannelijke patiënt van 70 kg, 170 cm, voor verschillende manueel gecontroleerde infusiesnelheden (microgram/kg/min) bij evenwicht

infusiesnelheid remifentanyl (microgram/kg/min)	Bloedconcentratie remifentanyl (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

Omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, wordt de toediening van remifentanyl middels TCI bij personen onder anesthesie met spontane ademhaling niet aanbevolen.

Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening/voortzetting in de postoperatieve periode vlak na de operatie

Wanneer aan het einde van de chirurgische handeling de TCI-infusie van remifentanyl wordt gestaakt of de targetconcentratie wordt vermindert, keert de spontane ademhaling meestal bij een berekende

remifentanilconcentratie in het gebied van 1 tot 2 ng/ml terug. Net als bij handmatig gecontroleerde infusie dient postoperatieve analgesie met langer werkende analgetica ingesteld te zijn vóór beëindiging van de chirurgische handeling (zie *Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening/voortzetting in de postoperatieve periode vlak na de operatie* in rubriek hierboven voor *handmatig gecontroleerde infusie*).

Omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, wordt de toediening van remifentanil middels TCI voor postoperatieve analgesie niet aanbevolen.

4.2.1.2. Pediatriche populatie (1-12 jaar)

Gelijktijdige toediening van remifentanil met inductiemiddelen is niet gedetailleerd bestudeerd en wordt daarom niet aanbevolen.

Omdat remifentanil TCI niet bij kinderen is bestudeerd, wordt bij deze patiënten de toediening van remifentanil middels TCI niet aanbevolen.

Onderhoud van de anesthesie

Onderstaande doseringen (zie tabel 3) worden aanbevolen voor onderhoud van de anesthesie:

Tabel 3: Doseringsrichtlijnen voor kinderen (1-12 jaar)

Gelijktijdig toegediende medicatie *	REMIFENTANIL BOLUSINJECTIE (microgram/kg)	CONTINUE INFUSIE MET REMIFENTANIL (microgram/kg/min)	
		aanvangssnelheid	onderhoudssnelheid
• halothaan (aanvangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 tot 1,3
• sevofluraan (aanvangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 tot 0,9
• isofluraan (aanvangsdosis 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 tot 0,9

* gelijktijdig toegediend met lachgas/zuurstof in een ratio 2:1

Wanneer remifentanil als bolusinjectie wordt toegediend dient de injectie niet minder dan 30 seconden te worden toegediend. Wanneer met een continu infuus gestart wordt, zonder simultane bolusinjectie, dient de ingreep niet te worden gestart tot 5 minuten na de aanvang van het remifentanil infuus.

Voor toediening van uitsluitend lachgas (N₂O 70%) met remifentanil bedraagt de onderhoudssnelheid 0,4 tot 3 microgram/kg/min. Gegevens voor volwassenen suggereren dat 0,4 microgram/kg/min een goede

aanvangsdosis is, alhoewel dit niet bewezen is in specifieke studies.

Kinderen dienen te worden gemonitord en de dosis dient te worden getitreerd tot een diepte van de analgesie passend bij de ingreep.

Gelijktijdig toegediende medicatie

Bij bovengenoemde aanbevolen doseringen verlaagt remifentanil de hoeveelheid hypnoticum die nodig is om anesthesie te handhaven significant. Om een toename van hemodynamische effecten van remifentanil (hypotensie en bradycardie) te voorkomen dienen isofluraan, halothaan en propofol te worden toegediend zoals hiervoor wordt aanbevolen. Voor doseringsaanbevelingen bij gelijktijdig gebruik van andere hypnotica met remifentanil zijn geen andere data beschikbaar dan die in de tabel staan weergegeven (zie rubriek boven: *Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie, Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Richtlijnen voor management van de patiënt in de onmiddellijke postoperatieve periode Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van remifentanil wordt beëindigd

Door de snelle beëindiging van het effect van remifentanil zijn er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van remifentanil geen opioïd restactiviteiten aanwezig. Aan patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan en bij wie postoperatieve pijn wordt verwacht, dienen analgetica vóór het stopzetten van de toediening van remifentanil te worden toegediend. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om het therapeutische effect van het langer werkende analgeticum te bereiken. De keuze van het analgeticum, de dosis en het tijdstip van toediening moet vooraf gepland en individueel bepaald worden en is afhankelijk van de chirurgische procedure en de mate van postoperatieve zorg (zie rubriek 4.4).

4.2.1.3. Neonaten / kinderen (jonger dan 1 jaar)

Er is beperkte klinische onderzoekservaring met remifentanil bij neonaten en kinderen (jonger dan 1 jaar; zie rubriek 5.1).

Het farmacokinetische profiel van remifentanil bij kinderen jonger dan 1 jaar is na correctie voor verschillen in lichaamsgewicht vergelijkbaar met dat van volwassenen (zie rubriek 5.2). Echter, omdat er onvoldoende klinische gegevens, wordt de toediening van remifentanil niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Gebruik voor Totale Intraveneuze Anesthesie (TIVA): er is beperkte klinische onderzoekservaring met remifentanil voor TIVA bij kinderen (zie rubriek 5.1). Er zijn echter onvoldoende klinische gegevens beschikbaar om doseringsaanbevelingen te kunnen doen.

4.2.1.4. Speciale patiëntengroepen

Voor doseringsaanbevelingen bij speciale patiëntengroepen (ouderen en patiënten met obesitas, patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen, patiënten die neurochirurgie ondergaan en patiënten met ASA III/IV status; zie rubriek 4.2.4).

4.2.2. Hartchirurgie

Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie

Zie tabel 4 beneden voor de doseringsaanbevelingen bij patiënten die hartchirurgie ondergaan.

Tabel 4: Doseringsrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie

INDICATIE	REMIFENTANIL BOLUSINJECTIE (microgram/kg)	CONTINUE INFUSIE MET REMIFENTANIL (microgram/kg/min)	
		aanvangssnelheid	typische infusie snelheid
Inductie van de anesthesie	Niet aanbevolen	1	-
Onderhoud van de anesthesie bij beademde patiënten			
• isofluraan (aanvangsdosis 0,4 MAC)	0,5 tot 1	1	0,003 tot 4
• propofol (aanvangsdosis 50 microgram/kg/min)	0,5 tot 1	1	0,01 tot 4,3
Voortzetting van postoperatieve analgesie, voor extubatie	Niet aanbevolen	1	0 tot 1

Inductie van de anesthesie

Na toediening van een hypnoticum om bewustzijnsverlies te bewerkstelligen, dient remifentanil te worden toegediend met een initiële infusiesnelheid van 1 microgram/kg/min. Het gebruik van

bolusinjecties remifentanyl tijdens inductie bij patiënten die hartchirurgie ondergaan, wordt niet aanbevolen. Endotracheale intubatie dient niet plaats te vinden tot tenminste 5 minuten na de start van de infusie.

Onderhoudsperiode van de anesthesie

Na endotracheale intubatie dient de infusiesnelheid te worden getitreerd afhankelijk van de behoefte van de patiënt. Indien noodzakelijk kunnen aanvullende langzame bolusdoses worden toegediend. Hoog risico hartpatiënten, zoals met slechte linker ventriculaire functie of patiënten die hartklepchirurgie ondergaan, dienen een maximum bolusdosis van 0,5 microgram/kg toegediend te krijgen.

Deze doseringsaanbevelingen zijn ook van toepassing gedurende hypothermische cardiopulmonaire bypass chirurgie (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig toegediende medicatie

Bij bovengenoemde aanbevolen doseringen verlaagt remifentanyl de hoeveelheid hypnoticum die nodig is om anesthesie te behouden significant. Om een toename van hemodynamische effecten van remifentanyl (hypotensie en bradycardie) te voorkomen dienen isofluraan en propofol te worden toegediend zoals in voorgaande wordt aanbevolen. Voor doseringsaanbevelingen bij gelijktijdig gebruik van andere hypnotica met remifentanyl zijn geen andere data beschikbaar dan die in de tabel staan aangegeven (zie rubriek boven: *Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie, Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Richtlijnen voor postoperatief patiëntmanagement

Voortzetting van remifentanyl om postoperatief analgesie te geven voor extubatie

Het wordt aanbevolen de infusiesnelheid van remifentanyl gedurende het overbrengen van patiënten naar de postoperatieve ruimte op de laatst gebruikte intra-operatieve snelheid te houden. Wanneer patiënten in deze ruimte zijn aangekomen, dient het niveau van analgesie en sedatie van de patiënt nauwgezet te worden gevolgd en de infusiesnelheid van remifentanyl dient te worden afgestemd op de individuele behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2.3. voor nadere informatie over de behandeling van Intensive Care-patiënten).

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van remifentanyl wordt beëindigd

Door de snelle beëindiging van het effect van remifentanyl zijn er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van remifentanyl geen opioïd restactiviteiten aanwezig. Alvorens de toediening van remifentanyl wordt stopgezet, dienen aan de patiënt andere analgetica en sedativa te worden toegediend. Deze middelen dienen tijdig te worden toegediend zodat het therapeutisch effect tijdig kan intreden. Het wordt daarom aanbevolen om de keuze van het middel / de middelen, de dosis en het tijdstip van toediening te plannen voordat de patiënt van de beademing wordt afgehaald.

Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening van remifentanyl

Door de snelle beëindiging van het effect van remifentanyl zijn hypertensie, rillen en pijn gemeld bij patiënten die hartchirurgie hebben ondergaan onmiddellijk na het stopzetten van remifentanyl (zie rubriek 4.8). Om het risico hierop te beperken, dient adequate alternatieve analgesie te worden ingesteld (zie hierboven beschreven), alvorens de remifentanyl infusie wordt beëindigd. De infusiesnelheid dient gedurende tijdsintervallen van tenminste 10 minuten in delen van 25% te worden verminderd, totdat de infusie is beëindigd. Tijdens het ontwennen van de beademing dient de remifentanyl infusie niet te worden verhoogd en dient alleen titratie naar beneden te geschieden, zonodig aangevuld met andere analgetica. Het wordt aanbevolen hemodynamische veranderingen zoals hypertensie en tachycardie te behandelen met passende middelen.

Als andere opioïden worden toegediend als onderdeel van het regime voor overzetten naar alternatieve analgesie, dient de patiënt nauwgezet te worden gevolgd. Het voordeel van het geven van geëigende postoperatieve analgesie dient te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie van deze middelen.

Toediening middels doelgecontroleerde infusie (TCI)

Inductie en onderhoud van anesthesie

Remifentanil middels TCI dient in combinatie met een intraveneus of inhalatoir hypnoticum te worden gebruikt gedurende inleiding en onderhoud van anesthesie bij beademde volwassen patiënten (zie tabel 4 *Doseringsrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie in rubriek 4.2.2*). In het algemeen kan samen met deze middelen voldoende analgesie voor de inductie van anesthesie en chirurgisch handelen worden bereikt aan de bovenzijde van de target bloedconcentraties remifentanil, die voor algemene chirurgische procedures worden gebruikt. In klinisch onderzoek zijn na titratie van remifentanil naar de behoefte van de individuele patiënt bloedconcentraties ter hoogte van 20 ng/ml gebruikt.

Bij de doseringen die hierboven worden aanbevolen, vermindert remifentanil de hoeveelheid hypnoticum die voor onderhoud van de anesthesie benodigd is aanzienlijk. Daarom dienen middelen als isofluraan en propofol zoals aanbevolen te worden gedoseerd om een toename van hemodynamische effecten (hypotensie en bradycardie) te voorkomen (zie tabel 4 *Doseringsrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie*). Voor informatie over de bloedconcentratie remifentanil die met handmatig gecontroleerde infusie worden bereikt, zie Tabel 2, *serumconcentraties van remifentanil (ng/ml) volgens het Minto (1997) farmacokinetisch model* in rubriek 4.2.1.1).

Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening/voortzetting in de postoperatieve periode vlak na de operatie

Wanneer aan het einde van de chirurgische handeling de TCI-infusie van remifentanil wordt gestaakt of de targetconcentratie wordt verminderd, keert de spontane ademhaling meestal bij een berekende remifentanilconcentratie in het gebied van 1 tot 2 ng/ml terug. Net als bij handmatig gecontroleerde infusie dient postoperatieve analgesie met langer werkende analgetica ingesteld te zijn vóór beëindiging van de chirurgische handeling (zie *Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening/voortzetting van remifentanil* in rubriek 4.2.1.1).

Omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, wordt de toediening van remifentanil middels TCI voor het management van postoperatieve analgesie niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten (1 tot 12 jaar)

Er zijn onvoldoende gegevens om een dosering te kunnen aanbevelen voor gebruik tijdens hartchirurgie.

4.2.3. Intensive Care (IC)

4.2.3.1. Volwassenen

Remifentanil kan worden gebruikt als een analgeticum voor kunstmatig beademde intensive care - patiënten. Indien nodig kunnen sedativa worden toegevoegd.

De veiligheid en effectiviteit van remifentanil bij kunstmatig beademde IC-patiënten is in goed gecontroleerde klinische studies vastgesteld voor een tijdsduur van drie dagen. Omdat patiënten niet langer dan drie dagen gevolgd werden, is er geen bewijs voor veiligheid en effectiviteit bij langere behandeling vastgesteld (zie rubriek 4.2.3.3 “Intensive Care-patiënten met verminderde nierfunctie” en rubriek 5.2). Daarom wordt het gebruik van remifentanil niet aanbevolen voor een behandelingsduur langer dan 3 dagen.

Vanwege onvoldoende data wordt de toediening van remifentanil middels TCI niet aanbevolen bij intensive care patiënten.

Bij volwassenen wordt aanbevolen dat remifentanil wordt gestart met een infusiesnelheid van 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/uur) tot 0,15 microgram/kg/min (9 microgram/kg/uur). De infusiesnelheid dient getitreerd te worden in stappen van 0,025 microgram/kg/min (1,5 microgram/kg/uur) om de gewenste diepte van analgesie en sedatie te bereiken. Een periode van minimaal 5 minuten tussen de doseringsaanpassingen moet in acht worden genomen. De graad van sedatie en analgesie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd, regelmatig opnieuw te worden

geëvalueerd en de infusiesnelheid van remifentanil dient dusdanig te worden aangepast. Wanneer een infusiesnelheid van 0,2 microgram/kg/min (12 microgram/kg/uur) bereikt is en het gewenste niveau van sedatie niet bereikt is, wordt aanbevolen de toediening van een geschikt sedativum te starten (zie hieronder). De dosering van het sedativum dient getitreerd te worden om de gewenste diepte van sedatie te bereiken. Verdere verhoging van de infusiesnelheid van remifentanil kan in stappen van 0,025 microgram/kg/min (1,5 microgram/kg/uur) gemaakt worden, indien aanvullende analgesie vereist is.

De volgende tabel geeft een overzicht van de aanvangssnelheid van de infusie en de gebruikelijke doseringsrange om te voorzien in analgesie bij individuele patiënten:

Tabel 5: Doseringsrichtlijn voor gebruik van remifentanil in de Intensive Care

CONTINUE INFUSIE MET REMIFENTANIL microgram/kg/min (microgram/kg/uur)	
Aanvangssnelheid	Range
0,1 tot 0,15 (6 tot 9)	0,006 tot 0,74 (0,38 tot 44,6)

Bolusinjecties van remifentanil worden niet aanbevolen in de intensive care setting.

Het gebruik van remifentanil zal de benodigde dosering van elk gelijktijdig gebruikt sedativum verminderen. Gebruikelijke aanvangsdoseringen van sedativa, indien nodig, worden hieronder gegeven:

Tabel 6: Aanbevolen aanvangsdoseringen van sedativa, indien nodig

Sedativum	Bolus (mg/kg)	Infusie (mg/kg/uur)
Propofol	Tot 0,5	0,5
Midazolam	Tot 0,03	0,03

Om een gescheiden titratie van de verschillende sedativa mogelijk te maken, dienen deze niet als een mengsel te worden toegediend.

Aanvullende analgesie voor beademde patiënten die pijnvolle handelingen ondergaan

Een verhoging van de bestaande remifentanil infusiesnelheid kan nodig zijn om aanvullende analgetische dekking te geven aan beademde patiënten die stimulerende en/of pijnlijke handelingen ondergaan, zoals endotracheale suctie, wondbehandeling en fysiotherapie. Het is aan te bevelen een remifentanil infusiesnelheid van ten minste 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/uur) minimaal 5 minuten vóór aanvang van de stimulerende procedure te handhaven. Verdere doseringsaanpassingen kunnen elke 2 tot 5 minuten in stappen van 25%–50% gemaakt worden in anticipatie op, of in respons op de behoefte aan aanvullende analgesie. Een gemiddelde infusiesnelheid van 0,25 microgram/kg/min (15 microgram/kg/uur), met een maximum van 0,74 microgram/kg/min (44,4 microgram/kg/uur) is toegediend om te voorzien in aanvullende analgesie gedurende stimulerende handelingen.

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van remifentanil wordt beëindigd

Door de snelle beëindiging van het effect van remifentanil zijn er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van remifentanil geen opioïde restactiviteiten aanwezig, ongeacht de duur van de infusie. Bij toediening van remifentanil dient men de mogelijkheid van tolerantie en hyperalgesie te overwegen. Daarom dient men, alvorens de toediening van remifentanil te beëindigen, de patiënt alternatieve analgetische en sedatieve medicatie te geven om hyperalgesie en daarmee gepaard gaande hemodynamische veranderingen te vermijden. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om het therapeutisch effect van deze middelen te bereiken. Voor de alternatieve analgesie kan onder andere gebruik gemaakt worden van langwerkende orale, intraveneuze of regionale analgetica die door de verpleging of de patiënt worden gecontroleerd. Deze mogelijkheden dienen altijd naar de behoefte van de individuele patiënt te worden getitreerd wanneer de infusie van remifentanil wordt verminderd. De keuze van de medicatie, de dosering en het tijdstip van toediening moet vooraf gepland worden alvorens de toediening van remifentanil te beëindigen. De mogelijkheid bestaat met de tijd tolerantie te ontwikkelen gedurende langere toediening van

μ-opioïde agonisten.

Richtlijnen voor extubatie en het beëindigen van de toediening van remifentanyl

Om zeker te zijn van een soepel verloop van het ontwaken uit een op remifentanyl gebaseerd regime wordt aanbevolen de infusiesnelheid in stappen te titreren tot 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/uur) over een periode tot 1 uur voorafgaande aan extubatie.

Na extubatie dient in tijdsintervallen van minstens 10 minuten de infusiesnelheid in delen van 25% te worden verminderd, totdat de infusie is beëindigd. Tijdens het ontwennen van de patiënt van de beademing dient de remifentanyl infusie niet te worden verhoogd en dient alleen titratie naar beneden te geschieden, zonodig aangevuld met andere analgetica.

Bij beëindiging van remifentanyl dient de intraveneuze canule gesloten of verwijderd te worden ter voorkoming van een onbedoelde toediening.

Als andere opioïden worden toegediend als onderdeel van het regime voor overzetten naar alternatieve analgesie, dient de patiënt nauwgezet te worden gevolgd. Het voordeel van het geven van geëigende analgesie dient altijd te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie met deze medicatie.

4.2.3.2. Kinderen op de Intensive Care

De toediening van remifentanyl bij kinderen op de Intensive Care wordt niet aanbevolen, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

4.2.3.3. Intensive Care-patiënten met verminderde nierfunctie

Bij patiënten met verminderde nierfunctie, waaronder patiënten die een niervervangingstherapie ondergaan, zijn géén aanpassingen van de hierboven aanbevolen doseringen nodig. De klaring van de carboxylzuurmetaboliet is echter verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

4.2.4. Speciale patiëntengroepen

4.2.4.1 Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Algehele anesthesie

De toediening van remifentanyl bij deze populatie dient met zorg te worden uitgevoerd.

Aangezien er bij ouderen een hogere gevoeligheid voor farmacodynamische effecten van remifentanyl wordt gezien, bedraagt de aanvangsdosis van remifentanyl bij patiënten ouder dan 65 jaar de helft van de aanbevolen dosis bij volwassenen. Hierna kan de dosis worden getitreerd naar de individuele reactie van de patiënt. De doseringsaanpassing is van toepassing op alle fases van de anesthesie inclusief inductie, onderhoud en postoperatieve analgesie onmiddellijk na de operatie.

Vanwege de hogere gevoeligheid van ouderen voor remifentanyl dient bij toediening van remifentanyl middels TCI de initiële target concentratie 1,5 tot 4 ng/ml te zijn met een daaropvolgende titratie naar respons.

Anesthesie bij hartchirurgie

Vermindering van de aanvangsdosis is niet noodzakelijk (zie rubriek 4.2.2).

Intensive Care

Vermindering van de aanvangsdosis is niet noodzakelijk (zie rubriek *Intensive Care* (boven)).

4.2.4.2. Patiënten met een overgewicht

Het wordt bij handmatig gecontroleerde infusie aanbevolen om bij patiënten met overgewicht de remifentanyl dosering te reduceren en te baseren op het ideale lichaamsgewicht omdat de klaring en het verdelingsvolume van remifentanyl beter overeenkomt met het ideale lichaamsgewicht dan met het werkelijke lichaamsgewicht.

Bij het berekenen van de Lean Body Mass (LBM) die in het Minto-model wordt gebruikt, wordt de LBM bij vrouwen met een Body Mass Index (BMI) hoger dan 35 kg/m² en mannen met een BMI hoger dan 40 kg/m² waarschijnlijk onderschat. Om bij deze patiënten onderdosering te voorkomen, dient remifentanil middels TCI zorgvuldig naar de individuele respons te worden getitreerd.

4.2.4.3. Patiënten met verminderde nierfunctie

Op basis van de tot op heden uitgevoerde onderzoeken is een dosisaanpassing bij patiënten met verminderde nierfunctie, inclusief intensive care patiënten, niet noodzakelijk. Deze patiënten vertonen echter een verminderde klaring van de carboxylzuurmetaboliet.

4.2.4.4. Patiënten met verminderde leverfunctie

Uit studies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal patiënten met een verminderde leverfunctie blijkt dat er bij deze patiënten geen aanleiding is tot speciale doseringsaanbevelingen. Echter, patiënten met een ernstige verminderde leverfunctie kunnen iets gevoeliger zijn voor ademhalingsdepressie door remifentanil (zie rubriek 4.4). Deze patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd en de dosis remifentanil dient te worden aangepast aan de individuele reactie van de patiënt.

4.2.4.5. Neurochirurgie

Beperkte klinische gegevens van remifentanil bij patiënten die een neurochirurgische ingreep hebben ondergaan laten zien dat er geen specifieke doseringsaanbevelingen noodzakelijk zijn.

4.2.4.6. Patiënten met ASA III/IV status

Algehele anesthesie

Aangezien het te verwachten is dat de hemodynamische effecten van potente opioïden nadrukkelijker aanwezig zullen zijn bij patiënten met een ASA III/IV status moet zorgvuldigheid worden betracht bij het toedienen van remifentanil aan deze groep patiënten. Reductie van de initiële dosis en verder titratie op geleide van het effect wordt derhalve aanbevolen.

Bij kinderen zijn er onvoldoende gegevens om een dosisaanbeveling te doen.

Bij patiënten met een ASA III/IV status dient bij toediening van remifentanil middels TCI de initiële targetconcentratie 1,5 tot 4 ng/ml te zijn met een daaropvolgende titratie naar respons.

Anesthesie bij hartchirurgie

Vermindering van de aanvangsdosis is niet noodzakelijk (zie rubriek 4.2.2).

4.2.5 Richtlijnen voor de infusiesnelheid van remifentanil voor handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 7: Remifentanil infusiesnelheid (ml/kg/uur)

Afgiftesnelheid geneesmiddel (microgram/kg/min)	Afgiftesnelheid infuus (ml/kg/uur) voor oplossingen met een concentratie van:			
	20 microgram/ml 1 mg/50 ml	25 microgram/ml 1 mg/40 ml	50 microgram/ml 1 mg/20 ml	250 microgram/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Niet aanbevolen
0,025	0,075	0,06	0,03	Niet aanbevolen
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

Tabel 8: Remifentanil infusiesnelheid (ml/uur) voor een oplossing van 20 microgram/ml

Infusiesnelheid	lichaamsgewicht (kg)						
(µg/kg/min)	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

Tabel 9: Remifentanil infusiesnelheid (ml/uur) voor een oplossing van 25 microgram/ml

Infusiesnelheid	lichaamsgewicht (kg)									
(µg/kg/min)	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

Tabel 10: Remifentanil infusiesnelheid (ml/uur) voor een oplossing van 50 microgram/ml

Infusiesnelheid	lichaamsgewicht (kg)							
(µg/kg/min)	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

Tabel 11: Remifentanil infusiesnelheid (ml/uur) voor een oplossing van 250 microgram/ml

Infusiesnelheid (µg/kg/min)	lichaamsgewicht (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	28,00	33,60	38,40	43,20	48,00

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere fentanylanalogen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Aangezien de formulering glycine bevat is Remifentanil Fresenius Kabi gecontra-indiceerd voor epiduraal en intrathecaal gebruik (zie rubriek 5.3).

Voor de inductie van de anesthesie moet remifentanil altijd worden gecombineerd met andere middelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Remifentanil dient alleen te worden toegediend in een omgeving die volledig is uitgerust met apparatuur voor het monitoren en ondersteunen van de ademhalings- en cardiovasculaire functies. Remifentanil dient alleen te worden toegediend door personen die specifiek zijn opgeleid in het gebruik van anesthetica en in staat zijn om de te verwachten bijwerkingen (inclusief respiratoire en cardiale reanimatie) van potente opioïden te herkennen en te behandelen. De training behelst het verkrijgen en behouden van een vrije luchtweg en het ondersteunen van de ademhaling. Aangezien er niet langer dan drie dagen onderzoek werd uitgevoerd bij kunstmatig beademde intensive care patiënten, zijn er geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij een langere behandeling. Daarom wordt een langer gebruik bij intensive care patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor opiaten van een andere klasse kunnen een overgevoeligheidsreactie vertonen na toediening van Remifentanil Fresenius Kabi. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Remifentanil Fresenius Kabi bij die patiënten (zie rubriek 4.3).

Risico bij gelijktijdig gebruik van sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen: Gelijktijdig gebruik van Remifentanil Fresenius Kabi met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood. Door deze risico's moet gelijktijdig gebruik met deze sederende middelen alleen overwogen worden bij patiënten waarvoor alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer besloten wordt om Remifentanil Fresenius Kabi gelijktijdig voor te schrijven met sederende middelen, moet de laagste effectieve dosis gebruikt worden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwkeuring gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren dat zij letten op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Snelle beëindiging van het effect

Omwille van de bijzonder snelle beëindiging van het effect van remifentanil, kunnen patiënten zeer snel uit de anesthesie komen en zijn er geen opioïde restactiviteiten aanwezig binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van remifentanil. Bij toediening van remifentanil als een μ -opioïde dient men aandacht te besteden aan de mogelijkheid van ontwikkeling van tolerantie en hyperalgesie.

Daarom dient men de patiënten voor het stopzetten van remifentanil alternatieve analgetica en anxiolytica te geven. Hiervoor moet voldoende tijd worden gereserveerd om de therapeutische effecten van deze middelen te bereiken en om hyperalgesie en de daarbij behorende hemodynamische veranderingen te voorkomen.

Patiënten die chirurgische ingrepen ondergaan en bij wie postoperatieve pijn wordt verwacht, dienen vóór beëindiging van remifentanil analgetica te krijgen.

Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om het maximale effect van het langer werkende analgeticum te bereiken. De keuze van het analgeticum is afhankelijk van de chirurgische ingreep van de patiënt en de mate van postoperatieve zorg. Als andere opioïden worden toegediend als onderdeel van het overgangsregime naar alternatieve analgesie, dient het voordeel van het geven van adequate postoperatieve analgesie altijd te worden afgewogen tegen het mogelijke risico op ademhalingsdepressie bij gebruik van deze middelen.

Stopzetting van de behandeling en onthoudingssyndroom

Herhaalde toediening met korte intervallen gedurende langere perioden kan leiden tot onthoudingssyndroom na beëindiging van de behandeling. Symptomen ten gevolge van een stopzetting van Remifentanil Fresenius Kabi, zoals tachycardie, hypertensie en agitatie, werden infrequent gemeld na abrupte stopzetting, voornamelijk na een verlengde toediening van meer dan 3 dagen. Waar vermeld, was het opnieuw introduceren en geleidelijk staken van de infusie gunstig. Het gebruik van Remifentanil Fresenius Kabi bij kunstmatig beademde intensive care-patiënten is niet aanbevolen voor een behandeling die langer duurt dan 3 dagen.

Spierrigiditeit - preventie en behandeling

Bij de aanbevolen dosering kan spierrigiditeit optreden. Net zoals bij andere opioïden is de incidentie van het optreden van spierrigiditeit gerelateerd aan de dosis en de toedieningssnelheid. Derhalve moet een langzame bolusinjectie in niet minder dan 30 seconden worden toegediend.

Door remifentanil geïnduceerde spierrigiditeit moet worden behandeld in de context van de klinische conditie van de patiënt met geschikte ondersteunende maatregelen inclusief beademing. Excessieve spierrigiditeit die optreedt tijdens de inductie van de anesthesie dient te worden behandeld met een spierverslapper en/of toevoeging van een hypnoticum. Indien spierrigiditeit optreedt bij toepassing van remifentanil als analgeticum kan de toediening van remifentanil worden gestaakt of de toedieningssnelheid worden verlaagd.

De spierrigiditeit verdwijnt binnen enkele minuten na discontinuering van de infusie van remifentanil. Als alternatief kan een opioïd antagonist worden toegediend, dit kan echter het analgetische effect van remifentanil omkeren of verzwakken.

Ademhalingsdepressie - preventie en behandeling

Zoals bij alle opioïden gaat een diepe analgesie gepaard met een aanzienlijke ademhalingsdepressie. Derhalve dient remifentanil alleen te worden toegepast in een omgeving waar faciliteiten aanwezig zijn voor het monitoren en behandelen van een ademhalingsdepressie. Speciale zorg dient te worden besteed aan patiënten met een gestoorde longfunctie en met ernstige leverinsufficiëntie (zie ook rubriek 5.2). Deze patiënten kunnen iets gevoeliger zijn voor de ademhalingsdepressieve effecten van remifentanil. Deze patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en de dosis remifentanil dient getitreerd te worden volgens de individuele behoefte van de patiënt.

Het optreden van een ademhalingsdepressie dient adequaat behandeld te worden inclusief afname van de infusiesnelheid met 50% of het tijdelijk stopzetten van de infusie. In tegenstelling tot andere fentanyl-analogen vertoont remifentanyl, zelfs na verlengde toediening, geen terugkerende ademhalingsdepressie. Echter, ademhalingsdepressie tot 50 minuten na het stopzetten van de infusie werd gerapporteerd, omwille van versturende factoren (bijvoorbeeld onopzettelijke toediening van bolusdoses (zie rubriek hieronder) en gelijktijdige toediening van langer werkende opioïden). Aangezien vele factoren het postoperatieve herstel beïnvloeden, is het belangrijk er zeker van te zijn dat de patiënt volledig bij bewustzijn is en dat een adequate spontane ademhaling wordt bereikt voordat de patiënt wordt ontslagen uit de uitslaapkamer.

Cardiovasculaire effecten

Het risico op cardiovasculaire effecten zoals hypotensie en bradycardie, die kunnen leiden tot asystolie en hartstilstand (zie rubrieken 4.5 en 4.8), kan worden verminderd door de infusiesnelheid van remifentanyl of de dosis van gelijktijdig toegediende anesthetica te verlagen, of door het gebruik van intraveneuze vloeistoffen, vasopressieve middelen of anticholinergica indien nodig. Verzwakte, hypovolemische, hypotensieve en oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor cardiovasculaire effecten van remifentanyl.

Onopgemerkte toediening

In de dode ruimte van de intraveneuze lijn en/of canule kan voldoende remifentanyl achterblijven om ademhalingsdepressie, apneu en/of spierrigiditeit te veroorzaken indien de lijn wordt doorgespoeld met intraveneuze vloeistoffen of andere geneesmiddelen. Dit kan worden voorkomen door remifentanyl toe te dienen via een snel lopende intraveneuze lijn of via een daarvoor speciaal bestemde intraveneuze lijn die wordt verwijderd als de toediening van remifentanyl wordt beëindigd.

Neonaten en kinderen (jonger dan 1 jaar)

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van remifentanyl bij neonaten/kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubrieken 4.2.1.3 en 5.1).

Tolerantie en opioïdengebruiksstoornis (overmatig gebruik en afhankelijkheid)

Herhaalde toediening van opioïden kan leiden tot tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (OUD). Overmatig gebruik of opzettelijk misbruik van opioïden kan overdosering en/of overlijden tot gevolg hebben. De kans op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders, broers of zussen) van middelgebruiksstoornissen (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere geestelijke gezondheidsstoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Container

De broombutyl rubber stop van dit geneesmiddel bevat latexrubber. Dit moet in overweging genomen worden bij het doorprikken van de stop, omdat latexrubber ernstige allergische reacties kan veroorzaken bij toediening bij personen met overgevoeligheid voor latex.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Remifentanyl wordt niet gemetaboliseerd door plasmacholine-esterasen en daarom zijn interacties van geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd niet te verwachten.

Remifentanyl reduceert, net zoals andere opioïden, zowel bij handmatig gecontroleerde toediening als bij toediening middels TCI, de dosis van inhalatie en intraveneuze anesthetica en benzodiazepines die vereist zijn voor anesthesie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood, door het toegevoegde CZS-dempende effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet beperkt zijn (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) vergroot het risico op overdosering van opioïden, ademhalingsdepressie en overlijden.

Gelijktijdige toediening van remifentanil met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of monoamine-oxidaseremmers (MAOI's) kan het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, vergroten. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van MAOI's. Irreversibele MAOI's dienen ten minste 2 weken voorafgaand aan het gebruik van remifentanil te worden stopgezet.

De cardiovasculaire effecten van remifentanil (hypotensie en bradycardie) kunnen worden versterkt bij patiënten die gelijktijdig hartonderdrukkende middelen ontvangen zoals bèta-blokkers en calcium-kanaalblokkers (zie ook rubrieken 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Remifentanil Fresenius Kabi mag uitsluitend gedurende de zwangerschap worden gebruikt indien het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt

Borstvoeding

Het is niet bekend of remifentanil wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Echter, aangezien fentanylanalogen in de moedermelk worden uitgescheiden en aan remifentanil gerelateerd materiaal in de melk van de rat is aangetroffen na toediening van remifentanil, dient aan moeders die borstvoeding geven te worden geadviseerd de borstvoeding te onderbreken tot 24 uur na toediening van remifentanil.

Bevalling en geboorte

Er zijn onvoldoende gegevens voorhanden om remifentanil aan te raden tijdens de bevalling en bij een keizersnede. Het is bekend dat remifentanil de placenta passeert en dat fentanylanalogen ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken bij het kind. Ingeval remifentanil desondanks wordt toegediend, dienen de patiënte en de pasgeborene gemonitord te worden op tekenen van overmatige sedatie of ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Remifentanil heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer de patiënt snel naar huis mag gaan na de toediening van remifentanil, na behandeling met anesthetica, dient hij te worden geadviseerd wanneer deze activiteiten mogen worden hervat. Geadviseerd wordt de patiënt te vergezellen wanneer deze naar huis terugkeert en om alcoholische dranken te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die geassocieerd zijn met remifentanil zijn directe gevolgen van de farmacologie van μ -opioïde agonisten. Deze bijwerkingen verdwijnen enkele minuten na het stopzetten of verminderen van de toedieningsnelheid van remifentanil.

De hieronder gegeven frequenties worden gedefinieerd als:

zeer vaak	$\geq 1/10$
vaak	$\geq 1/100$ tot $<1/10$
soms	$\geq 1/1.000$ tot $<1/100$
zelden	$\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$
zeer zelden	$<1/10.000$
niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
----------------------	------------	------------

Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie zijn waargenomen bij patiënten die remifentanil in combinatie met één of meer anesthetica kregen
Psychische stoornissen	Niet bekend	Afhankelijkheid, onthoudingssyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	Zeër vaak	Skeletspierrigiditeit
	Zelden	Sedatie (tijdens herstel na algehele anesthesie)
	Niet bekend	Convulsies
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie
	Zelden	Asystolie/hartstilstand, meestal voorafgegaan door bradycardie, is waargenomen bij patiënten die remifentanil in combinatie met één of meer anesthesische middelen kregen
	Niet bekend	Atrioventriculaire block, aritmie
Bloedvataandoeningen	Zeër vaak	Hypotensie
	Vaak	Postoperatieve hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Acute respiratoire depressie, apneu, hoest
	Soms	Hypoxie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeër vaak	Misselijkheid, braken
	Soms	Obstipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Postoperatief rillen
	Soms	Postoperatieve pijn
	Niet bekend	Drugtolerantie

Stoppen van de behandeling met remifentanil

Na plots stopzetten van remifentanil werden soms symptomen gemeld, waaronder tachycardie, hypertensie en agitatie, in het bijzonder na gebruik langer dan 3 dagen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb via hun website, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Net zoals alle potente opioïde analgetica zal een overdosis zich manifesteren in een verlenging van de farmacologische voorspelbare werking van remifentanil. Door de zeer korte werkingsduur van remifentanil zijn de potentieel schadelijke effecten als gevolg van een overdosering beperkt tot de periode die onmiddellijk volgt na toediening van het geneesmiddel. De reactie op het beëindigen van de toediening van het geneesmiddel treedt snel op en binnen 10 minuten wordt het niveau van de uitgangssituatie weer bereikt.

In geval van overdosering of een vermoede overdosering dienen de volgende maatregelen te worden genomen: stop de toediening van remifentanil, onderhoud een vrije luchtweg, initieer ondersteunende of gecontroleerde ademhaling met zuurstof en onderhoud de cardiovasculaire functies. Indien ademhalingsdepressie tezamen met spierrigiditeit optreedt, kan een spierverslapper nodig zijn om ondersteunende of gecontroleerde ademhaling te vergemakkelijken. Voor de behandeling van hypotensie kunnen intraveneuze oplossingen, vasopressieve middelen of andere ondersteunende maatregelen worden aangewend.

Intraveneuze toediening van een opioïd antagonist, zoals naloxon, kan worden toegediend als een specifiek tegengif om ernstige ademhalingsdepressie en spierrigiditeit te behandelen. Het is onwaarschijnlijk dat de duur van de ademhalingsdepressie, als gevolg van een overdosering, de werkingsduur van de opioïd antagonist zal overschrijden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïd anestetica
ATC-code: N01A H 06.

Werkingsmechanisme

Remifentanyl is een selectieve μ -opioïd agonist met een snelle werkingsaanvang en een zeer korte werkingsduur. De μ -opioïd activiteit wordt geantagoneerd door narcotische antagoneisten zoals naloxon.

Farmacodynamische effecten

Histaminebepalingen bij patiënten en gezonde vrijwilligers laten zien dat histaminespiegels niet worden verhoogd na toediening van remifentanyl in bolusinjecties tot 30 microgram /kg.

Neonaten / kinderen (jonger dan 1 jaar):

In een gerandomiseerde (ratio 2:1 remifentanyl:halothaan) open-label, parallelgroep, multicenter onderzoek bij 60 jonge kinderen en neonaten van 8 weken of jonger (gemiddeld 5,5 weken oud) met een

ASA fysieke status van I-II die pyloromyotomie ondergingen, werden de werkzaamheid en de veiligheid van remifentanyl (toegediend als een 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$ continue startinfusie plus aanvullende doseringen of infusiesnelheidsveranderingen, indien noodzakelijk) vergeleken met halothaan (toegediend in 0,4% met aanvullende verhogingen, indien noodzakelijk). Het onderhoud van de anesthesie werd bereikt via aanvullende toediening van 70% lachgas (N_2O) plus 30% zuurstof. De hersteltijden waren beter in de remifentanyl-groepen vergeleken met de halothaangroepen (niet significant).

Gebruik voor Totale Intraveneuze Anesthesie (TIVA) – kinderen van 6 maanden tot 16 jaar oud
TIVA met remifentanyl bij kinderchirurgie is in drie gerandomiseerde, open-label onderzoeken vergeleken met geïnhaleerde anestetica. De resultaten worden in de tabel hieronder samengevat:

Chirurgische interventie	Leeftijd (j), (N)	Onderzoeksomstandigheden (onderhoud)	Extubatie (min) (gemiddeld (SD))
Ingrepen aan de onderbuik / urologische ingrepen	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 -10 mg/kg/u) + remifentanil (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Geïnhaleerde anesthetica: sevofluraan (1,0 – 1,5 MAC) en remifentanil (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
ENT-chirurgie	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/u) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Geïnhaleerde anesthetica: desfluraan (1,3 MAC) and N ₂ O-mengsel	9,4 (2,9) Niet significant
Algemene of ENT chirurgie	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 – 0,5 µg/kg/min) + propofol (100 -200 µg/kg/min)	vergelijkbare extubatietijden (gebaseerd op beperkte gegevens)
		Geïnhaleerde anesthetica: sevofluraan (1 -1,5 MAC) + N ₂ O-mengsel	

In het onderzoek waarin bij ingrepen aan de onderbuik/urologische ingrepen remifentanil/propofol werd vergeleken met remifentanil/sevofluraan, trad hypotensie significant vaker op in de remifentanil/sevofluraangroep, en trad bradycardie significant vaker op in de remifentanil/propofolgroep. In het onderzoek waarin bij ENT-chirurgie remifentanil/propofol werd vergeleken met desfluraan/lachgas, werd een significant hogere hartfrequentie waargenomen bij patiënten die desfluraan/lachgas kregen, vergeleken met de remifentanil/propofolgroep en met de uitgangswaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eliminatie

Na toediening van de aanbevolen doses van remifentanil is de effectieve halfwaardetijd 3 tot 10 minuten.

De gemiddelde klaring bij jonge vrijwilligers is 40 ml/min/kg, het centrale verdelingsvolume is 100 ml/kg en het verdelingsvolume bij steady-state 350 ml/kg.

Absorptie

De remifentanilspiegels in het bloed zijn over het gehele doseringsgebied evenredig aan de toegediende doses. Toename van de infusiesnelheid met stappen van 0,1 microgram/kg/ml geeft per stap een toename van de remifentanilspiegel in het bloed met 2,5 ng/ml. Remifentanil wordt voor ongeveer 70% gebonden aan plasma-eiwitten.

Metabolisme

Remifentanil is een opioïd dat door niet-specifieke esterases in het bloed en in de weefsels wordt gemetaboliseerd. Metabolisatie van remifentanil resulteert in de vorming van een carboxylzuurmetaboliet met een potentie die bij honden overeenkomt met 1/4600 van die van remifentanil.

Onderzoek bij de mens geeft aan dat alle farmacologisch effecten kunnen worden toegewezen aan de moederverbinding. De activiteit van deze metaboliet heeft derhalve geen klinische betekenis. De halfwaardetijd van deze metaboliet bij gezonde volwassenen is 2 uur. Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de tijd waarin 95% van de primaire metaboliet van remifentanil door de nieren wordt geëlimineerd ongeveer 7 tot 10 uur.

Remifentanil is geen substraat voor plasmacholine-esterasen.

Passage in de placenta en de moedermelk

Studies naar de passage door de placenta bij ratten en konijnen tonen dat de jongen gedurende de groei en ontwikkeling worden blootgesteld aan remifentanil en/of zijn metabolieten. Bij zogende ratten worden remifentanilmetabolieten in de moedermelk uitgescheiden. Uit experimenteel onderzoek bij de mens blijkt dat de gemiddelde remifentanilconcentraties bij de moeder ongeveer tweemaal zo hoog zijn als bij de foetus. In sommige gevallen waren de concentraties bij de foetus echter gelijk aan die bij de moeder. De arterioveneuze ratio van de remifentanilconcentratie in de navelstreng was ongeveer 30%, dit suggereert dat remifentanil door de pasgeborene wordt gemetaboliseerd.

Anesthesie bij hartchirurgie

De klaring van remifentanil is ongeveer 20% verminderd tijdens de hypotherme fase (28°C) van een cardiopulmonaire bypass. De verlaging van lichaamstemperatuur met één graad Celsius vermindert de eliminatieklaring met 3%.

Verminderde nierfunctie

Het snelle bijkomen uit sedatie en analgesie gebaseerd op remifentanil wordt niet beïnvloed door het functioneren van de nieren.

De farmacokinetiek van remifentanil is niet wezenlijk beïnvloed bij patiënten met verschillende gradaties van nierfunctiestoornissen, zelfs niet na een toediening tot 3 dagen op de intensive care. De klaring van de carboxylzuurmetaboliet is verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Bij intensive care-patiënten met matige/ ernstige nierfunctiestoornissen kan verwacht worden dat de concentratie van de carboxylzuurmetaboliet tot 250-voudig kan stijgen tijdens steady-state. De beschikbare klinische gegevens laten zien dat accumulatie van de metaboliet niet resulteert in klinisch relevante μ -opioïde effecten, zelfs niet na het toedienen van remifentanil gedurende 3 dagen bij deze patiënten. Tot nu zijn gegevens over de veiligheid en het farmacokinetisch profiel van de metaboliet na infusies van remifentanil voor periodes langer dan 3 dagen niet beschikbaar.

Er is geen bewijs dat remifentanil geëxtraheerd wordt gedurende niervervangende therapie. De carboxylzuurmetaboliet wordt bij hemodialyse met minimaal 30% verwijderd.

Patiënten met verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van remifentanil wordt niet veranderd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie die in afwachting zijn van een levertransplantatie of gedurende een anhepatische fase van een levertransplantatie. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie kunnen iets gevoeliger zijn voor ademhalingsdepressie ten gevolge van remifentanil. Deze patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd en de dosis remifentanil moet worden getitreerd naar de individuele reactie van de patiënt.

Kinderen

De gemiddelde klaring en het steady-state distributievolume van remifentanil is hoger bij jongere kinderen dan bij oudere en deze waarden nemen vervolgens bij toenemende leeftijd af tot waarden van jonge gezonde volwassenen bij 17-jarigen. De eliminatiehalfwaardetijd van remifentanil bij neonaten is niet significant verschillend van die bij jonge gezonde volwassenen. Veranderingen in het analgetisch effect volgen veranderingen in de infusiesnelheid van remifentanil snel op en zijn gelijk aan die zoals waargenomen bij jonge gezonde volwassenen. Na correctie voor het lichaamsgewicht is de farmacokinetiek van de carboxylzuur metaboliet bij kinderen van 2 tot 17 jaar gelijk aan die van volwassenen.

Ouderen

Vergeleken met jongere patiënten is de klaring van remifentanil bij ouderen (> 65 jaar) iets gereduceerd. De farmacodynamische activiteit van remifentanil neemt toe met de leeftijd. De EC₅₀ van remifentanil voor de vorming van deltagolven op een elektro-encefalogram (EEG) is bij ouderen 50% lager dan bij jongere patiënten. Derhalve dient bij ouderen de initiële dosis van remifentanil met 50% te worden gereduceerd en vervolgens voorzichtig naar de individuele reactie van de patiënt te worden getitreerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Net zoals enkele andere fentanylanalogen, veroorzaakte remifentanil stijgingen van de actiepotentiaalduur (APD) in geïsoleerde Purkinje-vezels van honden. Er waren geen effecten bij een concentratie van 0,1 micromolair (38 ng/ml). De effecten werden waargenomen bij een concentratie van 1 micromolair (377 ng/ml) en waren statistisch significant bij een concentratie van 10 micromolair (3770 ng/ml). Deze concentraties zijn respectievelijk 12-maal en 119-maal de hoogste, aannemelijk vrije concentraties (of respectievelijk 3-maal en 36-maal de hoogste, aannemelijke bloedconcentraties) na de maximaal aanbevolen therapeutisch dosis.

Acute toxiciteit

Bij niet beademde muizen, ratten en honden veroorzaakt remifentanil na een hoge intraveneuze enkelvoudige bolusinjectie tekenen van intoxicaties die zijn te verwachten na toediening van μ -opioïd agonisten. De meest gevoelige species in deze studies, te weten de mannetjesrat, overleeft een dosis van

5 mg/kg. Bij honden verdwenen 14 dagen na toediening van remifentanil de door hypoxie geïnduceerde microbloedingen in de hersenen.

Chronische toxiciteit

Na toediening van bolusdoses remifentanil aan niet beademde ratten en honden werd in alle dosesgroepen ademhalingsdepressie waargenomen en bij honden werden reversibele microbloedingen in de hersenen waargenomen. Vervolgstudies hebben aangetoond dat microbloedingen werden veroorzaakt door hypoxie en niet specifiek zijn voor remifentanil. In infusiestudies bij niet beademde honden en ratten werden geen microbloedingen in de hersenen waargenomen omdat de toegepaste doses in deze studies geen ernstige ademhalingsdepressie veroorzaakten. Op grond van preklinische studies kan men afleiden dat ademhalingsdepressie en hiermee gepaard gaande nasleep in potentie de meest ernstige bijwerkingen bij de mens kunnen zijn.

Intrathecale toediening van glycine formulering alleen (bijvoorbeeld zonder remifentanil) aan honden veroorzaakte agitatie, pijn en disfunctioneren van het achterbeen en gebrek aan coördinatie. Men gaat ervan uit dat deze bijkomende effecten worden veroorzaakt door de glycinecomponent. Door de betere buffercapaciteit van het bloed, de snellere verdunning en de lage glycineconcentratie van de Remifentanil Fresenius Kabi formulering zijn deze bevindingen klinisch niet relevant voor de intraveneuze toepassing van Remifentanil Fresenius Kabi.

Reproductietoxiciteitsstudies

Bij mannetjesratten werd een reductie van de fertiliteit waargenomen wanneer remifentanil gedurende ten minste 70 dagen als intraveneuze injectie werd toegediend. Alle geteste doses vertoonden dit effect. De fertiliteit van vrouwtjesratten werd niet beïnvloed. Er werden geen teratogene effecten waargenomen bij toediening van remifentanil bij ratten en konijnen. Intraveneuze toediening van remifentanil aan ratten tijdens de eindfase van de dracht en de lactatie hadden geen significant effect op de overleving, ontwikkeling of het reproductievermogen van de F1-generatie.

Genotoxiciteit

Behalve in een *in vitro* studie met lymfoomcellen van de muis, waarin positieve metabole activiteiten zijn waargenomen, zijn in diverse *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten voor remifentanil geen positieve bevindingen waargenomen. Aangezien de resultaten in lymfoomcellen van muizen niet in *in vitro* en *in vivo* vervolgstudies zijn bevestigd, wordt de behandeling met remifentanil bij patiënten niet als een genotoxisch gevaar beschouwd.

Carcinogeniteit

Lange termijn carcinogeniteitsstudies met remifentanil zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

Remifentanil mag niet worden gemengd met Ringers lactaat injectievloeistof en met een mengsel van Ringers lactaat injectievloeistof en 5% glucose-injectievloeistof. Remifentanil Fresenius Kabi mag niet met propofol worden gemengd in dezelfde oplossing voor intraveneuze toediening. Voor compatibiliteit bij toediening in een lopende intraveneuze katheter, zie rubriek 6.6.

Het wordt niet aanbevolen om Remifentanil Fresenius Kabi via dezelfde lijn toe te dienen als bloed, serum of plasma. Niet-specifieke esterasen in bloedproducten kunnen leiden tot hydrolyse van remifentanil in inactieve metabolieten.

Vóór toediening mag Remifentanil Fresenius Kabi niet worden gemengd met andere therapeutische middelen.

6.3 Houdbaarheid

Zoals verpakt voor verkoop:

Remifentanil Fresenius Kabi 1 mg: 2 jaar

Remifentanil Fresenius Kabi 2 mg: 2 jaar

Remifentanil Fresenius Kabi 5 mg: 2 jaar

Gereconstitueerde oplossing/verdunde oplossing:

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C. Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Wanneer het niet direct wordt gebruikt, zijn de opslagperiode en -condities vóór gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen niet langer te zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste/verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Remifentanil Fresenius Kabi 1 mg: 4 ml kleurloze, glazen injectieflacon van type I met bromobutyl rubberen stop en cap.

Remifentanil Fresenius Kabi 2 mg: 6 ml kleurloze, glazen injectieflacon van type I met bromobutyl rubberen stop en cap.

Remifentanil Fresenius Kabi 5 mg: 10 ml kleurloze, glazen injectieflacon van type I met bromobutyl rubberen stop en cap.

Verpakkingsgrootten: 1 of 5 injectieflacons per doos

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie:

Remifentanil Fresenius Kabi dient te worden bereid voor intraveneus gebruik door de juiste hoeveelheid oplosmiddel (zoals vermeld in de onderstaande tabel) toe te voegen, waardoor een concentratie wordt bereikt van 1 mg/ml remifentanil.

Product	Volume toe te voegen oplosmiddel	Concentratie van de geconstitueerde oplossing
Remifentanil Fresenius Kabi 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil Fresenius Kabi 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil Fresenius Kabi 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Schud totdat het volledig is opgelost. De gereconstitueerde oplossing moet helder, kleurloos en vrij van zichtbare deeltjes zijn.

Verdere verdunning:

Na reconstitutie dient Remifentanil Fresenius Kabi 1 mg/2 mg/5 mg niet te worden toegediend zonder verdere verdunning. Bij manueel gecontroleerde infusie kan Remifentanil Fresenius Kabi verdund worden tot concentraties van 20 tot 250 µg/ml (50 µg/ml is de aanbevolen verdunning voor volwassenen en 20 tot 25 µg/ml voor pediatrische patiënten die 1 jaar en ouder zijn) met één van de volgende, hieronder vermelde intraveneuze vloeistoffen.

Voor doelgecontroleerde infusie (TCI) bedraagt de aanbevolen verdunning van Remifentanil Fresenius Kabi 20 tot 50 microgram/ml.

De verdunning is afhankelijk van de technische capaciteit van de infusiepomp en de te verwachten behoefte van de patiënt.

Eén van de volgende oplossingen dient te worden gebruikt voor verdunning:

Water voor Injecties

50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor injectie

50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor injectie en 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie

9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie

4,5 mg/ml (0,45%) natriumchloride oplossing voor injectie

De volgende intraveneuze oplossingen mogen ook gebruikt worden, indien ze worden toegediend in een lopende intraveneuze katheter:

Ringers lactaat injectievloeistof

Ringers lactaat en glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie

Remifentanil Fresenius Kabi is compatibel met propofol wanneer het wordt toegediend in een lopende intraveneuze katheter.

Er dienen geen andere verdunningsmiddelen te worden gebruikt.

De oplossing dient voor het toedienen visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes. De oplossing dient enkel te worden gebruikt indien deze helder is en vrij van deeltjes.

Onder ideale omstandigheden dienen intraveneuze infusies van remifentanil te worden bereid op het moment van toediening (zie rubriek 6.3).

De inhoud van de flacon is voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte medische producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10 E
3712 BC Huis ter Heide
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Remifentanil Fresenius Kabi 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
RVG 103405

Remifentanil Fresenius Kabi 2 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
RVG 103407

Remifentanil Fresenius Kabi 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
RVG 103409

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 3 december 2009

Datum van hernieuwing van de vergunning: 2 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST – GOEDKEURING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4; 4.5; 4.6 en 4.8: 25 april 2022.