

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Remifentanil B. Braun 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
Remifentanil B. Braun 2 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
Remifentanil B. Braun 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Remifentanil B. Braun 1 mg: één flacon bevat 1 mg remifentanil (als hydrochloride)
Remifentanil B. Braun 2 mg: één flacon bevat 2 mg remifentanil (als hydrochloride)
Remifentanil B. Braun 5 mg: één flacon bevat 5 mg remifentanil (als hydrochloride)

Wanneer het volgens de instructies wordt bereid, is de concentratie van de oplossing van Remifentanil B. Braun 1, 2 en 5 mg na reconstitutie 1 mg/ml (zie rubriek 6.6).

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 wit of geelachtig compact poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Remifentanil is geïndiceerd als een 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. 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 van potente opioïden te herkennen en te behandelen, inclusief respiratoire en cardiale reanimatie. In een dergelijke opleiding moet het verkrijgen en behouden van een vrije luchtweg en het ondersteunen van de ademhaling aan de orde komen.

Continue infusie van remifentanil moet met 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; zie hieronder voor tabellen met voorbeelden van infusiesnelheden per lichaamsgewicht als hulpmiddel bij de titratie van remifentanil naar de anestheticumbehoefte van de patiënt).

Voorzichtigheid is geboden om blokkade of loskoppeling van de infuuslijn te voorkomen. Na gebruik dient de infuuslijn adequaat gespoeld te worden om de restanten remifentanil te

verwijderen. (zie rubriek 4.4). Infuuslijnen/infuusystemen dienen na gebruik verwijderd te worden om onopzettelijke toediening te vermijden.

Remifentanil kan worden toegediend middels 'Target Controlled Infusion' (TCI) met een goedgekeurde infusiepomp die beschikt over het farmacokinetiekmodel van Minto met als covariabelen leeftijd en '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 kan na reconstitutie van het gelyofiliseerde poeder verder worden verdund. Zie rubriek 6.3 voor bewaarcondities en rubriek 6.6 voor aanbevolen verdunners en instructies voor reconstitutie en verdunning van het product voor gebruik.

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 door middel van handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 1: Doseringsrichtlijnen voor volwassenen

| INDICATIE | REMIFENTANIL BOLUS- INJECTIE (µg/kg) | CONTINU REMIFENTANIL INFUUS (µg/kg/min) | |
|---|---|---|------------|
| | | Aanvangs- snelheid | Range |
| Inductie van de anesthesie | 1 (toegediend over minimaal 30 seconden) | 0,5 tot 1 | - |
| Onderhoud van de anesthesie bij patiënten die worden beademd | | | |
| • Stikstofoxide (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 µg/kg/min) | 0,5 tot 1 | 0,25 | 0,05 tot 2 |

Indien remifentanil als langzame bolusinjectie wordt gegeven, dient de injectie over minimaal 30 seconden te worden toegediend.

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 remifentanil zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen (zie 'Gelijktijdig toegediende medicatie').

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 standaarddosis hypnoticum, zoals propofol, thiopental of isofluraan. Toediening van remifentanyl na een hypnoticum zal de kans van het optreden van spierrigiditeit verminderen. remifentanyl kan worden toegediend met een infusiesnelheid van 0,5 tot 1 µg/kg/min, met of zonder een initiële langzame bolusinjectie van 1 µg/kg gegeven over een periode van minstens 30 seconden. Indien endotracheale intubatie na meer dan 8 tot 10 minuten na de start van de infusie van remifentanyl zal plaatsvinden, 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 lichte anesthesie kan elke 2 tot 5 minuten aanvullende bolusinjecties worden gegeven.

Anesthesie bij spontane ademhaling van geanestheeerde patiënten met ademhalingsondersteuning (bijv. laryngenaal masker anesthesie)

Tijdens anesthesie bij spontane ademhaling met een beveiligde luchtweg is het niet ongebruikelijk dat ademhalingsdepressie optreedt. Daarom moet zorg besteed worden aan effecten op de ademhaling mogelijk in combinatie met spierrigiditeit. Speciale zorg is noodzakelijk om de dosis aan te passen aan de behoefte van de patiënt en ondersteuning van de ademhaling kan nodig zijn. Geschikte faciliteiten dienen beschikbaar te zijn om patiënten aan wie remifentanyl is toegediend te kunnen monitoren. Het is noodzakelijk dat deze faciliteiten volledig zijn uitgerust om elke ademhalingsdepressie te kunnen behandelen (intubatieapparatuur moet beschikbaar zijn) en/of spierigiditeit (zie voor meer informatie rubriek 4.4)

De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor inductie en onderhoud van de anesthesie bij geanestheeerde patiënten met spontane ademhaling is 0,04 µg/kg/min met titratie op geleide van het effect. Infusiesnelheden in een range van 0,025- 0,1 µg/kg/min zijn onderzocht.

Bolusinjecties worden niet aanbevolen bij geanestheeerde patiënten met spontane ademhaling.

Remifentanyl moet niet worden toegepast als een analgeticum in procedures waarbij de patiënt bij bewustzijn blijft of indien deze tijdens de procedure geen ondersteuning van het luchtkanaal ontvangt.

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 tot 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 voor het einde van de operatie het gewenste effect heeft bereikt, kan het nodig zijn de toediening van remifentanil voort te zetten om de analgesie vlak na de operatie te handhaven totdat het langer werkende analgeticum een maximaal effect heeft bereikt.

Als remifentanil post operatief wordt gebruikt, mag dit alleen plaatsvinden in een omgeving die volledig is uitgerust met apparatuur voor het monitoren en ondersteunen van de ademhalings- en cardiovasculaire functies en dient onder scherp toezicht te geschieden van personen die speciaal zijn opgeleid om de respiratoire effecten van potente opioïden te herkennen en te behandelen.

Daarnaast wordt aanbevolen patiënten postoperatief nauwgezet op pijn, hypotensie en bradycardie te monitoren.

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

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

Het gebruik van bolusinjecties voor analgesie tijdens de postoperatieve periode wordt niet aanbevolen bij patiënten die spontaan ademen.

Toediening middels Target-Controlled Infusion (TCI)

Inductie en onderhoud van anesthesie bij beademde patiënten

Remifentanil 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 1 hierboven 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 remifentanil van 3 tot 8 ng/ml. Remifentanil 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 remifentanil 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 (hypotensie en bradycardie) van remifentanil te voorkomen (zie tabel 1 hierboven voor handmatig gecontroleerde infusie).

De volgende tabel geeft informatie over equivalente bloedconcentraties remifentanil bij TCI toediening voor verschillende handmatig gecontroleerde infusiesnelheden bij Steady-State:

Tabel 2: Schattingen van de concentraties remifentanil in het bloed (ng/ml) middels het Minto (1997) farmacokinetisch model bij een mannelijke patiënt van 70 kg, 170 cm, 40 jaar, voor enkele handmatig gecontroleerde infusiesnelheden (µg/kg/min) bij Steady-State.

| Remifentanil infusiesnelheid (µg/kg/min) | Remifentanil bloedconcentratie (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 |

De toediening van remifentanil middels TCI voor anesthesie bij spontane ademhaling wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

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 ook Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening/voortzetting in de postoperatieve periode vlak na de operatie in de rubriek hierboven *bij handmatig gecontroleerde infusie*).

De toediening van remifentanil middels TCI voor postoperatieve analgesie wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

4.2.1.2. Pediatriche patiënten (1 tot 12 jaar):

Gelijktijdige toediening van remifentanil en een intraveneus anestheticum voor inductie van anesthesie is niet in detail 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 van remifentanil (zie tabel 3) worden aanbevolen voor onderhoud van de anesthesie:

Tabel 3: Doseringrichtlijnen voor pediatriche patiënten (1-12 jaar)

| GELIJKTIJDIG TOEGEDIEND ANESTHETICUM* | REMIFENTANIL BOLUS-INJECTIE (µg/kg) | CONTINU REMIFENTANIL INFUUS (µg/kg/min) | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---------------------|
| | | Aanvangs-snelheid | Onderhouds-snelheid |
| 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 **over minimaal 30 seconden** te worden gegeven. 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 is de snelheid voor onderhoud van de anesthesie 0,4 tot 3 µg/kg/min. Gegevens voor volwassenen suggereren dat 0,4 µg/kg/min een goede aanvangsdosis is, alhoewel dit niet als zodanig is bestudeerd.

Kinderen dienen te worden gemonitord en de dosis dient te worden getitreerd tot een diepte van de anesthesie 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 zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen, dienen isofluraan, halothaan en sevofluraan te worden toegediend zoals in tabel 3 aanbevolen. Voor doseringsaanbevelingen bij gelijktijdig gebruik van andere hypnotica met remifentanil zijn geen andere data beschikbaar dan die in de tabel staan weergegeven (zie in de rubriek 4.2.1.1.: *Toediening door middel van 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 restactiviteiten meer 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 genomen 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 en zuigelingen (jonger dan 1 jaar)

Er is een beperkte ervaring met klinische studies met remifentanil bij neonaten en zuigelingen (jonger dan 1 jaar; zie rubriek 5.1). Het farmacokinetische profiel van remifentanil bij neonaten en zuigelingen 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 zijn om een dosisaanbeveling voor deze groep te doen, wordt de toediening van remifentanil niet aanbevolen voor deze groep.

Gebruik van totale intraveneuze anesthesie (TIVA): er is beperkte ervaring met klinische studies met remifentanil voor TIVA bij zuigelingen (zie rubriek 5.1). Er zijn echter niet voldoende klinische gegevens voor doseringsaanbevelingen.

4.2.1.4. Speciale groepen van patiënten.

Voor doseringsadviezen voor speciale populaties van patiënten (ouderen en zwaarlijvige patiënten, patiënten met afgenomen nier en/of leverfunctie, patiënten welke neurochirurgie ondergaan en ASA III/IV patiënten) zie rubriek 4.2.4.

4.2.2. Hartanesthesie

Toediening door middel van handmatig gecontroleerde infusie

Voor doseringsadviezen bij patiënten die hartchirurgie ondergaan zie tabel 4 hieronder.

Tabel 4: Doseringrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie

| INDICATIE | REMIFENTANIL BOLUS- INJECTIE ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | CONTINU REMIFENTANIL INFUUS ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) | |
|-----------|---|--|--|
| | | Aanvangs- snelheid | Gebruike- lijke infusie snelheid |
| Intubatie | Niet aanbevolen | 1 | - |

Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening van remifentaniil

Door de zeer snelle beëindiging van het effect van remifentaniil zijn hypertensie, rillen en pijnen gemeld bij patiënten die hartchirurgie hebben ondergaan onmiddellijk na het stopzetten van remifentaniil (zie rubriek 4.8). Om het risico hierop te beperken, dient de geëigende alternatieve analgesie te worden ingesteld (zoals hierboven beschreven), alvorens de remifentaniil infusie wordt beëindigd. De infusiesnelheid dient gedurende tijdsintervallen van ten minste 10 minuten in delen van 25% te worden verminderd, totdat de infusie is beëindigd. Tijdens het ontwennen van de beademing dient de remifentaniil 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 altijd te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie met deze middelen.

Toediening door middel van Target-Controlled Infusion (TCI)

Inductie en onderhoud van anesthesie

Remifentaniil 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 in rubriek 4.2.2. *Doseringsrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie*). In het algemeen kan samen met deze middelen voldoende analgesie voor de inductie van anesthesie en chirurgisch handelen worden bereikt aan de bovenkant van de target bloedconcentraties remifentaniil die voor algemene chirurgische procedures worden gebruikt. In klinisch onderzoek zijn na titratie van remifentaniil naar de behoefte van de individuele patiënt bloedconcentraties tot 20 ng/ml gebruikt. Bij de doseringen die hierboven worden aanbevolen, vermindert remifentaniil de hoeveelheid hypnoticum die voor onderhoud van de anesthesie benodigd is aanzienlijk. Daarom dienen isofluraan en propofol zoals aanbevolen te worden gedoseerd om een toename van hemodynamische effecten zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen (zie tabel 4 in rubriek 4.2.2. *Doseringsrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie*). Voor informatie over de bloedconcentratie remifentaniil die met handmatig gecontroleerde infusie worden bereikt, zie *Tabel 2: Schattingen van de concentraties remifentaniil in het bloed (ng/ml) middels het Minto (1997)* 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 remifentaniil wordt gestaakt of de targetconcentratie wordt verminderd, keert bij een berekende remifentaniilconcentratie in het gebied van 1 tot 2 ng/ml de spontane ademhaling meestal 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 van remifentaniil* in de rubriek 4.2.1.1).

De toediening van remifentaniil door middel van TCI voor postoperatieve analgesie wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

4.2.3. Gebruik in Intensive Care (IC)

4.2.3.1 Volwassenen

Remifentaniil kan worden gebruikt als een analgeticum voor kunstmatig beademde intensive care (IC)-patiënten. Indien nodig kunnen additioneel sedativa worden gegeven.

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 geen patiënten langer dan 3 dagen zijn bestudeerd, zijn bewijzen voor veiligheid en effectiviteit gedurende een langere behandeling niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik van remifentanil niet aanbevolen voor een behandelingsduur langer dan 3 dagen.

Remifentanil TCI is niet bestudeerd bij intensive care patiënten en daarom wordt de toediening van remifentanil door middel van TCI bij deze patiënten niet aanbevolen.

Bij volwassenen wordt aanbevolen dat remifentanil wordt gestart met een infusiesnelheid van 0,1 µg/kg/min (6 µg /kg/uur) tot 0,15 µg /kg/min (9 µg/kg/uur). De infusiesnelheid dient getitreerd te worden in stappen van 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/uur) om de gewenste diepte van sedatie en analgesie te bereiken. Een periode van minimaal 5 minuten tussen de doseringsaanpassingen moet in acht worden genomen. Het niveau van sedatie en analgesie moet nauwlettend worden gevolgd, regelmatig opnieuw worden beoordeeld en de infusiesnelheid van remifentanil indien nodig aangepast. Wanneer een infusiesnelheid van 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/uur) bereikt is en de gewenste diepte 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 µg/kg/min (1,5 µg/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 en sedatie bij individuele patiënten:

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

| CONTINUE REMIFENTANIL INFUSIE µg/kg/min (µg/kg/u) | |
|--|------------------------------|
| Aanvangssnelheid | Range |
| 0,1 (6) tot 0,15 (9) | 0,006 (0,38) tot 0,74 (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) | Infusiesnelheid (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 stimulerende behandelingen 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 µg/kg/min (6 µg/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 µg/kg/min (15 µg/kg/uur), met een maximum van 0,74 µg/kg/min

(44,4 µg/kg/uur) is toegediend om te voorzien in aanvullende analgesie gedurende stimulerende behandelingen.

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 meer aanwezig, ongeacht de duur van de infusie. Na toediening van remifentanil dient men rekening te houden met de mogelijkheid dat tolerantie en hyperalgesie zich ontwikkelen. Daarom dienen aan de patiënt andere analgetica en sedativa te worden toegediend alvorens de toediening van remifentanil wordt stopgezet. Deze middelen dienen tijdig te worden toegediend zodat hun therapeutisch effect tijdig kan intreden en om hyperalgesie en daarmee gepaard gaande hemodynamische veranderingen te vermijden. Het wordt daarom aanbevolen om de keuze van het middel / de middelen, de dosis en het tijdstip van toediening te plannen voordat de toediening van remifentanil wordt beëindigd. Lang werkzame analgetica of intraveneuze of lokale analgetica, welke door de verpleging of de patiënt kunnen worden gecontroleerd, zijn alternatieve mogelijkheden voor analgesie en dienen zorgvuldig te worden gekozen afhankelijk van de behoeften van de patiënt.

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 remifentanil

Om zeker te zijn van een soepel verloop van het ontwaken uit een op remifentanil gebaseerd regime wordt aanbevolen de infusiesnelheid in stappen te titreren tot 0,1 µg/kg/min. (6 µg/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 remifentanil infusie niet te worden verhoogd en dient alleen titratie naar beneden te geschieden, zonodig aangevuld met andere analgetica.

Bij beëindiging van remifentanil 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 middelen.

4.2.3.2 Kinderen in de Intensive Care

Het gebruik van remifentanil bij kinderen in de Intensive Care wordt niet aanbevolen omdat er voor deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

4.2.3.3 IC-patiënten met nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen, waaronder nierfunctie vervangende therapie, zijn géén aanpassingen van de hierboven aanbevolen doseringen nodig. De klaring van de carboxylzuurmetabooliet 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

Met enige voorzichtigheid dient remifentanil bij deze bevolkingsgroep te worden toegediend. De initiële aanvangsdosis van remifentanil bij patiënten ouder dan 65 jaar dient de helft te zijn van de aanbevolen dosis bij volwassenen en vervolgens kan de dosis worden getitreerd naar de individuele reactie van de patiënt omdat bij ouderen een hogere gevoeligheid voor

farmacologische effecten van remifentanil wordt gezien. Deze 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 remifentanil 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).

Intensive Care:

Vermindering van de aanvangsdosis is niet noodzakelijk (zie rubriek 4.2.3 Gebruik in de Intensive Care (IC)).

4.2.4.2 Patiënten met een overgewicht

Het wordt bij handmatig gecontroleerde infusie aanbevolen om bij patiënten met een overgewicht de remifentanil dosering te reduceren en te baseren op het ideale lichaamsgewicht omdat de klaring en het verdelingsvolume van remifentanil 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 TCI zorgvuldig naar de individuele respons te worden getitreerd.

4.2.4.3 Patiënten met nierfunctiestoornissen

Op basis van de tot op heden uitgevoerde onderzoeken is een dosisaanpassing bij patiënten met afgenomen nierfunctie, inclusief intensive care patiënten, niet noodzakelijk. De klaring van de carboxylzuurmetaboliet is echter verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen

4.2.4.4 Patiënten met leverfunctiestoornissen

Er is geen aanpassing van de initiële dosis nodig tegenover de dosis die wordt gebruikt bij gezonde volwassenen, omdat het farmacokinetisch profiel van remifentanil in deze patiëntenpopulatie onveranderd is. Echter, patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis 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 behoefte van de patiënt.

4.2.4.5. Neurochirurgie patiënten

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 remifentanyl middels TCI een lagere initiële targetconcentratie van 1,5 tot 4 ng/ml te worden gebruikt 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 remifentanyl voor handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 7: Remifentanyl infusiesnelheden (ml/kg/uur)

| Afgiftesnelheid genees- middel (µg/kg/min) | Afgiftesnelheid infuus (ml/kg/u) voor oplossingen met een concentratie van | | | |
|---|---|----------------------|----------------------|------------------------|
| | 20 µg/ml 1mg/50ml | 25 µg/ml 1mg/40ml | 50 µg/ml 1mg/20ml | 250 µg/ml 10mg/40ml |
| 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: Remifentanyl infusiesnelheden (ml/u) voor een oplossing van 20µg/ml

| Infusie- snelheid (µg/kg/min) | Gewicht patiënt (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 |

Tabel 9: Remifentanil infusiesnelheden (ml/u) voor een oplossing van 25µg/ml

| Infusie- snelheid (µg/kg/min) | Gewicht patiënt (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 |

Tabel 10: Remifentanil infusiesnelheden (ml/u) voor een oplossing van 50µg/ml

| Infusie- snelheid (µg/kg/min) | Gewicht patiënt (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 |

Tabel 11: Remifentanil infusiesnelheden (ml/uur) voor een oplossing van 250µg/ml

| Infusie- snelheid (µg/kg/min) | Gewicht patiënt (kg) | | | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 0,1 | 0,72 | 0,96 | 1,20 | 1,44 | 1,68 | 1,92 | 2,16 | 2,40 |
| 0,15 | 1,08 | 1,44 | 1,80 | 2,16 | 2,52 | 2,88 | 3,24 | 3,60 |
| 0,2 | 1,44 | 1,92 | 2,40 | 2,88 | 3,36 | 3,84 | 4,32 | 4,80 |
| 0,25 | 1,80 | 2,40 | 3,00 | 3,60 | 4,20 | 4,80 | 5,40 | 6,00 |
| 0,5 | 3,60 | 4,80 | 6,00 | 7,20 | 8,40 | 9,60 | 10,80 | 12,00 |
| 0,75 | 5,40 | 7,20 | 9,00 | 10,80 | 12,60 | 14,40 | 16,20 | 18,00 |

| | | | | | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1,0 | 7,20 | 9,60 | 12,00 | 14,40 | 16,80 | 19,20 | 21,60 | 24,00 |
| 1,25 | 9,00 | 12,00 | 15,00 | 18,00 | 21,00 | 24,00 | 27,00 | 30,00 |
| 1,5 | 10,80 | 14,40 | 18,00 | 21,60 | 25,20 | 28,80 | 32,40 | 36,00 |
| 1,75 | 12,60 | 16,80 | 21,00 | 25,20 | 29,40 | 33,60 | 37,80 | 42,00 |
| 2,0 | 14,40 | 19,20 | 24,00 | 28,80 | 33,60 | 38,40 | 43,20 | 48,00 |

4.3 **Contra-indicaties**

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

Remifentanil B. Braun is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor remifentanil of andere fentanyl analoga of voor één van de hulpstoffen.

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 van potente opioïden te herkennen en te behandelen, inclusief respiratoire- en cardiale reanimatie. In een dergelijke opleiding moet het verkrijgen en behouden van een vrije luchtweg en het ondersteunen van de ademhaling aan de orde komen.

Omdat geen patiënten langer dan 3 dagen zijn bestudeerd zijn bewijzen voor veiligheid en effectiviteit gedurende een langere behandeling niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik van remifentanil niet aanbevolen voor een behandelingsduur langer dan 3 dagen bij intensive care patiënten.

Snelle beëindiging van het effect/overzetten naar alternatieve analgesie

Door de snelle beëindiging van het effect van remifentanil kunnen patiënten snel bijkomen uit de anesthesie en zijn er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van remifentanil geen opioïde restactiviteiten meer aanwezig. Gedurende de toepassing van remifentanil als een μ -opioïde agonist dient men rekening te houden met de mogelijkheid dat tolerantie en hyperalgesie zich ontwikkelen. Daarom moeten aan de patiënt andere analgetica en sedativa worden toegediend alvorens de toediening van remifentanil wordt beëindigd. Deze middelen dienen tijdig te worden toegediend zodat hun therapeutisch effect tijdig kan intreden en om hyperalgesie en daarmee gepaard gaande hemodynamische veranderingen te vermijden. Aan patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan en bij wie rekening wordt gehouden met postoperatieve pijn, 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 is afhankelijk van de chirurgische procedure en de mate van postoperatieve zorg. Als andere opioïden worden toegediend als onderdeel van het regime voor overzetten naar alternatieve analgesie, dient het voordeel van het geven van geëigende postoperatieve analgesie te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie van deze middelen.

Onderbreking van de behandeling en onthoudingssyndroom

Herhaalde toediening met korte intervallen gedurende langere perioden kan leiden tot onthoudingssyndroom na beëindiging van de behandeling. Symptomen waaronder tachycardie, hypertensie en agitatie zijn in zeldzame gevallen gemeld na abrupte beëindiging, vooral na langdurige toediening van meer dan 3 dagen. Indien dit optrad, bleken opnieuw toedienen en vermindering van de infusie verbetering te brengen. Toepassing van Remifentanil B. Braun bij beademde intensive care patiënten wordt niet aanbevolen bij behandelingen van langer 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 ondersteunende 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 μ -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 moet worden gegeven aan patiënten met een afgenomen longfunctie en met ernstige leveraandoeningen. Deze patiënten kunnen iets gevoeliger zijn voor de ademhalingsdepressie effecten van remifentanil. Deze patiënten dienen nauwgezet te worden gemonitord en de dosis remifentanil dient getitreerd te worden naar de individuele behoeften 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 remifentanil, zelfs na verlengde toediening, geen terugkerende ademhalingsdepressie. Echter in de aanwezigheid van versturende factoren (bijv. onachtzame toediening van bolus doses (zie rubriek hieronder) en de toediening van begeleidende langer werkzame opioïden) is melding gemaakt van het optreden van ademhalingsdepressie tot wel 50 minuten na beëindiging van de infusie. Aangezien vele factoren het postoperatieve herstel beïnvloeden, is het belangrijk er zeker van te zijn dat de patiënt bij volledig bewustzijn is en dat een adequate spontane ademhaling aanwezig is voordat de patiënt wordt ontslagen uit de verkoeverkamer.

Cardiovasculaire effecten

Hypotensie en bradycardie kunnen leiden tot asystolie en hartstilstand (zie rubrieken 4.5 en 4.8) die kunnen worden behandeld door de infusiesnelheid van remifentanil of de dosis van gelijktijdig toegediende anesthetica te verlagen, of, waar nodig, door het gebruik van i.v. vloeistoffen, vasopressieve middelen of anticholinergica.

Patiënten met een zwakke conditie, hypovolemische patiënten en oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de cardiovasculaire effecten van remifentanil.

Onopgemerkte toediening

In de dode ruimte van de intraveneuze lijn en/of canule kan voldoende remifentanil 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 remifentanil toe te dienen via een snel lopende intraveneuze lijn of via een daarvoor speciaal bestemde intraveneuze lijn die wordt verwijderd als de toediening van remifentanil wordt beëindigd.

Neonaten/zuigelingen

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van remifentanil bij neonaten/zuigelingen jonger dan één jaar (zie rubriek 4.2.1.3 en 5.1).

Tolerantie en opioïdengebruikstoornis (overmatig gebruik en afhankelijkheid)

Herhaalde toediening van opioïden kan leiden tot tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en opioïdengebruikstoornis (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 middelgebruikstoornissen (waaronder alcoholgebruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere geestelijke gezondheidsstoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Remifentanil reduceert, net zoals andere opioïden, zowel bij handmatig gecontroleerde toediening als bij TCI, de dosis van inhalatie en i.v. anesthetica en benzodiazepines die vereist zijn voor anesthesie (zie rubriek 4.2). Als de dosis van gelijktijdig toegediende CZS dempende geneesmiddelen niet wordt gereduceerd, kunnen patiënten een toegenomen incidentie van bijwerkingen ervaren die geassocieerd zijn met deze middelen.

Informatie over geneesmiddelinteracties met andere opioïden in relatie tot anesthesie is nauwelijks beschikbaar. Gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) vergroot het risico op overdosering van opioïden, ademhalingsdepressie en overlijden.

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 rubrieken 4.4 en 4.8).

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen.

Remifentanil B.Braun dient alleen gebruikt te worden tijdens de zwangerschap als het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Weeën en bevalling

Er zijn onvoldoende gegevens om remifentanil te kunnen aanbevelen voor gebruik bij de bevalling en bij een keizersnede. Het is bekend dat remifentanil de placenta passeert en fentanyl-analogen kunnen bij kinderen ademhalingsdepressie veroorzaken. 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).

Borstvoeding

Het is niet bekend of remifentanil wordt uitgescheiden in de moedermelk. Echter, daar fentanyl-analogen 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.

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

Remifentanil heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De arts zal beslissen wanneer deze activiteiten mogen worden hervat.

Als een vroegtijdig ontslag is voorzien na toediening van remifentanil, gevolgd door behandeling met anesthetica, dienen patiënten geadviseerd te worden geen auto te besturen of een machine te bedienen. De arts moet beslissen wanneer deze activiteiten weer mogen worden hervat. Geadviseerd wordt de patiënt te vergezellen wanneer deze naar huis terugkeert en 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 binnen enkele minuten na beëindiging of na vermindering van de toedieningssnelheid van remifentanil.

De hieronder gegeven frequenties zijn gebruikt om het optreden van een bijwerking te classificeren:

| | |
|-------------|---|
| Zeer vaak | $\geq 1/10$ |
| Vaak | $\geq 1/100$ en $< 1/10$ |
| Soms | $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$ |
| Zelden | $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$ |
| Zeer zelden | $< 1/10.000$ |
| Niet bekend | (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |

Incidentie is hieronder vermeld voor elk lichaamstelsel:

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Allergische reacties waaronder anafylaxie zijn waargenomen bij patiënten die remifentanil in combinatie met één of meer anesthetica kregen

Psychische stoornissen

Niet bekend: Medicatieafhankelijkheid, onthoudingssyndroom

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer 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 anesthetische middelen kregen
Niet bekend: Atrioventriculair blok, aritmie

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak Hypotensie
Vaak Postoperatief optredende hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak Acute respiratoire depressie, apneu, hoest
Soms Hypoxie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak Misselijkheid, braken
Soms Obstipatie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak Pruritus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Postoperatief rillen
Soms Postoperatieve pijn
Niet bekend Geneesmiddel tolerantie

Stopzetten van de behandeling

Na het abrupt staken van de toediening van remifentanil zijn symptomen zoals tachycardie, hypertensie en agitatie zelden gemeld, zelfs na een langdurige toediening van meer 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (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 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 H06

Remifentanil is een selectieve μ -opioïd agonist met een snelle werkingsaanvang en een zeer korte werkingsduur. De μ -opioïd activiteit van remifentanil wordt geantagoneerd door narcotische antagoneerders zoals naloxon.

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

Neonaten/zuigelingen jonger dan 1 jaar:

In een gerandomiseerd (remifentanil:halothaan, verhouding van 2:1), open-label multicentrisch onderzoek met parallelle groepen bij 60 zuigelingen en neonaten ≤ 8 weken oud (gemiddeld 5,5 weken) met een lichamelijke ASA-status van I-II die pyloromyotomie ondergingen, werden de werkzaamheid en veiligheid van remifentanil (toegediend als een initiële continue infusie van 0,4 µg/kg/min plus aanvullende doses of wijzigingen in de infusiesnelheid waar nodig) vergeleken met halothaan (toegediend bij 0,4% met aanvullende verhogingen waar nodig). Onderhoud van de anesthesie werd bereikt door de additionele toevoeging van 70% stikstofoxide (N₂O) plus 30% zuurstof. Verkoevertijden waren beter in de remifentanilgroep ten opzichte van de halothaangroep (niet significant). Gebruik van totale intraveneuze anesthesie (TIVA) – kinderen van 6 maanden tot 16 jaar: in drie gerandomiseerde, open-label onderzoeken werd TIVA met remifentanil in kinderchirurgie vergeleken met inhalatie-anesthesie. De resultaten worden in de tabel hieronder samengevat.

| Chirurgische ingreep | Leeftijd (v), (N) | Conditie-onderzoek (onderhoud) | Extubatie (min) (gemiddelde (SD)) |
|----------------------------------|--------------------------|--|--|
| Onderbuik-/urologische chirurgie | 0,5-16 (120) | TIVA: propofol (5-10 mg/kg/uur) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min) inhalatie-anesthesie: sevofluraan (1,0-1,5 MAC) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min) | 11,8 (4,2) 15,0 (5,6) (p<0,05) |
| KNO-chirurgie | 4-11 (50) | TIVA: propofol (3 mg/kg/uur) + remifentanil (0,5 µg/kg/min) inhalatie-anesthesie: desfluraan (1,3 MAC) + N ₂ O-mengsel | 11 (3,7) 9,4 (2,9) niet significant |
| Algemene of KNO-chirurgie | 2-12 (153) | TIVA: propofol (100-200 µg/kg/min) + remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) inhalatie-anesthesie: sevofluraan (1,0-1,5 MAC) + N ₂ O-mengsel | vergelijkbare extubatietijden (op basis van beperkte gegevens) |

Bij het onderzoek met onderbuik-/urologische chirurgie waarin remifentanil/propofol werd vergeleken met remifentanil/sevofluraan, trad hypotensie significant vaker op onder remifentanil/sevofluraan, en trad bradycardie significant vaker op onder remifentanil/propofol. Bij het onderzoek met KNO-chirurgie waarin remifentanil/propofol werd vergeleken met desfluraan/stikstofoxide, werd bij patiënten die desfluraan/stikstofoxide kregen, een significant hogere hartslag waargenomen vergeleken met remifentanil/propofol en met baselinewaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

De remifentanilspiegels in het bloed zijn over het gehele doseringsgebied evenredig aan de toegediende doses. Toename van de infusiesnelheid met stappen van 0,1 µg/kg/min 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 esterasen in het bloed en in de weefsels wordt gemetaboliseerd. Metabolisatie van remifentanil resulteert in de vorming van een praktisch inactieve carboxylzuurmetaboliet (met een potentie 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 wordt circa 95% van de carboxylzuurmetaboliet van remifentanil in de urine teruggevonden.

Remifentanil is geen substraat voor plasmacholine-esterase.

Passage in de placenta en de moedermelk

In een klinische studie was de concentratie van remifentanil in het maternale bloed ongeveer twee keer zo hoog als de concentratie in het foetale bloed. In sommige gevallen werden echter foetale concentraties gemeten welke identiek waren aan de maternale concentratie. De navelstreng arterio-veneuze ratio van de remifentanilconcentraties was ongeveer 30%, dit suggereert dat remifentanil door de neonat wordt gemetaboliseerd. Bij lacterende ratten wordt aan remifentanil gerelateerd materiaal in de moedermelk aangetroffen.

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 wordt niet wezenlijk beïnvloed bij patiënten met verschillende gradaties van nierfunctiestoornissen, zelfs niet na een toediening tot 3 dagen op de IC.

De klaring van de carboxylzuurmetaboliet is verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Bij IC-patiënten met matige / ernstige nierfunctiestoornissen kan verwacht worden dat de concentratie van de carboxylzuurmetaboliet tot het 100-voudige van de remifentanil concentratie 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. Gegevens over de veiligheid en het farmacokinetisch profiel van de metaboliet na infusies van remifentanil voor periodes langer dan 3 dagen zijn tot op heden niet beschikbaar.

Er is geen bewijs dat remifentanil geëxtraheerd wordt gedurende nierfunctie-vervangende therapie.

De carboxylzuurmetaboliet wordt gedurende hemodialyse voor 25 - 35% geëxtraheerd. Bij patiënten met anurie neemt de halfwaarde tijd van de carboxylzuurmetaboliet toe tot 30 uur.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van remifentanil wordt niet veranderd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis die in afwachting zijn van een levertransplantatie of gedurende een anhepatische fase van een levertransplantatie. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis 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 behoefte van de patiënt.

Pediatrische patiënten

De gemiddelde klaring en het steady-state distributievolume van remifentanil zijn verhoogd bij jongere kinderen en nemen bij 17-jarigen af tot waarden van jonge gezonde volwassenen. 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 (ongeveer 25%). De farmacodynamische activiteit van remifentanil neemt toe met de leeftijd. De EC₅₀ van remifentanil voor de vorming van deltagolven op een electroëncephalogram (EEG) is bij ouderen 50% lager dan bij jongere patiënten; daarom 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

Zoals enkele andere fentanyl-analogen laat remifentanil een toename zien van de duur van de actiepotentiaal bij geïsoleerde Purkinje-vezels van honden. Er waren geen effecten waarneembaar bij een concentratie van 0,1 micromolair (38 ng/ml). Effecten waren waarneembaar bij een concentratie van 1 micromolair (377 ng/ml) en deze waren statistisch significant bij een concentratie van 10 micromolair (3770 ng/ml). Deze concentraties zijn respectievelijk 12 maal en 119 maal de hoogste waarschijnlijke vrije concentraties (of respectievelijk 3 maal en 36 maal de hoogste waarschijnlijke concentraties in volledig bloed) als de maximaal aanbevolen therapeutische dosis wordt gevolgd.

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, 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 door 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.

Intrathecaal toediening van glycine alleen (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 glycine-component. Door de

betere buffercapaciteit van het bloed, de snellere verdunning en de lage glycineconcentratie van de Remifentanil B. Braun formulering zijn deze bevindingen klinisch niet relevant voor de intraveneuze toepassing van Remifentanil B. Braun.

Reproductie toxiciteitsstudies

Studies naar migratie naar de placenta bij ratten en konijnen lieten zien dat pups blootgesteld worden aan remifentanil en/of zijn metabolieten gedurende groei en ontwikkeling. Remifentanil gerelateerd materiaal migreert in de melk van lacterende ratten.

Bij mannetjesratten werd een reductie van de fertiliteit waargenomen als remifentanil gedurende ten minste 70 dagen als intraveneuze injectie werd toegediend in een dosering van 0,5 mg/kg, hetgeen ongeveer 250 keer de maximale aanbevolen humane bolusdosis is van 2 µg/kg. De fertiliteit van vrouwtjesratten werd niet beïnvloed bij doseringen tot 1 mg/kg indien toegediend ten minste 15 dagen voor de paring. Bij doseringen van remifentanil bij ratten tot aan 5 mg/kg en konijnen tot aan 0,8 mg/kg werden geen teratogene effecten waargenomen. Toediening van remifentanil aan ratten gedurende de eindfase van de dracht en gedurende de lactatie in doseringen tot aan 5 mg/kg IV 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 bij dieren zijn met remifentanil niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Remifentanil mag alleen worden gemengd met de infusievloeistoffen die worden aanbevolen (zie rubriek 6.6).

Remifentanil mag niet worden gemengd met Ringer lactaat injectievloeistof en met een mengsel van Ringer lactaat injectievloeistof en 5% glucose-injectievloeistof.

Remifentanil B. Braun mag niet met propofol worden gemengd in dezelfde oplossing voor intraveneuze toediening. Voor verenigbaarheden indien toegediend in een lopende IV katheter, zie rubriek 6.6.

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

Vóór toediening mag Remifentanil B. Braun niet worden gemengd met andere therapeutische middelen.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacons:

Remifentanil B. Braun 1 mg: 2 jaar
Remifentanil B. Braun 2 mg: 2 jaar
Remifentanil B. Braun 5 mg: 2 jaar

Na reconstitutie / verdunning:

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 gevalideerd aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na bereiding/verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Remifentanil B. Braun 1 mg: 4 ml injectieflacon van kleurloos type I glas met broombutyl rubberen stop en aluminium sluiting.
Remifentanil B. Braun 2 mg: 6 ml injectieflacon van kleurloos type I glas met broombutyl rubberen stop en aluminium sluiting.
Remifentanil B. Braun 5 mg: 10 ml injectieflacon van kleurloos type I glas met broombutyl rubberen stop en aluminium sluiting.

Verpakkingsgrootten: 5 injectieflacons per verpakking.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie:

Remifentanil B. Braun dient te worden bereid voor intraveneus gebruik door de juiste hoeveelheid (zie tabel onder) van een van de geschikte verdunningsvloeistoffen toe te voegen, waardoor een concentratie van 1 mg/ml remifentanil wordt bereikt.

| Presentatie | Volume verdunningsmiddel | Concentratie van de gereconstitueerde oplossing |
|----------------------------|---------------------------------|--|
| Remifentanil B. Braun 1 mg | 1 ml | 1 mg/ml |
| Remifentanil B. Braun 2 mg | 2 ml | 1 mg/ml |
| Remifentanil B. Braun 5 mg | 5 ml | 1 mg/ml |

Schud totdat volledig opgelost. De gereconstitueerde oplossing dient helder, kleurloos en vrij van zichtbare deeltjes te zijn.

Verdere verdunning:

Na reconstitutie kan Remifentanil B. Braun 1mg/2mg/5mg verder worden verdund (voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verdunning, zie rubriek 6.3, en zie hieronder voor de aanbevolen verdunningsmiddelen).

Voor handmatig gecontroleerde infusie kan dit geneesmiddel worden verdund tot concentraties van 20 tot 250 µg/ml (50 µg/ml is de aanbevolen concentratie voor volwassenen en 20-25 µg/ml voor kinderen van 1 jaar en ouder).

Voor TCI is de aanbevolen verdunning van Remifentanil B. Braun 20 tot 50 µg/ml.

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

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

- Water voor injecties
- Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie
- Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie en natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- Natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie

Het is aangetoond dat remifentanil verenigbaar is met de volgende intraveneuze oplossingen indien het wordt toegediend in een lopende IV katheter:

- Ringer lactaat, oplossing voor injectie
- Ringer lactaat, oplossing voor injectie en glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie

Het is aangetoond dat remifentanil verenigbaar is met propofol indien het wordt toegediend in een lopende IV katheter.

Geen andere verdunningsvloeistoffen dienen gebruikt te worden.

Na verdunning dient het product visueel geïnspecteerd te worden op zichtbare deeltjes voor toediening. De oplossing mag alleen gebruikt worden indien deze helder en vrij van zichtbare deeltjes is.

Aanbevolen wordt om intraveneuze infusies van remifentanil vlak voor gebruik te bereiden (zie rubriek 6.3)

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Ongebruikt product of afval moet worden vernietigd in overeenstemming met lokale richtlijnen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

B. Braun Melsungen AG
Carl Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Duitsland

Postadres:
P.O. Box
34209 Melsungen
Duitsland

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

Remifentanil B. Braun 1 mg: RVG 103433
Remifentanil B. Braun 2 mg: RVG 103434
Remifentanil B. Braun 5 mg: RVG 103435

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 december 2009
Datum van laatste hernieuwing: 2 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8:
11 mei 2022.