

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Remifentanil Mylan 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

Remifentanil Mylan 2 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

Remifentanil Mylan 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 mg remifentanil (als hydrochloride).

Elke injectieflacon bevat 2 mg remifentanil (als hydrochloride).

Elke injectieflacon bevat 5 mg remifentanil (als hydrochloride).

Na reconstitutie bevat de oplossing 1 mg/ml remifentanil (als hydrochloride), wanneer het volgens voorschrift wordt bereid (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 poeder.

pH van de gereconstitueerde oplossing: 2,5 tot 3,5.

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 volwassenen, 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. Tijdens 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 d.m.v. 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).

Remifentanil kan ook worden toegediend middels 'Target-Controlled Infusion' (TCI) met een goedgekeurde infusiepomp, die is uitgerust met het farmacokinetiekmodel van Minto met als covariabelen leeftijd en 'Lean Body Mass' (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Voorzichtigheid is geboden teneinde blokkade of onderbreking van de infuuslijn te voorkomen en om de lijn na gebruik voldoende te spoelen opdat de resterende hoeveelheid remifentanil wordt verwijderd (zie rubriek 4.4).

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 verder worden verdund na reconstitutie (zie rubrieken 6.3 en 6.6).

Voor handmatig gecontroleerde infusie kan remifentanil verdund worden tot concentraties van 20 tot 250 microgram/ml (50 microgram/ml is de aanbevolen dosering voor volwassenen en 20 tot 25 microgram/ml voor kinderen van 1 jaar en ouder).

Voor TCI is de aanbevolen verdunning van remifentanil 20 tot 50 microgram/ml.

Algehele anesthesie

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

Volwassenen

Toediening door middel van handmatig gecontroleerde infusie

De onderstaande tabel geeft de aanvangssnelheid van de injectie/infuus en de doseringsrange weer:

Doseringsrichtlijnen voor volwassenen

Indicatie	Bolusinjectie (microgram/kg)	Continue infusie (microgram/kg/min)	
		aanvangssnelheid	doseringsrange
Inductie van anesthesie	1 (gedurende minimaal 30 seconden toedienen)	0,5-1	-
Onderhoud van de anesthesie bij patiënten die worden beademd			
• Stikstofoxide (lachgas) N ₂ O (66 %)	0,5-1	0,4	0,1-2
• Isofluraan (aanvangsdosis 0,5 MAC)	0,5-1	0,25	0,05-2
• Propofol (aanvangsdosis 100 microgram/kg/min)	0,5-1	0,25	0,05-2

Indien remifentanil als langzame bolusinjectie wordt gegeven, 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. Daarom dienen isofluraan en propofol te worden toegediend zoals in de bovenstaande tabel wordt aanbevolen om een verergering van hemodynamische effecten zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen (zie "Gelijktijdig toegediende medicatie").

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

Inductie van de anesthesie:

Voor inductie van anesthesie dient remifentanil te worden toegediend met een standaarddosis van een hypnoticum, zoals propofol, thiopental of isofluraan. Toediening van remifentanil na een hypnoticum zal de kans op het optreden van spierrigiditeit verminderen. Remifentanil 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 gedurende een periode van minimaal 30 seconden te worden toegediend.

Indien endotracheale intubatie na minimaal 8 tot 10 minuten na de start van infusie van remifentanil plaatsvindt, is een bolusinjectie niet noodzakelijk.

Onderhoud van anesthesie bij patiënten die worden beademd:

Op grond van de toegepaste anesthesietechniek dient de infusiesnelheid van remifentanil na endotracheale intubatie af te nemen volgens bovenstaande tabel. Als gevolg van het snel intredende effect en de korte werkingsduur van remifentanil 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% of 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 bolusinjectie worden gegeven.

Anesthesie bij patiënten onder narcose met een spontane ademhaling en een beveiligde luchtweg (bijv. anesthesie met een larynxmasker):

Bij patiënten onder narcose met een spontane ademhaling en een beveiligde luchtweg is het niet ongevoerd dat ademhalingsdepressie optreedt. Er is ook het risico op spierrigiditeit. Daarom moet zorg worden besteed aan effecten op de ademhaling, uiteindelijk 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 en/of spoedintubatie kan nodig zijn. Geschikte faciliteiten dienen beschikbaar te zijn om patiënten aan wie remifentanil is toegediend te kunnen monitoren. Het is noodzakelijk dat deze faciliteiten volledig zijn uitgerust om elke ademhalingsdepressie inclusief intubatie en/of spierrigiditeit te kunnen behandelen (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor aanvullende analgesie in patiënten onder narcose met spontane ademhaling 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 patiënten onder narcose met spontane ademhaling.

Remifentanil dient niet te worden toegepast als analgeticum tijdens procedures waarbij patiënten bij bewustzijn blijven of geen beademing krijgen tijdens de procedure.

Gelijktijdig toegediende medicatie:

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

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

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

Vanwege de zeer korte werkingsduur van remifentanil 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 remifentanil 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 remifentanil voort te zetten om de analgesie vlak na de operatie te handhaven totdat het langer werkende analgeticum een maximaal effect heeft bereikt.

Richtlijnen voor het gebruik bij kunstmatig beademde IC-patiënten worden gegeven in rubriek “Gebruik op de Intensive Care”.

Bij patiënten die spontaan ademen, dient de infusiesnelheid van remifentanil 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 0,025 microgram/kg/min om een evenwicht te bereiken tussen de mate van analgesie en ademhalingsfrequentie van de patiënt.

Remifentanil mag alleen worden toegediend 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.

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

Toediening middels Target-Controlled Infusion

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 de tabel in rubriek “Volwassenen”).

In het algemeen kan samen met deze middelen voldoende analgesie worden bereikt voor de inductie van anesthesie en chirurgisch handelen 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 benodigde hoeveelheid hypnoticum voor onderhoud van de anesthesie aanzienlijk. Daarom dienen isofluraan en propofol te worden toegediend zoals hierboven aanbevolen om een toename van hemodynamische effecten zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen (zie de tabel en de sectie “Gelijktijdig toegediende medicatie” in rubriek “Volwassenen”).

Voor informatie over de bloedconcentratie remifentanil die met handmatig gecontroleerde infusie wordt bereikt, zie Tabel 6.

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 terug bij een berekende remifentanilconcentratie in het gebied van 1 tot 2 ng/ml. 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 “Volwassenen”).

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

Pediatrische patiënten (1 tot 12 jaar):

Gelijktijdige toediening van remifentanil en een intraveneus anestheticum voor de inductie van anesthesie is niet gedetailleerd bestudeerd en wordt daarom niet aanbevolen.

Omdat remifentanil TCI niet bij kinderen is onderzocht, kan bij deze patiënten de toediening van remifentanil middels TCI niet worden aanbevolen.

Onderstaande doseringen van remifentanil worden aanbevolen voor onderhoud van de anesthesie:

Doseringsrichtlijnen voor kinderen (1-12 jaar)

Gelijktijdig toegediend anestheticum*	Bolusinjectie (microgram/kg)	Continue infusie (microgram/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 **gedurende 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 bedraagt de onderhoudssnelheid 0,4 tot 3 microgram/kg/min. Gegevens voor volwassenen suggereren dat 0,4 microgram/kg/min. een goede aanvangsdosis is, hoewel dit niet als zodanig is onderzocht. 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 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 “Volwassenen” – “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 zeer snelle beëindiging van het effect van remifentanil is er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening geen restactiviteit aanwezig. Aan patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan en bij wie postoperatieve pijn wordt verwacht, dienen vóór het stopzetten van de toediening van remifentanil analgetica 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).

Neonaten/kinderen (jonger dan 1 jaar)

Er is beperkte klinische onderzoekservaring van remifentanil bij neonaten en kinderen (jonger dan 1 jaar, zie rubriek 5.1). Het farmacokinetische profiel van remifentanil bij pasgeborenen 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 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.

Anesthesie bij hartchirurgie

Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie

Doseringsrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie

Indicatie	Bolusinjectie (microgram/kg)	Continue infusie (microgram/kg/min)	
		aanvangssnelheid	doseringsrange
Inductie	Niet aanbevolen	1	-
Onderhoud van de anesthesie			
• 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, vóór extubatie	Niet aanbevolen	1	0 tot 1

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik bij patiënten onder de 18 jaar die hartchirurgie ondergaan, om een dosering voor deze populatie te kunnen aanraden.

Remifentanil wordt niet aanbevolen voor patiënten met een slechte linker ventriculaire functie (linker ventriculaire ejectie fractie van minder dan 0,35), omdat het veilig gebruik van dit geneesmiddel niet is vastgesteld.

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

Onderhoudsperiode van de anesthesie:

Na endotracheale intubatie dient de infusiesnelheid van remifentanil te worden getitreerd, afhankelijk van de behoefte van de patiënt. Indien noodzakelijk kunnen aanvullende langzame bolusdoses worden toegediend. Hoogrisico hartpatiënten, zoals met slechte 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 op hypotherme cardiopulmonaire bypass (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig toegediende medicatie:

Bij bovengenoemde aanbevolen doseringen verlaagt remifentanil de hoeveelheid hypnoticum die nodig is om anesthesie te behouden significant. Om een toename van hemodynamische effecten zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen, dienen isofluraan en propofol te worden toegediend zoals

hierboven wordt aanbevolen. Voor doseringsaanbevelingen bij gelijktijdig gebruik van andere hypnotica met remifentanil zijn geen andere data beschikbaar dan die in de tabel staan aangegeven (zie rubriek “Volwassenen” – “Gelijktijdig toegediende medicatie”).

Richtlijnen voor postoperatief patiënt management

Voortzetting van remifentanil om postoperatief analgesie te geven vóór extubatie:

Het wordt aanbevolen om de infusiesnelheid van remifentanil op de laatst gebruikte intra-operatieve snelheid te houden gedurende het overbrengen van patiënten naar de postoperatieve ruimte. 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 remifentanil te worden afgestemd op de individuele behoeften van de patiënt (zie rubriek “Gebruik in de Intensive Care (IC)” voor nadere informatie over de behandeling van IC-patiënten).

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van remifentanil wordt beëindigd:

Door de zeer snelle beëindiging van het effect van remifentanil is er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening geen opioïde restactiviteit aanwezig. Alvorens de toediening van remifentanil wordt stopgezet, dienen aan de patiënt andere analgetica en sedativa te worden toegediend. Deze middelen dienen tijdig vooraf te worden toegediend zodat het therapeutische effect kan intreden. Het wordt daarom aanbevolen om de keuze van het middel/de middelen, de dosis en het tijdstip van toediening te plannen vóórdat de patiënt van de beademing wordt afgehaald.

Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening van remifentanil:

Door de zeer snelle beëindiging van het effect van remifentanil zijn onmiddellijk na het stopzetten van remifentanil bij hartpatiënten hypertensie, rillen en pijn gemeld (zie rubriek 4.8). Om het risico hierop te beperken, dient de geëigende alternatieve analgesie te worden ingesteld (zie hierboven), vóór beëindiging van de remifentanil infusie.

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 remifentanil 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 Target-Controlled Infusion

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 de tabel in rubriek “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 remifentanil die voor algemene chirurgische procedures worden gebruikt. In klinisch onderzoek zijn na titratie van remifentanil naar behoefte van de individuele patiënt bloedconcentraties tot 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 toegediend om een toename van

hemodynamische effecten zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen (zie de tabel en de sectie “Gelijktijdig toegediende medicatie” in rubriek “Anesthesie bij hartchirurgie”).

Voor informatie over de bloedconcentratie remifentanil die met handmatig gecontroleerde infusie wordt bereikt, zie Tabel 6.

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 vermindert, keert de spontane ademhaling meestal terug bij een berekende remifentanilconcentratie in de orde van 1 tot 2 ng/ml. 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” onder “Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie” in rubriek “Anesthesie bij hartchirurgie”).

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

Pediatrische patiënten (1 tot 12 jaar)

Er zijn onvoldoende gegevens om een doseringsadvies te geven voor gebruik tijdens hartchirurgie.

Gebruik in de Intensive Care (IC)

Remifentanil kan worden gebruikt als analgeticum voor kunstmatig beademde intensive care (IC)-patiënten van 18 jaar en ouder. Indien nodig kunnen sedativa worden toegevoegd.

De veiligheid en effectiviteit van remifentanil bij kunstmatig beademde IC-patiënten is in goed gecontroleerde klinische studies vastgesteld gedurende een tijdsduur van drie dagen (zie rubriek “IC-patiënten met nierfunctiestoornissen” en rubriek 5.2). Daarom wordt het gebruik van remifentanil niet aanbevolen voor een behandelingsduur langer dan 3 dagen.

Remifentanil TCI is niet onderzocht bij intensive care patiënten en daarom wordt de toediening van remifentanil middels TCI bij deze patiënten niet aanbevolen.

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 te bereiken. Een periode van minimaal 5 minuten tussen de doseringsaanpassingen moet in acht worden genomen. De patiënt dient regelmatig gemonitord te worden en de infusiesnelheid van remifentanil indien nodig aangepast.

Wanneer een infusiesnelheid van 0,2 microgram/kg/min. (12 microgram/kg/uur) bereikt is en sedatie nodig 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:

Doseringsrichtlijn voor gebruik van remifentanil in de Intensive Care

Continue Infusie	
microgram/kg/min (microgram/kg/uur)	
Aanvangssnelheid	Range
0,1 (6) tot 0,15 (9)	0,006 (0,36) tot 0,74 (44,4)

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.

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 stimulerende 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 om gedurende minimaal 5 minuten vóór aanvang van de stimulerende procedure een remifentanil infusiesnelheid van tenminste 0,1 microgram/kg/min. (6 microgram/kg/uur) 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. (45 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 is er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening geen opioïde restactiviteit 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 lokale analgetica die door de verpleging of de patiënt worden gereguleerd. 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 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 microgram/kg/min. (6 microgram/kg/uur) gedurende een periode tot 1 uur voorafgaand 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 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 gemonitord. Het voordeel van het geven van geëigende analgesie dient altijd te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie met deze medicatie.

Pediatrische patiënten in de Intensive Care

Het gebruik van remifentanil bij IC-patiënten onder de 18 jaar wordt niet aanbevolen omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik bij deze populatie.

IC-patiënten met nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen, waaronder niervervangende therapie, zijn geen aanpassingen van de hierboven aanbevolen doseringen nodig. De klaring van de carboxylzuurmetaboliet is echter verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar):

Algehele anesthesie:

Aangezien er bij ouderen een hogere gevoeligheid voor farmacologische effecten van remifentanil is waargenomen, dient de aanvangsdosis van remifentanil bij patiënten ouder dan 65 jaar de helft te zijn van de aanbevolen dosis bij volwassenen. Hierna kan de dosis worden getitreerd naar de individuele respons van de patiënt. Deze doseringsaanpassing geldt voor alle fases van de anesthesie inclusief inductie, onderhoud en direct postoperatieve analgesie.

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 “Anesthesie bij hartchirurgie”).

Intensive Care:

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

Patiënten met overgewicht:

Het wordt bij handmatig gecontroleerde infusie aanbevolen om bij patiënten met 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.

Nierfunctiestoornissen:

Op basis van de tot op heden uitgevoerde onderzoeken is een dosisaanpassing bij patiënten met nierfunctiestoornissen, inclusief intensive care patiënten, niet noodzakelijk.

Leverfunctiestoornissen:

Uit studies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal patiënten met een leverfunctiestoornis blijkt dat er bij deze patiënten geen aanleiding is tot speciale doseringsaanbevelingen. 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 respons van de patiënt.

Neurochirurgie:

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

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 verdere 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 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 “Anesthesie bij hartchirurgie”).

De hieronder vermelde tabellen zijn richtlijnen voor de infusiesnelheid van remifentanil voor handmatig gecontroleerde infusie:

Tabel 1. Remifentanil Injectie 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 2. Remifentanil Injectie infusiesnelheid (ml/uur) voor een oplossing van 20 microgram/ml

Infusiesnelheid (microgram/kg/min)	Lichaamsgewicht (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 3. Remifentanil Injectie infusiesnelheid (ml/uur) voor een oplossing van 25 microgram/ml

Infusiesnelheid (microgram/kg/min)	Lichaamsgewicht (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 4. Remifentanil Injectie infusiesnelheid (ml/uur) voor een oplossing van 50 microgram/ml

Infusiesnelheid (microgram/kg/min)	Lichaamsgewicht (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 5. Remifentanil Injectie infusiesnelheid (ml/uur) voor een oplossing van 250 microgram/ml

Infusiesnelheid (microgram/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	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

De volgende tabel geeft de overeenkomstige concentraties remifentanil in het bloed bij gebruikmaking van TCI van enkele handmatig gecontroleerde infusiesnelheden bij steady-state:

Tabel 6. 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 (microgram/kg/min) bij Steady-State

Infusiesnelheid remifentanil (microgram/kg/min)	Remifentanilconcentratie in bloed (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

4.3 Contra-indicaties

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

Remifentanil is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel 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). Een dergelijke opleiding behelst het verkrijgen en behouden van een vrije luchtweg en het ondersteunen van de ademhaling. Het gebruik van remifentanil wordt niet aanbevolen bij kunstmatig beademde IC-patiënten gedurende een behandelingsperiode langer dan 3 dagen.

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor opioïden van een andere klasse kunnen een overgevoeligheidsreactie vertonen na toediening van Remifentanil Mylan. Er moet voorzichtigheid worden betracht alvorens Remifentanil Mylan bij deze patiënten te gebruiken (zie rubriek 4.3)

Risico bij gelijktijdig gebruik van sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen: Gelijktijdig gebruik van Remifentanil Mylan 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 Mylan 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 / overgang naar analgetica

Door de zeer snelle beëindiging van het effect van remifentanil is er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van remifentanil geen opioïde restactiviteit aanwezig. 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. Bij gebruik op de IC, dient men te denken aan de mogelijkheid van tolerantie, hyperalgesie en bijkomende hemodynamische veranderingen. Alvorens de toediening van remifentanil te beëindigen, dient men te voorzien in alternatieve middelen voor de analgetische en sedatieve behoefte. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om het therapeutische effect van het lang werkende analgeticum te bereiken. De keuze van het analgeticum, de dosis en het tijdstip van toedienen moeten vooraf gepland en individueel bepaald worden, afhankelijk van de chirurgische procedure en de verwachte hoeveelheid postoperatieve zorg. Als andere opioïden worden toegediend als onderdeel van het regime voor overgang naar alternatieve analgesie, dient het voordeel van het geven van geëigende postoperatieve analgesie altijd te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie van deze middelen.

Beëindiging van de behandeling en onthoudingssyndroom

Herhaalde toediening met korte intervallen gedurende langere perioden kan leiden tot onthoudingssyndroom na beëindiging van de behandeling. Vaak voorkomende postoperatieve effecten die in verband worden gebracht met het aflopen van algehele anesthesie zoals rillen, agitatie, tachycardie en hypertensie, kunnen eerder optreden na het stoppen van remifentanil.

Onthoudingssymptomen van remifentanil, waaronder tachycardie, hypertensie en agitatie, worden af en toe gemeld bij plotselinge beëindiging, vooral na verlengde toediening van meer dan drie dagen. In die gevallen is opnieuw starten en vervolgens geleidelijke vermindering van de infusie nuttig. Het gebruik van remifentanil in mechanisch beademde intensive care patiënten wordt niet aanbevolen voor een behandelingsduur van meer dan drie dagen.

Spierrigiditeit - preventie en behandeling:

Bij de aanbevolen dosering kan soms ernstige 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. Excessieve spierrigiditeit die optreedt tijdens de inductie van de anesthesie dient te worden behandeld met een spierslapper 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 opioïde antagonist worden toegediend; dit kan echter het analgetische effect van remifentanil omkeren of verzwakken.

Ademhalingsdepressie - preventie en behandeling:

Zoals bij alle potente opioïden gaat een diepe analgesie gepaard met een aanzienlijke ademhalingsdepressie. Er zijn meldingen van patiënten met een verlate ademhalingsdepressie, 20-30 minuten nadat de remifentanil infusie is gestaakt. 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 ademhalingsstoornis. Het optreden van een ademhalingsdepressie dient adequaat behandeld te worden inclusief verlaging 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, 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 wordt bereikt voordat de patiënt wordt ontslagen uit de verkoeverkamer.

Cardiovasculaire effecten:

Het risico op cardiovasculaire effecten zoals hypotensie en bradycardie, die zelden kunnen leiden tot asystolie/hartstilstand (zie rubrieken 4.5 en 4.8), kan worden verminderd door de infusiesnelheid van remifentanil of de dosis van gelijktijdig toegediende anesthetica te verlagen, of door het gebruik van i.v. vloeistoffen, vasopressieve middelen of anticholinergica op een zonodig basis.

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

Onopgemerkte toediening:

In de dode ruimte van de intraveneuze lijn en/of canule kan voldoende remifentanil achterblijven om ademhalingsdepressie, apnoe 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/kinderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van remifentanyl bij neonaten/kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubrieken 4.2 – Neonaten/kinderen jonger dan 1 jaar 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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**Sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen:**

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.

Remifentanil wordt niet gemetaboliseerd door plasmacholine-esterase en daarom zijn interacties met 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 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.

De informatie over geneesmiddelinteracties in relatie tot anesthesie met andere opioïden is zeer beperkt.

De cardiovasculaire effecten van remifentanil (hypotensie en bradycardie – zie rubrieken 4.4 en 4.8) kunnen worden versterkt bij patiënten die gelijktijdig hartonderdrukkende middelen ontvangen zoals bètablokkers en calciumkanaalblokkers.

Het is geadviseerd om alcoholische dranken te vermijden na toediening van remifentanil.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangeren.

In een klinische studie bij de mens was de concentratie van remifentanil in het foetale bloed ongeveer 50% van de concentratie van het maternale bloed. De foetale arterio-veneuze ratio van de remifentanilconcentratie is ongeveer 30%; dit suggereert dat remifentanil door de neonaat wordt gemetaboliseerd.

Borstvoeding

Remifentanil dient alleen gedurende de zwangerschap te worden gebruikt indien het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Het is niet bekend of remifentanil wordt uitgescheiden in de moedermelk. Echter, daar 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 om remifentanil te kunnen aanbevelen voor gebruik bij de bevalling en bij een keizersnede. Remifentanil passeert de placenta en fentanylanalogen 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).

Voor een overzicht van resultaten van reproductietoxiciteitsstudies zie rubriek 5.3.

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

Na anesthesie met remifentanil dient de patiënt geen auto te besturen of machines te bedienen. De arts moet beslissen wanneer deze activiteiten weer mogen worden hervat. Geadviseerd wordt de patiënt te vergezellen wanneer deze naar huis terugkeert.

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 als de toediening van remifentanil wordt stopgezet of als de snelheid van toediening wordt verlaagd. De

hieronder gegeven frequenties zijn gedefinieerd als: 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 $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

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

Niet bekend Anafylactische shock

Psychische aandoeningen

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 anesthetica kregen

Niet bekend Atrioventriculaire blok, aritmie

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak Hypotensie

Vaak Postoperatieve hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak Acute respiratoire depressie, apnoe, 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 Geneesmiddelen tolerantie

Beëindiging van de behandeling

Onthoudingsverschijnselen van remifentanil, waaronder tachycardie, hypertensie en agitatie worden af en toe gemeld bij plotselinge beëindiging, vooral na verlengde toediening van meer dan drie 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 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 farmacologisch 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, zorg voor een vrije luchtweg, initieer ondersteunende of gecontroleerde ademhaling met zuurstof en onderhoud de cardiovasculaire functies. Indien ademhalingsdepressie samen 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 opioïde-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 opioïde-antagonist zal overschrijden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: opioïde anesthetica, ATC code: N01A H06

Werkingsmechanisme

Remifentanil is een selectieve μ -opioïde-agonist met een snelle werkingsaanvang en een zeer korte werkingsduur. De μ -opioïde activiteit wordt geantagoniseerd door narcotische antagonist zoals naloxon.

Farmacodynamische effecten

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

Neonaten/kinderen (jonger dan 1 jaar)

In een gerandomiseerde (ratio 2:1 remifentanil:halothaan) open-label, parallelgroep, multicenter onderzoek bij 60 jonge kinderen en neonaten jonger dan 8 weken (gemiddeld 5,5 weken oud) met een ASA fysieke status van I-II die pyloromyotomie ondergingen, werden de werkzaamheid en de veiligheid van remifentanil (toegediend als een 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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 remifentanil-groepen vergeleken met de halothaangroepen (niet significant). Gebruik voor Totale Intraveneuze Anesthesie (TIVA) – kinderen van 6 maanden tot 16 jaar oud TIVA met remifentanil bij kinderchirurgie is in drie gerandomiseerde, open-label

onderzoeken vergeleken met geïnhaleerde anesthetica. 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) + remifentaniol (0,125 – 1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Geïnhaleerde anesthetica: sevofluraan (1,0 – 1,5 MAC) en remifentaniol (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) + remifentaniol (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Geïnhaleerde anesthetica: desfluraan (1,3 MAC) en N ₂ O-mengsel	9,4 (2,9) niet significant
Algemene of ENT chirurgie	2-12 (153)	TIVA: remifentaniol (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 remifentaniol/propofol werd vergeleken met remifentaniol/sevofluraan, trad hypotensie significant vaker op in de remifentaniol/sevofluraangroep, en trad bradycardie significant vaker op in de remifentaniol/propofolgroep. In het onderzoek waarin bij ENT-chirurgie remifentaniol/propofol werd vergeleken met desfluraan/lachgas, werd een significant hogere hartfrequentie waargenomen bij patiënten die desfluraan/lachgas kregen, vergeleken met de remifentaniol/propofolgroep en met de uitgangswaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eliminatie

Na toediening van de aanbevolen doses van remifentaniol is de effectieve halfwaardetijd 3 tot 10 minuten. De gemiddelde klaring bij jonge volwassen vrijwilligers is 40 ml/min/kg, het centrale verdelingsvolume is 100 ml/kg en het verdelingsvolume bij steady-state 350 ml/kg.

Absorptie

De remifentaniolspiegels 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 remifentaniolspiegel in het bloed met 2,5 ng/ml. Remifentaniol wordt voor ongeveer 70% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Remifentaniol is een opioïd dat door niet-specifieke esterases in het bloed en in de weefsels wordt gemetaboliseerd. Metabolisatie van remifentaniol resulteert in de vorming van een carboxylzuurmetaboliet met een potentie die bij honden overeenkomt met 1/4600 van die van remifentaniol. Onderzoek bij de mens geeft aan dat alle farmacologische effecten kunnen worden toegeschreven 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 remifentaniol door de nieren wordt geëlimineerd ongeveer 7 tot 10 uur. Remifentaniol is geen substraat voor plasmacholine-esterase.

Anesthesie bij hartchirurgie

De klaring van remifentaniol is ongeveer 20% verminderd tijdens de hypotherme fase (28°C) van een cardiopulmonaire bypass. De verlaging van lichaamstemperatuur met één graad Celcius 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 toediening gedurende 3 dagen op de IC.

De klaring van de carboxylzuurmetaboliet is verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Bij patiënten met anurie is de halfwaardetijd van de carboxylzuurmetaboliet toegenomen tot 30 uur. Bij IC-patiënten met matige/ernstige nierfunctiestoornissen kan bij sommige patiënten de concentratie van de carboxylzuurmetaboliet tot een 250-voud van de hoeveelheid van remifentanil tijdens steady-state stijgen. 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 remifentanilinfusies gedurende maximaal 3 dagen bij deze patiënten. Er zijn niet genoeg gegevens beschikbaar over de veiligheid en het farmacokinetisch profiel van de metaboliet na infusies van remifentanil gedurende periodes langer dan 3 dagen.

Er is geen bewijs dat remifentanil geëxtraheerd wordt gedurende niervervangende therapie.

De carboxylzuurmetaboliet wordt gedurende hemodialyse voor minstens 30% geëxtraheerd.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van remifentanil wordt niet veranderd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis die in afwachting zijn van een levertransplantatie of bij patiënten 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 gemonitord en de dosis remifentanil moet worden getitreerd naar de individuele reactie van de patiënt.

Pediatrie patiënten

De gemiddelde klaring en het steady-state distributievolume van remifentanil zijn hoger bij kinderen en nemen rond de leeftijd van 17 jaar af tot waarden van adolescenten. De waarden van deze parameters bij pasgeboren kinderen is ongeveer twee maal die van adolescenten. De eliminatiehalfwaardetijd van remifentanil bij neonaten is niet significant verschillend van die bij adolescenten. Veranderingen in het analgetisch effect volgen veranderingen in de infusiesnelheid van remifentanil snel op en zijn gelijk aan die zoals waargenomen bij adolescenten. Na correctie voor het lichaamsgewicht is de farmacokinetiek van de carboxylzuur metaboliet bij kinderen van 2 tot 11 jaar en adolescenten van 12 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 EC_{50} van remifentanil voor de vorming van deltagolven op een elektroencefalogram (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

Zoals sommige andere fentanylanalogen, gaf remifentanil verhogingen in de actiepotentiaalduur (APD) in geïsoleerde Purkinje vezels van honden. Er waren geen effecten bij een concentratie van 0,1 micromol (38 ng/ml). De effecten werden waargenomen bij een concentratie van 1 micromol (377 ng/ml) en waren statistisch significant bij een concentratie van 10 micromol (3770 ng/ml). Deze concentraties zijn respectievelijk 12 keer en 119 keer de hoogste meest waarschijnlijke vrije

concentraties (of respectievelijk 3 keer en 36 keer de meest waarschijnlijk hoogste volbloedconcentraties) na toediening van de maximale 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 -opioïde 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.

Toxiciteit na herhaalde toediening

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 de hiermee gepaard gaande nasleep de meest waarschijnlijke oorzaak van potentieel ernstige bijwerkingen bij de mens zijn.

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

Reproductietoxiciteitsstudies

Bij mannetjesratten werd een reductie van de fertiliteit waargenomen als remifentanil gedurende ten minste 70 dagen als intraveneuze injectie werd toegediend. Een dosering waarbij geen effect was te zien is niet aangetoond. De fertiliteit van vrouwtjesratten werd niet beïnvloed. Bij ratten en konijnen werden geen teratogene effecten waargenomen. Toediening van remifentanil aan ratten gedurende de eindfase van de dracht en gedurende de lactatie hadden geen significant effect op de overleving, ontwikkeling of het reproductievermogen van de F₁-generatie.

Passage in de placenta en de moedermelk

Studies met ratten en konijnen naar de passage in de placenta laten zien dat de foetus gedurende de groei en ontwikkeling wordt blootgesteld aan remifentanil en/of de metabolieten. Bij lacterende ratten wordt aan remifentanil gerelateerd materiaal in de moedermelk aangetroffen. In een klinische studie bij de mens was de concentratie van remifentanil in het foetale bloed ongeveer 50% van de concentratie in het maternale bloed. De foetale arterio-veneuze ratio van de remifentanilconcentratie is ongeveer 30%, wat suggereert dat remifentanil door de neonaat wordt gemetaboliseerd.

Genotoxiciteit

Behalve in een *in vitro* studie met TK-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 zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

Zoutzuur 37% (voor pH aanpassing).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

Remifentanil Mylan mag niet met propofol worden gemengd in dezelfde oplossing voor intraveneuze toediening.

Het wordt niet aanbevolen om Remifentanil Mylan 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 Mylan niet worden gemengd met andere therapeutische middelen.

6.3 Houdbaarheid

Remifentanil Mylan 1 mg: 18 maanden

Remifentanil Mylan 2 mg: 3 jaar

Remifentanil Mylan 5 mg: 3 jaar

Tijdens het gebruik is chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

Tijdens het gebruik is chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossing aangetoond gedurende 4 uur bij 25°C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien 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/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml injectieflacon (type I kleurloos glas) met 1 mg remifentanil met een chloorbutylstop en een flip-off dop.

3 ml injectieflacon (type I kleurloos glas) met 2 mg remifentanil met een chloorbutylstop en een flip-off dop.

6 ml injectieflacon (type I kleurloos glas) met 5 mg remifentanil met een chloorbutylstop en een flip-off dop.

Verpakkingen van 1, 5, 10, 20, 25 en 50 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Remifentanil Mylan dient te worden bereid voor intraveneus gebruik door de juiste hoeveelheid oplosmiddel (1, 2 of 5 ml) toe te voegen, waardoor een concentratie wordt bereikt van 1 mg/ml remifentanil.

De gereconstitueerde oplossing is helder, kleurloos en vrijwel zonder deeltjes.

Na reconstitutie dient het product visueel geïnspecteerd te worden (waar de verpakking dat toelaat) op deeltjes, verkleuring of beschadiging van de verpakking. Gooi de oplossing weg als afwijkingen worden waargenomen. Het gereconstitueerde product is voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Remifentanil Mylan voor handmatig gecontroleerde infusie dient vóór toediening verder te worden verdund tot concentraties van 20 tot 250 microgram/ml (50 microgram/ml is de aanbevolen dosering voor volwassenen en 20-25 microgram/ml voor kinderen van 1 jaar en ouder).

Remifentanil Mylan voor TCI dient vóór toediening verder te worden verdund (concentraties van 20 tot 50 microgram/ml zijn de aanbevolen verdunningen voor TCI).

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

Eén van de volgende IV-vloeistoffen dient te worden gebruikt voor de verdunning:

- water voor injectie;
- 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.

Na verdunning dient het product visueel geïnspecteerd te worden om te verzekeren dat dit helder, kleurloos en vrijwel zonder deeltjes is en dat de verpakking onbeschadigd is. Gooi de oplossing weg als afwijkingen worden waargenomen.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

- Ringers lactaat injectievloeistof;
- Ringers lactaat injectievloeistof en glucose-oplossing 50 mg/ml (5 %) voor injectie.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Remifentanil Mylan 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
RVG 104745

Remifentanil Mylan 2 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
RVG 104756

Remifentanil Mylan 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie
RVG 104757

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 maart 2010

Datum van laatste verlenging: 31 januari 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.5, 4.7 en 4.8: 30 november 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl