

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 1 van 30

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Remifentanil Aurobindo 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie
Remifentanil Aurobindo 2 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie
Remifentanil Aurobindo 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

- Remifentanil Aurobindo 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie:
Elke injectieflacon bevat 1 mg remifentanil (als remifentanilhydrochloride).
- Remifentanil Aurobindo 2 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie
Elke injectieflacon bevat 2 mg remifentanil (als remifentanilhydrochloride).
- Remifentanil Aurobindo 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie
Elke injectieflacon bevat 5 mg remifentanil (als remifentanilhydrochloride).

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

Hulpstof met bekend effect: natrium 1,15 mg.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie of infusie.
Wit tot enigszins gele gelyofiliseerde cake-achtige of poederige substantie.

4. KLINISCHE GEGEVENS


4.1 Therapeutische indicaties

- Remifentanil Aurobindo is geïndiceerd als een analgeticum tijdens inductie en/of onderhoud van de algehele anesthesie.
- Remifentanil Aurobindo is geïndiceerd als een analgeticum voor kunstmatig beademde intensive care patiënten van 18 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Algehele anesthesie

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 2 van 30

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

Volwassenen

Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 1 Samenvatting van de initiële injectie-en infusiesnelheden en aanbevolen doseringsintervallen.

Tabel 1: Doseringsrichtlijnen voor volwassenen

INDICATIE	Remifentanil Aurobindo bolusinjectie (microgram/kg)	Remifentanil Aurobindo continue infusie (microgram/kg/min)	
		aanvangssnelheid	doseringsrange
Inductie van de anesthesie	1 (toegediend over minimaal 30 seconden)	0,5 tot 1	-
Onderhoud van de anesthesie bij patiënten die worden beademd			
• Stikstofmonoxide (66%)	0,5 tot 1	0,4	0,1 tot 2
• isofluraan (aanvangsdosis 0,5 MAC)	0,5 tot 1	0,25	0,05 tot 2
• propofol (aanvangsdosis 100 microgram/kg/min)	0,5 tot 1	0,25	0,05 tot 2

Indien Remifentanil Aurobindo 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. Daarom 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 rubriek, *Gelijktijdig toegediende medicatie*).

Voor doseringsaanbevelingen bij gelijktijdig gebruik van andere hypnotica met remifentanil zijn geen andere gegevens beschikbaar dan die in Tabel 1 staan weergegeven.

Inductie van de anesthesie:

Remifentanil Aurobindo moet worden toegediend met een standaarddosis van een hypnoticum, zoals propofol, thiopental of isofluraan voor inductie van de anesthesie. Remifentanil Aurobindo kan worden toegediend met een infusiesnelheid van 0,5 tot 1 mcg /kg/min, met of zonder een initiële langzame bolusinjectie van 1 mcg /kg toegediend over minimaal 30 seconden. Indien de

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 3 van 30

endotracheale intubatie langer dan 8 tot 10 minuten na de start van de infusie van Remifentanil Aurobindo plaatsvindt, is een bolusinjectie niet noodzakelijk.

Onderhoud van de anesthesie bij patiënten die worden beademd:

Op grond van de toegepaste anesthesietechniek dient de infusiesnelheid van Remifentanil Aurobindo na endotracheale intubatie af te nemen volgens Tabel 1. Als gevolg van het snelle intredende effect en de korte werkingsduur van Remifentanil Aurobindo kan, om het gewenste μ -opioïd effect te verkrijgen, de snelheid van toediening gedurende de anesthesie elke 2 tot 5 minuten naar boven worden getitreerd in stappen van 25% tot 100% en naar beneden worden getitreerd in stappen van 25% tot 50%. In reactie op een te lichte anesthesie kan elke 2 tot 5 minuten een aanvullende langzame bolusinjectie worden gegeven.

Anesthesie bij spontane ademhaling van patiënten met een beveiligde luchtweg (bijv. anesthesie met een larynxmasker)

Bij spontane ademhaling van patiënten onder narcose met een beveiligde luchtweg is het niet ongewoon dat ademhalingsdepressie optreedt. Speciale zorg is noodzakelijk om de dosis aan te passen aan de behoefte van de patiënt en beademing kan nodig zijn.

De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor aanvullende analgesie bij patiënten met spontane ademhaling onder narcose is 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ met titratie op geleide van het effect.

Infusiesnelheden in een range van 0,025-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ zijn onderzocht.

Bolusinjecties worden niet aanbevolen bij patiënten met spontane ademhaling onder narcose.

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

Gelijktijdig toegediende medicatie:


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

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

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

Vanwege de zeer korte werkingsduur van Remifentanil Aurobindo 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 Aurobindo 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.

In het geval dat de langer werkende analgesie niet voor het einde van de operatie is ingesteld, kan het nodig zijn de toediening van remifentanil voort te zetten om de analgesie vlak na de operatie te handhaven totdat de langer werkende analgesie zijn maximale effect heeft bereikt.

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 4 van 30

Richtlijnen voor het gebruik bij kunstmatig beademde IC-patiënten worden gegeven in deze rubriek, onder *Gebruik op de Intensive Care (IC)*.

Bij patiënten die spontaan ademen dient de infusiesnelheid van remifentanil in eerste instantie te worden verlaagd tot 0,1 mcg/kg/min. De infusiesnelheid kan dan elke 5 minuten worden verhoogd of verlaagd met stappen van maximaal 0,025 mcg/kg/min om een evenwicht te bereiken tussen de mate van analgesie en de 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 Aurobindo voor het behandelen van pijn 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 in deze rubriek Algehele anesthesie. 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 Aurobindo dient te worden getitreerd naar de respons van de individuele patiënt. Voornamelijk voor stimulerende chirurgische handelingen kan een target bloedconcentratie tot 15 ng/ml nodig 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 van remifentanil, zoals hypotensie en bradycardie, te voorkomen (zie tabel 1 rubriek gelijktijdige toegediende medicatie).

Voor informatie over de remifentanil concentraties in het bloed die worden bereikt middels handmatig gecontroleerde infusie, zie rubriek 6.6, tabel 11.

De toediening van Remifentanil Aurobindo 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 Aurobindo 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 de rubriek Toediening

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 5 van 30

middels handmatig gecontroleerde infusie-Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening/voortzetting

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

Pediatrische patiënten

Kinderen van 1 tot 12 jaar:

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

Omdat Remifentanil Aurobindo TCI niet bij kinderen is bestudeerd, kan bij deze patiënten de toediening van Remifentanil Aurobindo middels TCI niet worden aanbevolen.

Onderstaande doseringen remifentanil worden aanbevolen voor onderhoud van de anesthesie (zie tabel).

Tabel 2:

Doseringsrichtlijnen voor kinderen (1-12 jaar)

Gelijktijdig toegediend anestheticum*	Remifentanil Aurobindo bolusinjectie (microgram/kg)	Remifentanil Aurobindo continue infusie (microgram/kg/min)	
		aanvangssnelheid	onderhoudssnelheid
• halothaan (aanvangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 tot 1,3
• sevofluraan (aanvangsdosis 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 tot 0,9
• isofluraan (aanvangsdosis 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 tot 0,9

*gelijktijdig toegediend met stikstofmonoxide: zuurstof in een ratio van 2:1

Wanneer Remifentanil Aurobindo als bolusinjectie wordt toegediend, dient de injectie over minimaal 30 seconden te worden gegeven. De ingreep dient niet te worden gestart tot tenminste 5 minuten na de aanvang van het Remifentanil Aurobindo infuus, als geen simultane bolusinjectie is gegeven.

Voor toediening van uitsluitend stikstofmonoxide (70 %) met Remifentanil Aurobindo dient de infusiesnelheid voor het onderhouden van de anesthesie tussen 0,4 en 3 microgram/kg/min te zijn en alhoewel specifieke studies ontbreken, suggereren gegevens bij volwassenen dat 0,4 microgram/kg/min een goede aanvangsdosis is.

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:

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 6 van 30

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 hierboven wordt aanbevolen. Voor doseringsaanbevelingen bij gelijktijdig gebruik met remifentanil van andere hypnotica dan degene die in de tabel vermeld worden zijn geen andere gegevens beschikbaar (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 Aurobindo wordt beëindigd:

Door de snelle beëindiging van het effect van Remifentanil Aurobindo zijn er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van Remifentanil Aurobindo geen restactiviteiten aanwezig. Aan patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan en bij wie postoperatieve pijn wordt verwacht, dienen analgetica vóór het stopzetten van de toediening van Remifentanil Aurobindo 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 met remifentanil bij neonaten en kinderen (jonger dan 1 jaar; zie rubriek 5.1). Het farmacokinetische profiel van remifentanil bij kinderen jonger dan 1 jaar is na correctie voor verschillen in lichaamsgewicht vergelijkbaar met dat van volwassenen (zie rubriek 5.2). Echter, omdat er onvoldoende klinische gegevens zijn om een dosisaanbeveling voor deze groep te doen, wordt de toediening van Remifentanil Aurobindo 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.

Hartchirurgie

Toediening middels handmatig gecontroleerde infusie

Tabel 3 Doseringsrichtlijnen voor anesthesie bij hartchirurgie

Indicatie	Remifentanil Aurobindo bolusinjectie (microgram/kg)	Remifentanil Aurobindo continue infusie (microgram/kg/min)	
		Aanvangs-snelheid	doseringsrange
Intubatie	Niet aanbevolen	1	-

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie	RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2301 Pag. 7 van 30

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, voor extubatie	Niet aanbevolen	1	0 tot 1

Inductieperiode van de anesthesie:

Na toediening van een hypnoticum om bewustzijnsverlies te bewerkstelligen, dient Remifentanil Aurobindo te worden toegediend met een initiële infusiesnelheid van 1 microgram/kg/min. Het gebruik van bolusinjecties Remifentanil Aurobindo tijdens inductie bij patiënten die hartchirurgie ondergaan, wordt niet aanbevolen. Endotracheale intubatie dient niet plaats te vinden tot tenminste 5 minuten na de start van de infusie.

Onderhoudsperiode van de anesthesie:

Na endotracheale intubatie dient de infusiesnelheid te worden getitreerd afhankelijk van de behoefte van de patiënt. Indien noodzakelijk kunnen aanvullende langzame bolusdoses worden gegeven. High-riskhartpatiënten, zoals patiënten met een slechte ventrikelfunctie 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 Anesthesie bij hartchirurgie).

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

Richtlijnen voor postoperatieve toediening van patiëntenzorg

Voortzetting van Remifentanil Aurobindo om postoperatief analgesie te geven vóór extubatie: Het wordt aanbevolen de infusiesnelheid van Remifentanil Aurobindo gedurende het overbrengen van patiënten naar de postoperatieve ruimte op de laatst gebruikte intra-operatieve snelheid te houden. Na aankomst in de postoperatieve ruimte dient het niveau van analgesie en sedatie van de patiënt nauwgezet te worden gevolgd en de infusiesnelheid van Remifentanil Aurobindo dient te worden afgestemd op de individuele behoefte van de patiënt (zie rubriek over de behandeling van IC-patiënten).

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van Remifentanil Aurobindo wordt beëindigd:

Door de snelle beëindiging van het effect van Remifentanil Aurobindo zijn er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van Remifentanil Aurobindo geen restactiviteiten aanwezig. Alvorens de toediening van Remifentanil Aurobindo wordt stopgezet, dienen aan de

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 8 van 30

patiënt andere analgetica en sedativa te worden toegediend. Deze middelen dienen tijdig te worden toegediend zodat het therapeutisch effect tijdig kan intreden. Het wordt daarom aanbevolen om de keuze van het middel/de middelen, de dosis en het tijdstip van toediening te plannen voordat de patiënt van de beademing wordt afgehaald.

Richtlijnen voor het beëindigen van de toediening van Remifentanil Aurobindo:

Door de snelle beëindiging van het effect van Remifentanil Aurobindo zijn hypertensie, rillen en pijnen gemeld bij patiënten die hartchirurgie hebben ondergaan onmiddellijk na het stopzetten van Remifentanil Aurobindo (zie rubriek 4.8). Om de kans dat deze effecten optreden te beperken, dient de adequate, alternatieve analgesie te worden ingesteld (zie hierboven), alvorens de Remifentanil Aurobindo 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 afwennen van de beademing dient de Remifentanil Aurobindo infusie niet te worden verhoogd en dient alleen titratie naar beneden te geschieden, zo nodig 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 adequate, 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 Aurobindo 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 3. 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 de behoefte van de individuele patiënt bloedconcentraties ter hoogte van 20 ng/ml gebruikt. Bij de doseringen die hierboven worden aanbevolen, vermindert remifentanil de hoeveelheid hypnoticum die voor onderhoud van de anesthesie benodigd is aanzienlijk. Daarom dienen middelen als isofluraan en propofol zoals aanbevolen te worden toegediend om een toename van hemodynamische effecten zoals hypotensie en bradycardie te voorkomen (zie de tabel 3 en deze rubriek ‘gelijktijdige medicatie’).

Voor informatie over de bloedconcentratie remifentanil die met handmatig gecontroleerde infusie worden bereikt, zie rubriek 6.6 Tabel 11.

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 Aurobindo 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

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 9 van 30

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 bij handmatig gecontroleerde infusie).

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

Pediatrische patiënten (1 tot 12 jaar oud)

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

Gebruik op de Intensive Care (IC)

Volwassenen

Remifentanil Aurobindo kan worden gebruikt voor pijnstilling bij kunstmatig beademde intensive care (IC)-patiënten. Sedativa dienen waar nodig te worden toegevoegd.

De veiligheid en effectiviteit van Remifentanil Aurobindo bij kunstmatig beademde IC-patiënten is in goed gecontroleerde klinische studies vastgesteld voor een tijdsduur van maximaal drie dagen. (zie deze rubriek Patiënten met een nierfunctiestoornis op de intensive care en rubriek 5.2). Daarom wordt het gebruik van remifentanil niet aanbevolen voor een behandelingsduur langer dan 3 dagen.

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

Bij volwassenen wordt aanbevolen dat Remifentanil Aurobindo 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 mate van analgesie te bereiken. Een periode van minimaal 5 minuten tussen de doseringsaanpassingen moet in acht worden genomen. De patiënt moet regelmatig beoordeeld worden en de infusiesnelheid van Remifentanil Aurobindo 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 mate van sedatie te bereiken. De infusiesnelheid van Remifentanil Aurobindo kan in stappen van 0,025 microgram/kg/min (1,5 microgram/kg/uur) verder verhoogd worden, indien aanvullende analgesie vereist is.

Tabel 4 geeft een overzicht van de aanvangssnelheid van de infusie en de gebruikelijke doseringsrange om te voorzien in analgesie bij individuele patiënten:

Tabel 4: Doseringsrichtlijn voor gebruik van Remifentanil Aurobindo op de Intensive Care

Continue Infusie

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 10 van 30

mcg/kg/min (microgram/kg/uur)	
Aanvangssnelheid	Range
0,1 (6) tot 0,15 (9)	0,006 (0,38) tot 0,74 (44,64)

Bolusinjecties van Remifentanil Aurobindo worden niet aanbevolen in de intensive care setting.

Het gebruik van Remifentanil Aurobindo zal de benodigde dosering van elk gelijktijdig gebruikt sedativum verminderen. Gebruikelijke aanvangsdoseringen van sedativa, indien nodig, worden in Tabel 5 gegeven:

Tabel 5: 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 aparte titratie van de verschillende middelen mogelijk te maken, dienen sedativa deze niet als een mengsel te worden bereid in dezelfde infuuszak.

Aanvullende analgesie voor beademde patiënten die stimulerende procedures ondergaan:

Een verhoging van de bestaande Remifentanil Aurobindo 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. Een Remifentanil Aurobindo infusiesnelheid van tenminste 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/uur) dient bij voorkeur minimaal 5 minuten vóór aanvang van de stimulerende procedure te worden gehandhaafd. Verdere doseringsaanpassingen kunnen elke 2 tot 5 minuten in stappen van 25% tot 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 0,75 microgram/kg/min (45 microgram/kg/uur) is toegediend om te voorzien in aanvullende anesthesie gedurende stimulerende handelingen.

Instelling van alternatieve analgesie alvorens toediening van Remifentanil Aurobindo wordt beëindigd:

Door de snelle beëindiging van het effect van Remifentanil Aurobindo zijn er binnen 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de toediening van Remifentanil Aurobindo geen opioïde restactiviteiten aanwezig, ongeacht de duur van de infusie. Na toediening van remifentanil dient men rekening te houden met de mogelijkheid van tolerantie en hyperalgesie. 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 voorkomen. Deze middelen dienen lang genoeg van tevoren te worden gegeven om hun therapeutisch effect te kunnen bereiken. Het scala van opties voor analgesie omvat langwerkende orale, intraveneuze of regionale analgesie, gecontroleerd door de verpleegkundige of de patiënt. Deze technieken dienen altijd op geleide van de patiëntbehoefte te worden getitreerd terwijl de infusie van Remifentanil Aurobindo wordt afgebouwd. Het wordt aanbevolen om de keuze van het middel/de middelen, de dosering en het moment van toediening gepland worden voor het staken van Remifentanil Aurobindo.

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 11 van 30

De mogelijkheid bestaat met de tijd tolerantie te ontwikkelen gedurende langere toediening van μ -opioïd agonisten.

Richtlijnen voor extubatie en het beëindigen van de toediening van Remifentanil Aurobindo:
Om zeker te zijn van een soepel verloop van het ontwaken uit een op Remifentanil Aurobindo gebaseerd regime wordt aanbevolen de infusiesnelheid gefaseerd te titreren tot 0,1 microgram/kg/min (6 microgram/kg/uur) over een periode tot 1 uur voorafgaande aan extubatie.

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

Na beëindiging van Remifentanil Aurobindo 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 adequate analgesie dient altijd te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie met deze medicatie.

Pediatrische patiënten

Gebruik van remifentanil in pediatriese patiënten op de intensive care wordt niet aanbevolen aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik bij deze patiëntenpopulatie.

Nierfunctiestoornissen intensive care (IC)-patiënten

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen, waaronder nierfunctie vervangende therapie, zijn géén aanpassingen van de hierboven aanbevolen doseringen nodig, hoewel de klaring van de carboxylzuurmetaboliet is (zie rubriek 5.2).

Speciale patiëntenpopulatie

Ouderen (ouder dan 65 jaar):

Algehele anesthesie:

, dient dDe aanvangsdosis van remifentanil bij patiënten ouder dan 65 jaar dient de helft van de aanbevolen dosis bij volwassenen te zijn. Hierna kan de dosis worden getitreerd naar de individuele behoefte van de patiënt. Aangezien er bij ouderen een hogere gevoeligheid voor de 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 Aurobindo dient bij deze populatie toediening van Remifentanil Aurobindo middels TCI de initiële target concentratie 1,5 tot 4 nanogram/ml te zijn met een daaropvolgende titratie naar respons.

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 12 van 30

Anesthesie bij hartchirurgie:

Vermindering van de aanvangsdosis is niet noodzakelijk.

Hart anesthesie: Een verlaging van de aanvangsdosis is niet nodig (zie rubriek Hart anesthesie).

Intensive Care:

Vermindering van de aanvangsdosis is niet noodzakelijk.

Een verlaging van de initiële dosis is niet nodig (zie deze rubriek Gebruik op de intensive care).

Patiënten met overgewicht:

Het wordt bij handmatig gecontroleerde infusie aanbevolen om bij patiënten met overgewicht de Remifentanil Aurobindo dosering te reduceren en te baseren op het ideale lichaamsgewicht omdat de klaring en het verdelingsvolume van remifentanil beter overeenkomen 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 Aurobindo 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:

Studies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal patiënten met een verminderde leverfunctie tonen aan dat geen er speciale doseringsaanbevelingen zijn vereist. . Echter, patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kunnen iets gevoeliger zijn voor ademhalingsdepressie door remifentanil (zie rubriek 4.4). Deze patiënten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd en de dosis remifentanil dient te worden aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt.

Neurochirurgie


Beperkte klinische ervaring bij patiënten die neurochirurgische ingreep hebben ondergaan, laten zien dat er geen speciale doseringsaanbevelingen zijn noodzakelijk zijn.

ASA III/IV-patiënten

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 Ultiva aan deze groep patiënten.

Verlaging van de aanvangsdosis 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 middels TCI een lagere initiële targetconcentratie van 1,5 tot 4 ng/ml te worden gebruikt en daaropvolgend titratie naar respons.

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 13 van 30

Wijze van toediening

Remifentanil Aurobindo 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 Aurobindo 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 deze training moet aan de orde komen hoe een vrije luchtweg verkregen en behouden wordt en hoe de ademhaling ondersteund wordt.

Continue infusie van Remifentanil Aurobindo moet met een gecalibreerde 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). Voorzichtigheid is geboden om blokkade of onderbreking van de infuuslijnen te voorkomen en om de lijnen na gebruik van Remifentanil Aurobindo voldoende te spoelen om de resterende hoeveelheid Remifentanil Aurobindo te verwijderen (zie rubriek 4.4).

Remifentanil Aurobindo kan ook worden toegediend middels ‘Target Controlled Infusion’ (TCI) met een goedgekeurde infusiepomp die is uitgerust met het farmacokinetisch model van Minto met als covariabelen leeftijd en ‘Lean Body Mass’ (LBM).

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

Verdunning

Remifentanil Aurobindo kan na reconstitutie van het gelyofiliseerde poeder verder worden verdund. Voor de instructies voor reconstitutie/verdunning van het geneesmiddel voor gebruik, zie rubriek 6.6.

Voor handmatig gecontroleerde infusie kan Remifentanil Aurobindo verdund worden 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).


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

4.3 Contra-indicaties

Remifentanil Aurobindo is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere fentanylanalogen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Aangezien het preparaat glycine bevat is Remifentanil Aurobindo gecontra-indiceerd voor epiduraal en intrathecaal gebruik (zie rubriek 5.3).

Remifentanil Aurobindo is gecontra-indiceerd voor gebruik als enig middel dat anesthesie moet induceren

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 14 van 30

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Remifentanil Aurobindo 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 Aurobindo dient alleen te worden toegediend door personen die specifiek zijn opgeleid in het gebruik van anesthetica en in staat zijn om de te verwachten bijwerkingen (inclusief respiratoire en cardiale reanimatie) van potente opioïden te herkennen en te behandelen. In deze training moet aan de orde komen hoe een vrije luchtweg verkregen en behouden wordt en hoe de ademhaling ondersteund wordt. Het wordt niet aanbevolen om remifentanil langer dan drie dagen te gebruiken bij kunstmatig beademde intensive care patiënten.


Patiënten waarvan bekend is dat ze overgevoelig zijn voor opioïden van een andere klasse, kunnen een overgevoeligheidsreactie vertonen na toediening van remifentanil. Voorzichtigheid is geboden alvorens remifentanil bij dergelijke patiënten te gebruiken (zie rubriek 4.3).

Snelle beëindiging van het effect /overgang naar alternatieve analgesie.

Door de 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 postoperatieve pijn wordt verwacht, dienen analgetica vóór het stopzetten van de toediening van remifentanil te worden toegediend. Er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van tolerantie, hyperalgesie en daarmee gepaard gaande hemodynamische veranderingen bij gebruik op de Intensive Care. Voor het stopzetten van remifentanil, moeten patiënten alternatieve analgetische en sedatieve middelen krijgen. Er moet voldoende tijd worden gereserveerd om het therapeutische effect van het langer werkende analgeticum te bereiken. De keuze van het middel/de middelen, de dosis en het tijdstip van toedienen moeten vooraf gepland en individueel bepaald worden aan de hand van de chirurgische procedure en de verwachte 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 adequate postoperatieve analgesie altijd te worden afgewogen tegen het mogelijke risico van ademhalingsdepressie van deze middelen.

Risico van gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van remifentanil en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig voorschrijven van deze sedatieve geneesmiddelen te worden voorbehouden aan patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien de beslissing wordt genomen om remifentanil gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 15 van 30

Er dient goed in de gaten gehouden te worden of de patiënten tekenen van ademdepressie of sedatie vertonen. Wat dit betreft is het sterk aan te bevelen om patiënten en hun verzorgers te laten weten dat zij op dergelijke symptomen moeten letten (zie rubriek 4.5).

Beëindiging van de behandeling en onthoudingssyndroom

Herhaalde toediening met korte intervallen gedurende langere perioden kan leiden tot onthoudingssyndroom na beëindiging van de behandeling.

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. Waar gemeld, was het opnieuw starten en vervolgens geleidelijke vermindering van de infusie gunstig. Het gebruik van Remifentanil Aurobindo in mechanisch beademde intensive care patiënten wordt niet aanbevolen voor een behandelduur van langer dan drie 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. Excessieve spierrigiditeit die optreedt tijdens de inductie van de anesthesie dient te worden behandeld met een spierverslapper en/of aanvullend hypnoticum. Indien spierrigiditeit optreedt bij toepassing van remifentanil als analgeticum kan de toediening van remifentanil worden gestaakt of de toedieningssnelheid worden verlaagd. De spierrigiditeit verdwijnt binnen enkele minuten na discontinuering van de infusie van remifentanil. Als alternatief kan een opioïd antagonist worden toegediend, dit kan echter het analgetische effect van remifentanil omkeren of verzwakken.

Ademhalingsdepressie - preventie en behandeling:

Zoals bij alle opioïden gaat een diepe analgesie gepaard met een aanzienlijke ademhalingsdepressie. Derhalve dient remifentanil alleen te worden toegepast in een omgeving waar faciliteiten aanwezig zijn voor het monitoren en behandelen van een ademhalingsdepressie. Speciale zorg moet worden gegeven aan patiënten met een ademhalingsstoornis. 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 fentanylanalogen vertoont remifentanil, zelfs na verlengde toediening, geen terugkerende ademhalingsdepressie. Echter aangezien vele factoren het postoperatieve herstel kunnen 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 van cardiovasculaire effecten zoals hypotensie en bradycardie, die zelden kunnen leiden tot asystole en 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,

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 16 van 30

of door het gebruik van intraveneuze vloeistoffen, vasopressieve middelen of anticholinergica zoals passend.

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

Onbedoelde 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 en baby's:

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik 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).

Hulpstoffen:


Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Remifentanil wordt niet gemetaboliseerd door plasmacholine-esterasen 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 doses van geïnhalerde en intraveneuze anesthetica en benzodiazepinen 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.

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of daaraan gerelateerde geneesmiddelen: Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of daaraan gerelateerde geneesmiddelen vergroot de kans op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 17 van 30

overlijden, vanwege het additieve CZS dempende effect. Zowel de dosis als de duur van het gelijktijdige gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) vergroot het risico op overdosering van opioïden, ademhalingsdepressie en overlijden.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Remifentanil Aurobindo mag gedurende de zwangerschap alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van het mogelijke voordeel voor de moeder tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

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

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

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

Na anesthesie met remifentanil dient de patiënt geen auto te besturen of een machine te bedienen. De arts moet beslissen wanneer deze activiteiten hervat mogen worden. Geadviseerd wordt de patiënt te vergezellen wanneer deze naar huis terugkeert en om alcoholische dranken te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 18 van 30

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 het stoppen van de toediening van remifentanil of na verlaging van de toedieningssnelheid.

De hieronder gegeven frequenties zijn gedefinieerd als:

*Ze*er vaak: $\geq 1/10$,

*Va*ak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

*Ze*er zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

De incidenties worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse.

Immuunsysteemaandoeningen

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

Psychiatrische aandoeningen

Niet bekend: medicatieafhankelijkheid, onthoudingssyndroom

Zenuwstelselaandoeningen

*Ze*er vaak: Skeletspierrigiditeit

Zelden: Sedatie (tijdens herstel van algehele anesthesie)

Niet bekend: Convulsies

Hartaandoeningen

*Va*ak: Bradycardie

Zelden: Asystole/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

*Ze*er vaak: Hypotensie

*Va*ak: Postoperatieve hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Va*ak: Acute respiratoire depressie, apneu, hoest

Soms: Hypoxie

Maagdarmstelselaandoeningen

*Ze*er vaak: Misselijkheid, braken

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 19 van 30

Soms: Obstipatie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Pruritus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Postoperatief rillen

Soms: Postoperatieve pijn

Niet bekend: Geneesmiddeltolerantie

Beëindiging van de behandeling

Ontweningsverschijnselen van remifentanil waaronder tachycardie, hypertensie en agitatie zijn zelden gerapporteerd na abrupt stopzetten van de behandeling, met name na langdurige 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 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 Aurobindo, onderhoud een vrije luchtweg, initieer ondersteunende of gecontroleerde ademhaling met zuurstof en onderhoud de cardiovasculaire functies. Indien ademhalingsdepressie tezamen met spierrigiditeit optreedt, kan een spierverslapper nodig zijn om ondersteunende of gecontroleerde ademhaling te vergemakkelijken. Voor de behandeling van hypotensie kunnen intraveneuze oplossingen, vasopressieve middelen of andere ondersteunende maatregelen worden aangewend.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 20 van 30

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde anesthetica, ATC code: N01A H06

Werkingsmechanisme

Remifentanil is een selectieve μ -opioïdagonist met een snelle werkingsaanvang en een zeer korte werkingsduur. De μ -opioïdactiviteit van remifentanil wordt geantagoneerd door narcotische antagonistenvoals 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.

Pediatrische patiënten

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) + remifentanil (0,125 – 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	11,8 (4,2)
		Geïnhaleerde anesthetica: sevofluraan (1,0 – 1,5 MAC) en remifentanil (0,125 – 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	15,0 (5,6) (p<0,05)
ENT-chirurgie	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/u) + remifentanil (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	11 (3,7)
		Geïnhaleerde anesthetica: desfluraan (1,3 MAC) en N_2O -mengsel	9,4 (2,9) niet significant

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie	RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2301 Pag. 21 van 30

Algemene of ENT chirurgie	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 – 0,5 µg/kg/min) + propofol (100 - 200 µg/kg/min)	Vergelijkbare extubatietijden (gebaseerd op beperkte gegevens)
		Geïnhaleerde anesthetica: sevofluraane (1 – 1,5 MAC) + N2O-mengsel	

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De remifentanilspiegels in het bloed zijn over het gehele aanbevolen doseringsgebied evenredig met de toegediende doses. Voor elke 0,1 microgram/kg/min verhoging van de infusiesnelheid neemt de bloedconcentratie van remifentanil met 2,5 ng/ml toe. Remifentanil wordt voor ongeveer 70% gebonden aan plasma-eiwitten

Biotransformatie

Remifentanil is een door esterases gemetaboliseer opioïd die gevoelig is voor metabolisering door niet-specifieke esterases in het bloed en in de weefsels. Metabolisatie van remifentanil resulteert in de vorming van een carboxylzuurmetaboliet, die bij honden een potentie heeft van 1/4600 van die van remifentanil. Onderzoek bij de mens geeft aan dat alle farmacologische 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 95 % van de primaire metaboliet van remifentanil in ongeveer 7 tot 10 uur verwijderd door de nieren. Remifentanil is geen substraat voor plasmacholine-esterasen.

Eliminatie

Na toediening van de aanbevolen doses van remifentanil is de effectieve halfwaardetijd 3 tot 10 minuten. De gemiddelde klaring van remifentanil bij gezonde jonge volwassenen is 40 ml/min/kg, het centrale distributievolume is 100 ml/kg en het distributievolume in de steady-state is 350 ml/kg.

Passage door de placenta en naar de moedermelk

Studies naar passage door de placenta bij ratten en konijnen hebben laten zien dat jongen worden blootgesteld aan remifentanil en/of zijn metabolieten tijdens groei en ontwikkeling. Remifentanil wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. In een klinische studie bij de mens was de

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 22 van 30

gemiddelde concentratie van remifentanil in het bloed van de foetus ongeveer 50% van de concentratie in het bloed van de moeder. De foetale arterio-veneuze ratio van de remifentanilconcentratie was ongeveer 30%, hetgeen suggereert dat remifentanil door de neonat wordt gemetaboliseerd.

Anesthesie bij hartchirurgie

De klaring van remifentanil is ongeveer 20% verminderd tijdens de hypotherme fase (28°C) van een cardiopulmonaire bypass. De verlaging van lichaamstemperatuur met één graad 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 significant veranderd 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 sommige IC-patiënten met matige/ernstige nierfunctiestoornissen kan de concentratie van de carboxylzuurmetaboliet tot meer dan het 250-voudige van de hoeveelheid van remifentanil in de 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 remifentanil gedurende 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 Aurobindo voor periodes langer dan 3 dagen.

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


De carboxylzuurmetaboliet wordt gedurende hemodialyse voor tenminste 30% geëxtraheerd.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van remifentanil verandert niet 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 statedistributievolume van remifentanil zijn verhoogd bij jongere kinderen en nemen af naar waarden van jonge gezonde volwassenen bij 17-jarigen. De eliminatiehalfwaardetijd van remifentanil bij neonaten is niet significant verschillend van die bij jonge gezonde volwassenen. Veranderingen in het analgetisch effect volgen veranderingen in de infusiesnelheid van remifentanil snel op en zijn gelijk aan die zoals waargenomen bij jonge

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 23 van 30

gezonde volwassenen. Na correctie voor verschillen in lichaamsgewicht is de farmacokinetiek van de carboxylzuurmetabooliet bij kinderen van 2 tot 17 jaar gelijk aan die van volwassenen.

Ouderen

Vergeleken met jongere patiënten is de klaring van remifentanil bij ouderen (> 65 jaar) iets gereduceerd. De farmacodynamische activiteit van remifentanil neemt toe met de leeftijd. De EC₅₀ van remifentanil voor de vorming van deltagolven op een electroëncephalogram (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 behoefte van de patiënt te worden getitreerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zoals bij sommige andere fentanylanalogen, heeft remifentanil geleid tot toename van de duur van het actiepotentiaal (APD) in geïsoleerde Purkinje vezels van honden. Er waren geen effecten bij een concentratie van 0,1 micromol (38 ng / ml). 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-voudig en 119-voudig de hoogste aanneembare vrije concentraties (of respectievelijk 3-voudig en 36-voudig de hoogst aanneembare volbloed-concentraties) volgend uit de maximum aanbevolen therapeutische dosis.

Acute toxiciteit

Bij niet beademde muizen, ratten en honden veroorzaakt remifentanil na hoge intraveneuze enkelvoudige bolusinjecties tekenen van intoxicaties die zijn te verwachten na toediening van μ -opioïdagonisten. De meest gevoelige species in deze studies, te weten de mannetjesrat, overleefde 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 gevolgen hiervan in potentie de meest ernstige bijwerkingen bij de mens kunnen 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 Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 24 van 30

Remifentanil Aurobindo formulering zijn deze bevindingen klinisch niet relevant voor de intraveneuze toepassing van Remifentanil Aurobindo.

Reproductie toxiciteitsstudies

Bij mannetjesratten verminderde remifentanil de fertiliteit na dagelijkse toediening per injectie gedurende ten minste 70 dagen. Een dosering waarbij geen effect was te zien is niet aangetoond. De fertiliteit van vrouwtjesratten werd niet beïnvloed.. Er werden geen teratogene effecten waargenomen bij ratten of konijnen. Toediening van remifentanil aan ratten gedurende de eindfase van de dracht en gedurende de lactatie had geen significant effect op de overleving, de ontwikkeling of het reproductievermogen van de F1-generatie.

Genotoxiciteit

Behalve in het *in vitro* muizenlymfoom tk-assay, leverde een reeks *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten met remifentanil geen positieve bevindingen op. 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

Er zijn geen langetermijn carcinogeniteitsstudies uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

Zoutzuur 37 % (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxideoplossing 17 % (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Remifentanil Aurobindo mag alleen worden geconstitueerd en verdund met de infusievloeistoffen die worden aanbevolen (zie rubriek 6.6)

Remifentanil Aurobindo mag niet worden geconstitueerd of verdund met Ringers lactaat injectievloeistof of met een mengsel van Ringers lactaat injectievloeistof en glucose (5 %) injectievloeistof.

Remifentanil Aurobindo mag niet met propofol worden gemengd in dezelfde infusiezak voor intraveneuze toediening.

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

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

6.3 Houdbaarheid

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 25 van 30

2 jaar

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 opslagperiodes 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.

Verdunde oplossing:

Alle verdunde oplossingen van Remifentanil Aurobindo injectie/infusie moeten onmiddellijk worden gebruikt. Alle ongebruikte verdunde oplossing moet worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

1 mg:

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

2 en 5 mg:

Bewaren beneden 30°C

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na oplossing en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 mg: 3,5 ml glazen, kleurloze injectieflacons (type I) met broombutylrubberen stop en witte dop,

2 mg: 3,5 ml glazen, kleurloze injectieflacons (type I) met broombutylrubberen stop en licht blauwe dop,

5 mg: 8 ml glazen, kleurloze injectieflacons (type I) met broombutylrubberen stop en blauwe dop,

Verpakkingsgrootten: 5 injectieflacons per verpakking.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

c te worden bereid voor intraveneus gebruik door de juiste hoeveelheid 1, 2 of 5 ml oplosmiddel toe te voegen waardoor een concentratie ontstaat van 1 mg/ml remifentanil. De gereconstitueerde oplossing is helder, kleurloos en praktisch vrij van deeltjes.

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 26 van 30

Na reconstitutie dient het product visueel geïnspecteerd te worden. Inspecteer het product (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

De verdunde oplossing is uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Remifentanil Aurobindo dient niet te worden toegediend via handmatig gecontroleerde infusie zonder verdere verdunning tot concentraties van 20 tot 250 µg/ml (de aanbevolen verdunning voor volwassenen is 50 µg/ml: voor pediatrie patiënten vanaf 1 jaar is dat 20 tot 25 µg/ml)

Remifentanil Aurobindo dient niet te worden toegediend voor doelgecontroleerde infusie (TCI) zonder verdere verdunning. De aanbevolen verdunning voor TCI is 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 IV vloeistoffen dient te worden gebruikt voor de verdunning:

- steriel water voor injectie
- 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor injectie
- 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor injectie en 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing voor injectie
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing voor injectie
- 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloride-oplossing voor injectie

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

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

- Ringers lactaat injectievloeistof
- 50 mg/ml (5%) glucose injectievloeistof

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

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 27 van 30


Tabel 6-11 geven richtlijnen voor infusiesnelheden van Remifentanil Aurobindo voor handmatig gecontroleerde infusie:

Tabel 6: Remifentanil Aurobindo – Infusiesnelheden (ml/kg/uur)

Infusie- snelheid (mcg /kg/min)	Infusiesnelheid (ml/kg/uur) voor concentraties 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 Niet aanbevolen
0.025	0.075	0.06	0.03	0.012 0.018
0.05	0.15	0.12	0.06	0.024
0.075	0.23	0.18	0.09	0.036
0.1	0.3	0.24	0.12	0.048
0.15	0.45	0.36	0.18	0.06
0.2	0.6	0.48	0.24	0.12
0.25	0.75	0.6	0.3	0.18
0.5	1.5	1.2	0.6	0.24
0.75	2.25	1.8	0.9	0.3
1.0	3.0	2.4	1.2	0.36
1.25	3.75	3.0	1.5	0.42
1.5	4.5	3.6	1.8	0.48
1.75	5.25	4.2	2.1	
2.0	6.0	4.8	2.4	

Tabel 7: Remifentanil Aurobindo – Infusiesnelheden (ml/uur) voor een 20 microgram /ml oplossing

Infusie- snelheid (microgram/ kg/min)	Patiëntgewicht (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

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 28 van 30

Tabel 8: Remifentanil Aurobindo – Infusiesnelheden (ml/uur) voor een 25 microgram /ml oplossing

Infusie-snelheid (microgram/kg/min)	Patiëntgewicht (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 9: Remifentanil Aurobindo – Infusiesnelheden (ml/uur) voor een 50 microgram /ml oplossing

Infusie-snelheid (microgram/kg/min)	Patiëntgewicht (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 10: Remifentanil Aurobindo – Infusiesnelheden (ml/uur) voor een 250 microgram /ml oplossing

Infusie-snelheid (microgram/kg/min)	Patiëntgewicht (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	

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 29 van 30

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 equivalenten bloedconcentratie remifentanil als voor een TCI benadering wordt gekozen bij verschillende handmatig-gecontroleerde infusiesnelheden in steady state.

Tabel 11: Remifentanil bloedconcentraties (ng/ml) geschat met gebruik van het Minto (1997) farmacokineische model in een 70 kg, 170 cm, 40 jaar oude, mannelijke patiënt bij verschillende handmatig gecontroleerde infusiesnelheden (microgram /kg/min) in de steady state.

Remifentanil Aurobindo infusiesnelheden (microgram /kg/min)	Remifentanil-bloedconcentratie (nanogram/ml)
0.05	1.3
0.10	2.6
0.25	6.3
0.40	10.4
0.50	12.6
1.0	25.2
2.0	50.5

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


Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

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

Remifentanil Aurobindo 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie is in het register ingeschreven onder RVG 105843

Remifentanil Aurobindo 2 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie is in het register ingeschreven onder RVG 105845

Remifentanil Aurobindo 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie is in het register ingeschreven onder RVG 105846

Remifentanil Aurobindo 1, 2 en 5 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie/injectie RVG 105843, 105845, 108546	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2301 Pag. 30 van 30

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2011

Datum van laatste hernieuwing: 31 januari 2015

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.