

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Remifentanil Pfizer 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Remifentanil Pfizer 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Remifentanil Pfizer 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Remifentanil Pfizer 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos:
1 injektiopullo sisältää 1 mg remifentaniilia (remifentaniilihydrokloridina).

Remifentanil Pfizer 2 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos:
1 injektiopullo sisältää 2 mg remifentaniilia (remifentaniilihydrokloridina).

Remifentanil Pfizer 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos:
1 injektiopullo sisältää 5 mg remifentaniilia (remifentaniilihydrokloridina).

Yksi ml liuosta sisältää 1 mg remifentaniilia (hydrokloridina) ohjeen mukaan käyttökuntoon saatettuna (ks. kohta 6.6).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natriumia 1,15 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen tai kellertävä kylmäkuivattu kakku tai jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Remifentanil Pfizer on tarkoitettu käytettäväksi analgeettina yleisanestesian induktion ja/tai ylläpidon aikana.

Remifentanil Pfizer on tarkoitettu analgesian aikaansaamiseksi koneellisesti ventiloituille vähintään 18-vuotiaille tehohoitopotilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Remifentanil Pfizer -valmistetta tulee käyttää vain sellaisissa olosuhteissa, joissa on hengityksen sekä sydämen ja verisuoniston toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Remifentaniilia saavat antaa vain anestesia-aineiden käyttöön erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan potenttien opioidien mahdolliset ei-toivotut vaikutukset ja hoitamaan ne esim. paineluvytyksen avulla. Koulutukseen on pitänyt kuulua hengitysteiden aukipito sekä hengityksen avustaminen.

Jatkuvat Remifentanil Pfizer -infuusiot on annettava kalibroidun infuusiolaitteiston avulla nopeasti virtaavaan i.v.-infuusioon tai erilliseen i.v.-reittiin. Tämä infuusioletku on kytkettävä suoraan kanyyliin tai lähelle sitä ja esitäytettävä, jotta voidaan varmistua siitä, että kuollut tila jää mahdollisimman pieneksi (ks. kohta 6.6).

Remifentanil Pfizer voidaan antaa myös tavoitepitoisuusinfuusiona (target controlled infusion, TCI) käyttämällä hyväksyttyä infuusiokojetta, johon sisältyy Minton farmakokineettinen malli, jossa on kovariaatit ikään ja rasvattomaan ruumiinpainoon nähden (lean body mass, LBM).

On huolehdittava siitä, ettei tiputuslaite tukkeudu tai irtoa sekä siitä, että jäljelle jäänyt Remifentanil Pfizer -valmiste poistetaan huolellisesti letkuista lääkkeen annon jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

Remifentanil Pfizer on tarkoitettu ainoastaan suonensisäiseen käyttöön; sitä ei saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. kohta 4.3).

4.2.1 Laimentaminen

Remifentanil Pfizer -valmiste pitää laimentaa edelleen käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ohjeet lääkevalmisteen laimentamista varten ennen käyttöä ovat kohdassa 6.6.

Manuaalisesti ohjattua infuusiota varten Remifentanil Pfizer voidaan laimentaa pitoisuuteen 20–250 mikrog/ml (50 mikrog/ml on suositeltava laimennus aikuisille ja 20–25 mikrog/ml 1-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsipotilaille).

Tavoitepitoisuusinfuusiota varten Remifentanil Pfizer -valmisteen suositeltu laimennus on 20–50 mikrog/ml.

4.2.2 Yleisanestesia

Remifentanil Pfizer -valmisteen käyttö on sovitettava yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

4.2.2.1 Aikuiset

4.2.2.1.1 Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten

Seuraavassa taulukossa esitetään injektion/infuusion aloitusannokset ja annosrajat.

Taulukko 1: Annostusohjeet aikuisille

Käyttöaihe	REMIFENTANIILIN BOLUSINJEKTIO (mikrog/kg)	REMIFENTANIILIN JATKUVA INFUUSIO (mikrog/kg/min)	
		Aloitusnopeus	Annosrajat
Anestesian induktio	1 (annettava vähintään 30 sekuntia kestäväenä boluksena)	0,5–1	–
Anestesian ylläpito ventiloituilla potilailla			
• Typpioksidiuuli (66 %)	0,5–1	0,4	0,1–2
• Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	0,5–1	0,25	0,05–2
• Propofoli (aloitusannos 100 mikrog/kg/min)	0,5–1	0,25	0,05–2

Induktioon annettava hidas Remifentanil Pfizer -bolusinjektio tulee antaa vähintään 30 sekunnin kestoisena.

Yllä mainituilla annoksilla Remifentanil Pfizer -valmiste alentaa anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi hemodynaamisten vaikutusten (kuten hypotension ja bradykardian) lisääntymisen välttämiseksi isofluraania ja propofolia tulee antaa yllä esitetyn mukaisesti (ks. alla kohta Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

Remifentanil Pfizer -valmisteen annossuosituksista muiden kuin taulukossa 1 mainittujen nukutusaineiden kanssa käytettäessä on vain vähäisiä tietoja.

Anestesian induktio

Remifentanil Pfizer -valmistetta annetaan anestesian induktioon yhdessä nukutusaineen (esim. propofoli, tiopentaali tai isofluraani) tavanomaisen annoksen kanssa. Remifentanil Pfizer -valmiste voidaan antaa infuusionopeudella 0,5–1 mikrog/kg/min joko käyttäen alkuun bolusinjektiota 1 mikrog/kg annettuna hitaasti vähintään 30 sekunnin aikana tai ilman bolusinjektiota. Jos endotrakeaalinen intubaatio halutaan tehdä vasta 8–10 minuutin kuluttua remifentaniili-infuusion aloittamisesta, bolusinjektiota ei tarvita.

Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla

Endotrakeaalisen intubaation jälkeen Remifentanil Pfizer -valmisteen infuusionopeutta tulee vähentää käytetyn anestesiatekniikan mukaisesti, kuten taulukossa 1 on esitetty. Koska Remifentanil Pfizer -valmisteen vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhykestoinen, infuusionopeutta voidaan anestesian aikana nostaa ylöspäin 25–100 % lisäyksin tai laskea 25–50 % pienennyksin joka 2.–5. minuutti halutun myy-opioidireseptorivasteen saavuttamiseksi. Kevyen anestesian yhteydessä hitaita lisäbolusinjektioita voidaan antaa joka 2.–5. minuutti.

Anestesia, jossa nukutettu potilas hengittää itse ja jossa hengitystie on varmistettu (esim. larynxmaskianestesia)

Hoidettaessa spontaanisti hengittäviä anestesiapotilaita, joiden hengitystiet on varmistettu, hengityksen lamaantuminen on todennäköistä. Annos on säädettävä erityisen huolellisesti potilaan tarpeen mukaan ja hengityksen tukemista voidaan tarvita.

Lisäanalgesian suositeltu aloitusinfuusionopeus spontaanisti hengittäville nukutetuille potilaille on 0,04 mikrog/kg/min yksilöllisen titrausvasteen mukaan. Infuusionopeuksia 0,025–0,1 mikrog/kg/min on tutkittu.

Bolusinjektioita ei suositella itse hengittäville nukutetuille potilaille.

Remifentanil Pfizer -valmistetta ei saa käyttää analgesia-aineena toimenpiteissä, joissa potilas pysyy tajuissaan tai hänen hengitystään ei tueta toimenpiteen aikana.

Samanaikaisesti annettavat lääkkeet

Remifentaniili vähentää tarvittavien hengitettävien anesteettien, hypnoottien sekä bentsodiatsepiinien määrää (ks. kohta 4.5).

Seuraavien anestesiassa käytettävien aineiden tarve on vähentynyt jopa 75 %:lla, kun niitä on käytetty samanaikaisesti remifentaniilin kanssa: isofluraani, tiopentaali, propofoli ja tematsepaami.

Lääkkeen annon lopettaminen/jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen

Koska Remifentanil Pfizer -valmisteen vaikutus loppuu nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä. Niille potilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide, jossa on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa muiden analgeettien antaminen ennen kuin Remifentanil Pfizer -valmisteen antaminen lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa maksimitehonsa. Analgeetin valinta on tehtävä potilaan kirurgisen toimenpiteen sekä vaadittavan postoperatiivisen hoidon mukaan.

Jos riittävää pitempivaikutteista analgesiaa ei ole saavutettu ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista, Remifentanil Pfizer -valmisteen antamista voidaan joutua jatkamaan analgesian ylläpitämiseksi

välittömästi leikkauksenjälkeisenä aikana, kunnes pitkävaikutteinen analgesia saavuttaa täyden tehonsa.

Ohjeet koneellisesti ventiloituille tehohoitopotilaille on esitetty kohdassa 4.2.4: Käyttö tehohoidossa.

Spontaanisti hengittävillä potilailla Remifentanil Pfizer -valmisteen infuusionopeutta voidaan ensin vähentää nopeuteen 0,1 mikrog/kg/min. Infuusionopeutta voidaan tämän jälkeen joko lisätä tai vähentää, mutta korkeintaan 0,025 mikrog/kg/min joka viides minuutti potilaan analgesian ja hengityslaman tason mukaan.

Jos Remifentanil Pfizer –valmisteen käyttöä jatketaan toimenpiteen jälkeen, se tulee tehdä sellaisissa olosuhteissa, joissa voidaan tarkkailla ja tukea hengitystä ja kardiovaskulaarisia toimintoja ja sellaisten henkilöiden valvonnassa, jotka ovat saaneet erityisesti koulutusta potenttien opioidien aiheuttamien hengitysvaikutusten havaitsemisesta ja hoidosta.

Remifentanil Pfizer -valmisteen käyttöä bolusinjektioina ei suositella postoperatiiviseen kivunlievitykseen potilaille, jotka hengittävät spontaanisti.

4.2.2.1.2 Antotapa tavoitepitoisuusinfuusiota (TCI) käyttäen

Anestesian induktio ja ylläpito ventiloituilla potilailla

Remifentaniilin TC-infusiota tulisi käyttää yhdessä laskimonsisäisen tai inhaloitavan hypnootin kanssa anestesian induktion ja ylläpidon aikana ventiloituille aikuispotilaille (ks. edellä oleva taulukko 1 Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia anestesian induktiota ja kirurgista toimenpidettä varten remifentaniilin tavoitepitoisuudella 3–8 nanog/ml. Remifentanil Pfizer -valmisteen annos tulee titrata yksilöllisen vasteen mukaan. Erityisen kivuliaiden kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä saatetaan tarvita jopa 15 nanog/ml remifentaniilipitoisuutta.

Yllä mainituilla suositusannoksilla Remifentanil Pfizer -valmiste vähentää anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia tulee antaa kuten taulukossa 1 on esitetty, jotta hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntyminen voidaan välttää (ks. edellä oleva taulukko 1 ja ”Samanaikaisesti annettavat lääkkeet” manuaalisesti ohjattua infuusiota varten).

Tietoja remifentaniilipitoisuuksista veressä, kun käytetään TC-infusiota erilaisten manuaalisesti ohjattujen infuusionopeuksien yhteydessä vakaassa tilassa, on kohdassa 6.6 taulukossa 12.:

Koska tietoja ei ole riittävästi, Remifentanil Pfizer -valmisteen antoa TC-infusiona ei suositella spontaanisti hengittävien anestesiaan.

Lääkkeen annon lopettaminen/ jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeisenä aikana

Kirurgisen toimenpiteen lopussa, kun TC-infusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta alennetaan, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu remifentaniilipitoisuudella 1–2 nanog/ml. Kuten manuaalisestikin ohjatun infuusion yhteydessä postoperatiivinen analgesia tulee aloittaa pitempivaikutteisilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. Lääkkeen annon lopettaminen/jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeen kohdassa 4.2.2.1.1 Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten).

Koska remifentaniilin TCI-käytöstä ei ole riittävästi tietoa, sitä ei suositella postoperatiiviseen kivunlievitykseen.

4.2.2.2 Pediatriiset potilaat (1-12 vuotiaat)

Remifentanil Pfizer -valmisteen ja laskimoon annettavien anestesia-aineiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu yksityiskohtaisesti, eikä sitä näin ollen suositella.

Remifentanil Pfizer -valmisteen käyttöä TC-infuusiona ei ole tutkittu lapsipotilailla, ja siksi Remifentanil Pfizer –valmisteen käyttöä TC-infuusiona ei suositella tälle potilasryhmälle.

4.2.2.2.1 Anestesian ylläpito

Anestesian ylläpitoon suositellaan seuraavia Remifentanil Pfizer –valmisteen annoksia :

Taulukko 2: Annostusohjeet lapsipotilaille (1–12-vuotiaille)

Ylläpitoon annettava inhalaatioanesteetti (annettuna samanaikaisesti typpioksiduulin/hapen kanssa suhteessa 2:1)	Remifentaniilin bolusinjektio (mikrog/kg)	Remifentaniilin jatkuva infuusio (mikrog/kg/min)	
		Aloitusnopeus	Annosrajat analgesian ylläpitoon
Halotaani (aloitusannos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 1,3
Sevofluraani (aloitusannos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 0,9
Isofluraani (aloitusannos 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 - 0,9

Kun Remifentanil Pfizer –valmiste annetaan bolusinjektiona, se pitää antaa vähintään 30 sekunnin aikana. Jos bolusannosta ei anneta, leikkausta ei saa aloittaa ennen kuin vähintään 5 minuuttia on kulunut Remifentanil Pfizer –infuusion aloittamisesta.

Kun Remifentanil Pfizer –valmiste annetaan pelkästään typpioksiduulin (70 %) kanssa, tyypillinen ylläpitoinfuusionopeus tulee olla välillä 0,4–3 mikrog/kg/min, ja huolimatta tutkimusten vähäisyydestä aikuispotilaista saatu tieto viittaa siihen, että 0,4 mikrog/kg/min on sopiva aloitusnopeus.

Pediatrisia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti ja annos pitää titrata siten, että analgesian syvyys vastaa kirurgisen toimenpiteen vaatimuksia.

4.2.2.2.2 Samanaikaisesti annettavat lääkkeet

Yllä mainituilla suositusannoksilla remifentaniili vähentää anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian lisääntymisen välttämiseksi isofluraania, halotaania ja sevofluraania tulee antaa ylläesitetyn mukaisesti. Remifentaniilin annossuosituksista muiden kuin taulukossa 2 listattujen nukutusaineiden kanssa käytettäessä on vain vähäisiä tietoja (ks. myös kohta 4.2.2.1.1: Aikuiset / Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten – Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

4.2.2.2.3 Ohjeet potilaan välitöntä postoperatiivista hoitoa varten

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Remifentanil Pfizer -valmisteen annon lopettamista
Koska Remifentanil Pfizer –valmisteen vaikutus loppuu nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta vaikutusta ei enää ole jäljellä. Niille potilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide, jossa on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa muiden analgeettien antaminen ennen kuin Remifentanil Pfizer –valmisteen antaminen lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa hoitotehonsa. Analgeettivalmiste(id)en valinta, annos ja antoaika on suunniteltava etukäteen ja sovitettava yksilöllisesti potilaan kirurgisen toimenpiteen ja odotettavissa olevan postoperatiivisen hoidon mukaan (ks. kohta 4.4).

4.2.2.3 Vastasyntyneet/pikkulapset (alle 1-vuotiaat)

Kliinistä tutkimustietoa on rajoitetusti käytöstä vastasyntyneille ja pikkulapsille (alle 1-vuotiaille); ks. kohta 5.1. Remifentaniilin farmakokineettinen profiili vastasyntyneillä/pikkulapsilla (alle 1-vuotiaille)

on verrattavissa aikuisiin, kun huomioon otetaan painonmukaiset korjaukset (ks. kohta 5.2). Koska käytössä ei kuitenkaan ole riittävästi kliinisiä tietoja, Remifentanil Pfizer –valmisteen antoa ei suositella tälle ikäryhmälle.

4.2.2.3.1 Käyttö laskimoanestesiassa (total intravenous anesthesia, TIVA)

Kokemukset remifentaniilin käytöstä pikkulasten laskimoanestesiassa kliinisissä tutkimuksissa ovat vähäisiä (ks. kohta 5.1). Kliiniset tutkimustiedot eivät ole riittäviä annostussuositusten antamiseksi.

4.2.3 Käyttö sydänkirurgiassa

4.2.3.1 Antotapa manuaalisesti ohjattuna infuusiona

Taulukko 3: Annostusohjeet sydänkirurgiaan liittyvässä anestesiassa

Käyttöaihe	Remifentaniilin bolusinjektio (mikrog/kg)	Remifentaniilin jatkuva infuusio (mikrog/kg/min)	
		Aloitussnopeus	Vaihteluväli
Intubaatio	Ei suositella	1	-
Anestesian ylläpito			
• Isofluraani (aloitusannos 0,4 MAC)	0,5–1	1	0,003–4
• Propofoli (aloitusannos 50 mikrog/kg/min)	0,5–1	1	0,01–4,3
Postoperatiivisen analgesian jatkaminen, ennen ekstubointia	Ei suositella	1	0–1

4.2.3.1.1 Anestesian induktio

Toivotun anestesiaasyvyyden saavuttamiseksi annettavan nukutusaineen antamisen jälkeen Remifentanil Pfizer -valmistetta tulisi antaa alkuinfuusionopeudella 1 mikrog/kg/min. Remifentanil Pfizer -valmisteen bolusinjektioiden käyttöä induktion aikana ei suositella sydänkirurgisille potilaille. Endotrakeaalinen intubaatio tulisi tehdä aikaisintaan 5 minuutin kuluttua infuusion aloituksesta.

4.2.3.1.2 Anestesian ylläpito

Endotrakeaalisen intubaation jälkeen Remifentanil Pfizer -valmisteen infuusionopeus on titrattava potilaan tarpeiden mukaisesti. Tarpeen mukaan voidaan myös antaa hitaita lisäbolusannoksia. Riskiryhmiin kuuluville sydänpotilaille, kuten sellaisille joilla on huono vasemman kammion toiminta tai joille tehdään läppäleikkaus, saa antaa enintään 0,5 mikrog/kg:n bolusannoksia.

Nämä annossuositukset sopivat myös hypotermiassa tehtävän kardiopulmonaarisen ohitusleikkauksen yhteydessä (ks. kohta 5.2).

4.2.3.1.3 Samanaikaisesti annettavat lääkkeet

Yllä mainituilla suositusannoksilla remifentaniili vähentää anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää huomattavasti. Sen vuoksi hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian, lisääntymisen välttämiseksi isofluraania ja propofolia tulee antaa ylläesitetyn mukaisesti. Remifentaniilin annossuosituksista muiden kuin taulukossa 3 listattujen nukutusaineiden kanssa käytettäessä on vain vähäisiä tietoja (ks. myös kohta 4.2.2.1.1: Aikuiset / Antotapa manuaalisesti ohjattua infuusiota varten - Samanaikaisesti annettavat lääkkeet).

4.2.3.1.4 Ohjeet potilaan postoperatiivista hoitoa varten

Remifentanil Pfizer –valmisteen annon jatkaminen postoperatiivisesti analgesian ylläpitoa varten ennen ekstubaatiota

Potilasta heräämööän siirrettäessä on suositeltavaa, että Remifentanil Pfizer -valmisteen infuusionopeus pidetään samana kuin leikkauksen loppuajaksi. Heräämössä potilaan analgesian ja sedaation tasoa on seurattava huolellisesti ja Remifentanil Pfizer -valmisteen infuusionopeus sovitettava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaiseksi (ks. kohdasta 4.2.4 lisätietoja tehohoitopotilaiden hoidosta).

Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Remifentanil Pfizer -valmisteen lopettamista

Koska Remifentanil Pfizer –valmisteen vaikutus loppuu nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä. Ennen kuin Remifentanil Pfizer –valmisteen anto lopetetaan, potilaille on annettava muita analgeetteja ja sedatiiveja riittävästi etukäteen, jotta ne ehtivät saavuttaa hoidollisen tehonsa. Sen vuoksi on tärkeää, että valmiste(id)en valinta, ja annos ja antoaika suunnitellaan ennen kuin potilas ekstuboidaan.

Remifentanil Pfizer -valmisteen annon lopettaminen

Koska Remifentanil Pfizer –valmisteen vaikutus loppuu nopeasti, hypertensiota, vilunväristyksiä ja kipuja on raportoitu sydänpotilailla välittömästi remifentaniilin annon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Jotta näiden esiintymisen riski voitaisiin minimoida, on varmistettava riittävä vaihtoehtoinen analgesia (ks. edellä) ennen kuin remifentaniili-infuusio lopetetaan. Infuusionopeutta tulisi vähentää 25 %:n pienennyksin ainakin 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka.

Kun potilas kytketään pois respiraattorista, remifentaniili-infuusiota ei pidä lisätä ja titrauksen tulee tapahtua vain alaspäin. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla. Hemodynaamiset muutokset, kuten hypertensio ja takykardia, on hoidettava muilla asiaankuuluvilla lääkkeillä.

Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, potilasta on seurattava huolellisesti. Riittävän postoperatiivisen analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näihin valmisteisiin liittyvän mahdollisen hengityslaman vaaraan nähden.

4.2.3.2 Antotapa tavoitepitoisuusinfuusiona

4.2.3.2.1 Anestesian induktio ja ylläpito ventiloituilla potilailla

Remifentanil Pfizer –valmisteen TC-infuusiota tulisi käyttää yhdessä laskimonsisäisen tai inhaloitavan hypnootin kanssa anestesian induktion ja ylläpidon aikana ventiloituille aikuispotilaille (ks. edellä oleva taulukko 3 kohdassa 4.2.3.1). Näiden anestesia-aineiden kanssa saavutetaan yleensä riittävä analgesia sydänkirurgista toimenpidettä varten sellaisilla remifentaniilin tavoitepitoisuuksilla, jotka vastaavat korkeimpia yleisanestesiassa käytettäviä arvoja. Kun remifentaniili on titrattu yksilöllisen vasteen mukaiseksi, kliinisissä tutkimuksissa on käytetty jopa 20 nanog/ml:n pitoisuuksia veressä.

Yllä mainituilla suositusannoksilla remifentaniili vähentää huomattavasti anestesian ylläpitoon tarvittavan nukutusaineen määrää. Sen vuoksi isofluraania ja propofolia on annettava kuten taulukossa esitetty, jotta hemodynaamisten vaikutusten, kuten hypotension ja bradykardian lisääntyminen voidaan välttää (ks. taulukko 3 ja Samanaikaisesti annettavat lääkkeet kohdassa 4.2.3.1).

Manuaalisesti ohjatun infuusion seurauksena saavutettavat remifentaniilipitoisuudet veressä, ks. kohta 6.6, taulukko 12.

4.2.3.2.2 Lääkkeen annon lopettaminen/ jatkaminen välittömästi leikkauksen jälkeisenä aikana

Kirurgisen toimenpiteen lopussa kun TC-infuusio lopetetaan tai tavoitepitoisuutta alennetaan, spontaani hengitys todennäköisesti palautuu remifentaniilipitoisuuksilla 1–2 nanog/ml. Kuten manuaalisestikin ohjatun infuusion yhteydessä postoperatiivinen analgesia tulee aloittaa pitempivaikutteisilla analgeeteilla ennen kirurgisen toimenpiteen loppumista (ks. *Remifentanil Pfizer -valmisteen annon lopettaminen* kohdassa 4.2.3.1.4 yllä).

Koska remifentaniilin TCI-käytöstä ei ole riittävästi tietoa, sitä ei suositella postoperatiiviseen kivunlievitykseen.

4.2.3.3 Pediatriiset potilaat (1–12-vuotiaat)

Tiedot käytöstä sydänkirurgiassa ovat riittämättömät annossuositusten antamiseen.

4.2.4. Käyttö tehohoidossa

4.2.4.1 Aikuiset

4.2.4.1.1 Analgesian aikaansaaminen koneellisesti ventiloituilla potilailla

Remifentanil Pfizer -valmistetta voidaan käyttää analgesian aikaansaamiseksi koneellisesti ventiloituille tehohoitopotilaille. Sedatiivisia valmisteita tulee annostella lisänä tarpeen mukaan.

Remifentaniilin käyttöä on tutkittu koneellisesti ventiloituja tehohoitopotilaita hoidettaessa hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa enintään kolmen vuorokauden ajan (ks. kohta 5.2). Koska tutkimukset eivät ole jatkuneet kolmea vuorokautta pidempään, pidemmän hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu. Sen vuoksi Remifentanil Pfizer -valmisteen käyttöä ei suositella kolmea vuorokautta pidempään.

Remifentaniilin käytöstä TC-infuusiona tehohoitopotilaille ei ole tietoa eikä Remifentanil Pfizer -valmisteen annostelua TC-infuusiona sen vuoksi suositella tälle potilasryhmälle.

Remifentaniili-infuusio suositellaan aloittamaan aikuisille nopeudella 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h)–0,15 mikrog/kg/min (9 mikrog/kg/h). Infuusionopeus on titrattava 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksiin, jotta saavutetaan toivottu sedaatio ja analgesia. Annosmuutosten välillä pitäisi olla ainakin 5 minuuttia. Sedaation ja analgesian syvyyttä on seurattava säännöllisesti sekä Remifentanil Pfizer -infuusion nopeutta on muutettava tarpeen mukaan. Jos on päästy infuusionopeuteen 0,2 mikrog/kg/min (12 mikrog/kg/h) ja tarvittavaa sedaatiosyvyyttä ei ole saavutettu, on suositeltavaa aloittaa jonkin sopivan sedatiivisen lääkeaineen anto (ks. alla). Sedatiivisen lääkeaineen annos on titrattava toivotun sedaatiosyvyyden saavuttamiseksi. Jos lisäanalgesia on tarpeen, remifentaniili-infuusion nopeutta voidaan nostaa 0,025 mikrog/kg/min (1,5 mikrog/kg/h) lisäyksiin.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto aloitusinfuusionopeuksista ja tyypillisistä annosvälistä analgesian ja sedaation aikaansaamiseksi yksittäisillä potilailla:

Taulukko 4: Remifentanil Pfizer –valmisteen annostusohjeet tehohoidossa

JATKUVA INFUUSIO mikrog/kg/min (mikrog/kg/h)	
Aloitusnopeus	Vaihteluväli
0,1 (6) – 0,15 (9)	0,006 (0,38) – 0,74 (44,64)

Remifentanil Pfizer -valmisteen bolusannoksia ei suositella tehohoidossa.

Remifentanil Pfizer -valmisteen käyttö vähentää muiden samanaikaisesti annettavien sedatiivien antotarvetta. Taulukossa 5 on tyypillisiä sedatiivien aloitusannoksia, jos näitä tarvitaan.

Taulukko 5: Sedatiivisten lääkeaineiden suositeltuja aloitusannoksia, jos näitä tarvitaan

Lääkeaine	Bolus (mg/kg)	Infuusionopeus (mg/kg/h)
Propofoli	Enintään 0,5	0,5
Midatsolaami	Enintään 0,03	0,03

Jotta eri lääkeaineiden erillinen titraus on mahdollista, sedatiivisia lääkeaineita ei saa annostella sekoituksena saman infuusiolaitteiston kautta.

4.2.4.1.2 Analgesian lisääminen ventiloiduille potilaille, joille tehdään kivuliaita toimenpiteitä

Remifentanil Pfizer -valmisteen infuusionopeutta saattaa olla tarpeen lisätä, jotta saavutetaan lisäanalgesia ventiloiduille potilaille, joille tehdään ärsykeitä tuottavia ja/tai kivuliaita toimenpiteitä kuten endotrakeaalinen imu, haavan sidonta ja fysioterapia. On suositeltavaa ylläpitää vähintään 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) infuusionopeutta ainakin 5 minuutin ajan ennen kivuliaan toimenpiteen aloittamista. Jos lisäanalgesiatarve on odotettavissa tai se on olemassa, Remifentanil Pfizer -valmisteen annosta voidaan suurentaa 25–50 %:n lisäyksiin 2–5 minuutin välein. Kivulioiden toimenpiteiden aikana keskimääräiset infuusionopeudet lisäanalgesian saavuttamiseksi ovat olleet 0,25 mikrog/kg/min (15 mikrog/kg/h), enintään 0,74 mikrog/kg/min (45 mikrog/kg/h).

4.2.4.1.3 Vaihtoehtoisen analgesian aikaansaaminen ennen Remifentanil Pfizer -valmisteen annon lopettamista

Koska Remifentanil Pfizer –valmisteen vaikutus loppuu nopeasti 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä infuusion kestosta riippumatta. Remifentanil Pfizer –valmisteen annon jälkeen toleranssin ja hyperalgesian mahdollisuus on otettava huomioon. Sen vuoksi ennen kuin Remifentanil Pfizer -valmisteen anto lopetetaan, potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeetteja ja sedatiiveja riittävästi etukäteen, jotta niiden hoitovaikutus ehtii alkaa ja hyperalgesia ja muut samanaikaiset hemodynaamiset muutokset voidaan estää. Analgesiavaihtoehtoina ovat pitkävaikutteiset oraaliset, laskimonsisäiset tai paikallisanalgeetit, joiden antoa kontrolloi joko hoitaja tai potilas itse ja joka on titrattava tarkoin potilaan tarpeen mukaan kun Remifentanil Pfizer –valmisteen annosta vähennetään. On suositeltavaa, että valmisteen valinta, annos ja annostuksen ajankohta suunnitellaan ennen kuin Remifentanil Pfizer –valmisteen anto lopetetaan.

Myy-opioidiagonistien pitkäaikaisen annon yhteydessä aikaa myöten kehittyvä toleranssi on mahdollinen.

4.2.4.1.4 Ohjeet ekstubaatioon ja Remifentanil Pfizer -valmisteen annon lopettamiseen

Jotta voidaan varmistaa miellyttävä palautuminen remifentaniilipohjaisesta lääkityksestä, on suositeltavaa titrata Remifentanil Pfizer –valmisteen infuusionopeus asteittain annokseen 0,1 mikrog/kg/min (6 mikrog/kg/h) yhden tunnin kuluessa ennen ekstubaatiota.

Ekstubaation jälkeen infuusionopeutta tulisi vähentää 25 %:n pienennyksin ainakin 10 minuutin välein infuusion lopetukseen saakka. Kun potilas kytketään pois respiraattorista, Remifentanil Pfizer -infuusionopeutta ei pidä lisätä ja titrauksen tulee tapahtua vain alaspäin. Vaadittava lisäanalgesia toteutetaan muilla analgeeteilla.

Remifentaniilin annon lopettamisen jälkeen i.v.-kanyyli on puhdistettava tai poistettava, jotta estetään myöhempi tahaton anto.

Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, potilasta on seurattava huolellisesti. Riittävän analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näihin valmisteisiin liittyvän mahdollisen hengityslaman vaaraan nähden.

4.2.4.2 Tehohoidossa olevat lapsipotilaat

Remifentanil Pfizer –valmisteen käyttöä tehohoidossa olevien lapsipotilaiden hoitoon ei voida suositella, koska sen käytöstä tälle potilasryhmälle ei ole tietoja.

4.2.4.3 Tehohoitopotilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Edellä mainittuihin suositusannoksiin ei ole tarpeen tehdä muutoksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, munuaiskorvaushoitopotilaat mukaan lukien. Hiilihappometaboliitin puhdistuma kuitenkin pienentyy potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

4.2.5 Erityispotilasryhmät

4.2.5.1 Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

4.2.5.1.1 Yleisanestesia

Remifentanil Pfizer –valmisteen annossa tälle potilasryhmälle on oltava varovainen. Yli 65-vuotiaille annettavan remifentaniilialoitusannoksen on oltava puolet muille aikuisille suositellusta annoksesta. Tämän jälkeen annos on titrattava potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan, koska tässä potilasryhmässä on havaittu lisääntyntä herkkyyttä remifentaniilin farmakodynaamisille vaikutuksille.

Tämä annoksen sovittaminen koskee kaikkia anestesiavaiheita, induktiota, ylläpitoa ja postoperatiivista analgesiaa.

Kun Remifentanil Pfizer –valmistetta annetaan tälle potilasryhmälle TC-infuusiona, alkutavoitepitoisuuden tulisi olla 1,5–4 nanog/ml, koska iäkkäät potilaat ovat herkempiä Remifentanil Pfizer –valmisteen vaikutuksille. Sen jälkeen annos titrataan yksilöllisen vasteen mukaan.

4.2.5.1.2 Sydänkirurgia

Aloitussuosituksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2.3; Käyttö sydänkirurgiassa).

4.2.5.1.3 Tehohoito

Aloitussuosituksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2.4; Käyttö tehohoidossa).

4.2.5.2 Neurokirurgia

Neurokirurgisista potilaista saatu vähäinen kokemus on osoittanut, ettei erityisiä annostussuosituksia ole tarpeen antaa.

4.2.5.3 ASA-luokan 3/4 potilaat

4.2.5.3.1 Yleisanestesia

Remifentanil Pfizer -valmisteen antamisessa ASA-luokan 3/4 -potilaille on syytä noudattaa erityistä varovaisuutta, koska voimakkaiden opioidien hemodynaamiset vaikutukset ovat heillä todennäköisesti voimakkaammat. Sen vuoksi heidän aloitussuositustaan suositellaan pienentämään ja titraamaan annos sen jälkeen yksilöllisen vasteen mukaan.

Tiedot lapsipotilaista ovat riittämättömät annostussuosituksen antamiseksi.

TC-infuusiota käytettäessä tulee ASA-luokan 3 tai 4 potilailla käyttää pienempää alkutavoitepitoisuutta 1,5–4 nanog/ml ja titrata annos sen jälkeen yksilöllisen vasteen mukaan.

4.2.5.3.2 Sydänkirurgia

Aloitussuosituksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2.3; Käyttö sydänkirurgiassa).

4.2.5.4 Ylipainoiset potilaat

Käytettäessä manuaalisesti ohjattua infuusiota suositellaan, että ylipainoisten potilaiden remifentaniiliannos perustuu ihannepainoon, koska tässä potilasryhmässä remifentaniilin puhdistuma ja jakautumistilavuus korreloivat paremmin ihannepainon kuin todellisen painon kanssa.

Laskettaessa rasvatonta ruumiinpainoa (lean body mass, LBM), jota käytetään Minton mallissa, se jää yleensä aliarvioituksi naispotilailla, joiden painoindeksi (body mass index, BMI) on suurempi kuin 35 kg/m^2 ja miespotilailla, joiden painoindeksi on yli 40 kg/m^2 . Jotta aliannostus voidaan tällaisilla potilailla välttää, Remifentanil Pfizer -valmisteen TC-infuusio on titrattava huolellisesti yksilöllisen vasteen mukaan.

4.2.5.5 Munuaisten vajaatoiminta

Tähänastisten tutkimusten perusteella annoksen muutos ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, tehohoitopotilaat mukaan lukien.

4.2.5.6 Maksan vajaatoiminta

Tähän saakka saadut tutkimustulokset rajoitetulla määrällä maksan vajaatoimintapotilaita eivät anna aihetta erityisiin annossuosituksiin. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat voivat kuitenkin olla jonkin verran herkempiä Remifentanil Pfizer –valmisteen hengitystä salpaavalle vaikutukselle (ks. kohta 4.4). Näitä potilaita on syytä seurata tarkoin, ja Remifentanil Pfizer –valmisteen annos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Koska Remifentanil Pfizer -valmistuksessa on glysiiniä, sitä ei saa antaa epiduraalisesti eikä intratekaalisesti (ks. kohta 5.3).

Remifentanil Pfizer -valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä remifentaniilille ja muille fentanyylianalogeille tai valmisteen apuaineille (ks. kohta 6.1).

Remifentanil Pfizer -valmistetta ei saa käyttää yksinään anestesian induktioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Remifentaniilia tulee käyttää vain sellaisissa olosuhteissa, joissa on hengityksen sekä sydämen ja verisuoniston toiminnan valvontaan ja ylläpitoon tarvittava laitteisto. Remifentaniilia saa antaa vain anestesia-aineiden käyttöön erityiskoulutuksen saaneet henkilöt, jotka pystyvät tunnistamaan ja potenttien opioidien odotettavissa olevat haittavaikutukset ja hoitamaan ne esim. paineluelvytyksen avulla. Koulutukseen on pitänyt kuulua hengitysteiden aukipito sekä hengityksen avustaminen.

Koska tutkimukset koneellisesti ventiloituja tehohoitopotilaita hoidettaessa eivät jatkuneet kolmea vuorokautta pidempään, pidemmän hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu. Pidempää käyttöä tehohoitopotilaille ei siksi suositella.

Vaikutuksen nopea loppuminen/siirtyminen vaihtoehtoiseen analgesiaan

Koska remifentaniilin vaikutus loppuu hyvin nopeasti, 5–10 minuutin kuluttua lääkkeen antamisen lopettamisesta opioidivaikutusta ei enää ole jäljellä. Koska remifentaniili on myy-opioidiagonisti, toleranssin ja hyperalgesian mahdollista kehittymistä on seurattava annon aikana. Sen vuoksi potilaille on annettava vaihtoehtoisia analgeettisia ja sedatiivisia valmisteita riittävän ajoissa ennen kuin remifentaniilin anto lopetetaan, jotta hyperalgesia ja muut samanaikaiset hemodynaamiset muutokset voidaan estää.

Niille potilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide, jossa on odotettavissa postoperatiivista kipua, on syytä aloittaa analgeettien antaminen ennen kuin remifentaniilin antaminen lopetetaan. On varattava riittävästi aikaa, jotta pitempivaikutteinen analgeetti ehtii saavuttaa maksimithehonsa. Analgeetin valinta on tehtävä potilaan kirurgisen toimenpiteen sekä vaadittavan postoperatiivisen hoidon mukaan. Kun muita opioideja annetaan osana hoitoa siirryttäessä vaihtoehtoiseen analgesiaan, riittävän

postoperatiivisen analgesian aikaansaama hyöty on aina punnittava näihin valmisteisiin liittyvän mahdollisen hengityslaman vaaraan nähden.

Tahaton lääkkeen antaminen

I.v.-letkujen ja/tai kanyylin kuolleessa tilassa voi olla riittävästi remifentaniilia jäljellä, jotta siitä aiheutuu hengityksen lamaantumista, apneaa ja/tai lihasjäykkyyttä, jos letkut huuhdotaan i.v.-nesteellä tai muilla lääkkeillä. Tämä voidaan välttää antamalla remifentaniili nopeaan i.v.-infuusioon tai oman i.v.-reitin kautta, joka poistetaan, kun remifentaniilin anto lopetetaan.

Hoidon keskeyttäminen

Remifentaniilihoidon lopettamisen jälkeen ilmaantuvia oireita, kuten takykardiaa, hypertensiota ja agitaatiota, on raportoitu harvoin lääkityksen nopean keskeyttämisen jälkeen, etenkin kun valmistetta on annettu pidempään kuin 3 vuorokautta. Infuusion annon uudelleenaloittamisesta ja vähitellen tapahtuvasta lopettamisesta on raportoitu olleen hyötyä. Remifentanil Pfizer -valmisteen antoa koneellisesti ventiloituille tehohoitopotilaille ei suositella pidempään kuin 3 vuorokauden ajan.

Lihaskäykkyyden estäminen ja hoito

Lihaskäykkyyttä saattaa esiintyä suositelluilla annoksilla. Kuten muitakin opioideja käytettäessä, lihasjäykkyyden esiintyvyys on riippuvainen annoksesta ja antonopeudesta. Sen vuoksi bolusinjektiot tulee antaa vähintään 30 sekunnin kestoisin.

Remifentaniilista aiheutuvaa lihasjäykkyyttä on hoidettava potilaan muu kliininen tila huomioiden käyttäen tarvittavia tukitoimia, joihin kuuluu myös hengityksen tukeminen. Anestesian induktion yhteydessä ilmenevä voimakas lihasjäykkyyks on hoidettava antamalla hermo-lihasliitosta salpaavaa ainetta ja/tai lisänsäntä. Remifentaniilin analgeettikäytön yhteydessä esiintyvä lihasjäykkyyks voidaan hoitaa lopettamalla remifentaniilin antaminen tai pienentämällä antonopeutta. Lihaskäykkyyks häviää muutamassa minuutissa remifentaniili-infuusion lopettamisen jälkeen. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa opioidiantagonistia. Tämä voi kuitenkin kumota tai vähentää remifentaniilin analgeettisia vaikutuksia.

Hengityksen lamaantuminen - estäminen ja hoito

Kuten kaikkien voimakkaiden opioidien kohdalla, syvään analgesiaan liittyy merkittävä hengityksen lamaantuminen. Sen vuoksi remifentaniilia tulee käyttää vain sellaisissa olosuhteissa, joissa on laitteet hengityslaman seuraamista ja hoitoa varten. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan hengitystoiminta on heikentynyt ja hänellä on vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Nämä potilaat voivat olla hieman herkempiä remifentaniilin hengitystä lamaavalle vaikutukselle. Näitä potilaita on syytä seurata tarkoin ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

Jos hengitys lamaantuu, tämä on hoidettava asianmukaisesti mm. vähentämällä infuusionopeutta 50 %:lla tai lopettamalla infuusio väliaikaisesti. Toisin kuin muiden fentanyylianalogioiden, remifentaniilin ei ole osoitettu aiheuttavan toistuvaa hengityslamaa pitkään antamisen jälkeen. Jopa 50 minuutin kuluttua infuusion lopettamisen jälkeen ilmaantunutta hengityslamaa on raportoitu, mutta tilanteeseen on tällöin liittynyt sekoittavia tekijöitä (esim. bolusannoksen tahaton anto (ks. jäljempänä) ja muiden pitkävaikutteisten opioidien samanaikainen anto). Koska monet seikat voivat vaikuttaa postoperatiiviseen toipumiseen, on tärkeää varmistaa, että potilas on täysin tajuissaan ja hengittää riittävän spontaanisti ennen kuin hänet siirretään pois heräämöstä.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Hypotensio ja bradykardia voivat johtaa asystoleen ja sydämenpysähdykseen (ks. kohdat 4.5 ja 4.8), ja ne voidaan hoitaa hidastamalla remifentaniilin antonopeutta tai pienentämällä samanaikaisesti annettavan anestesia-aineen annosta tai antamalla laskimoon nesteytystä, vasopressoreita tai antikolinergisia lääkkeitä tilanteen mukaan.

Heikkokuntoiset, hypovoleemiset, hypotensiiviset ja iäkkäät potilaat voivat olla muita herkempiä remifentaniilin kardiovaskulaarisille vaikutuksille.

Vastasyntyneet/pikkulapset

Tiedot remifentaniilin käytöstä vastasyntyneille/alle 1-vuotiaille pikkulapsille ovat vähäisiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Väärinkäyttö

Remifentaniili voi muiden opioidien tavoin aiheuttaa riippuvuutta.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol/ml (23 mg).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Plasman koliiniesteraasit eivät metaboloi remifentaniilia. Sen vuoksi ei ole odotettavissa, että lääkkeillä, joita tämä entsyymi metaboloii, olisi yhteisvaikutuksia remifentaniilin kanssa.

Kuten muutkin opioidit, remifentaniili vähentää anestesiaan tarvittavien inhaloitavien ja i.v.-anesteettien sekä bentsodiatsepiinien annoksia, riippumatta siitä annetaanko sitä manuaalisesti ohjattuna infuusiona vai TC-infuusiona (ks. kohta 4.2). Jos samanaikaisesti annettavien keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annoksia ei pienennetä, potilailla saattaa esiintyä enemmän näihin valmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia.

Tietoa yhteisvaikutuksista remifentaniilin ja muiden opioidien samanaikaisesta käytöstä anestesian yhteydessä on vähän.

Remifentaniilin kardiovaskulaariset vaikutukset (hypotensio ja bradykardia) saattavat voimistua potilailla, jotka saavat samanaikaisesti sydämen toimintaa hidastavia lääkkeitä, kuten beetasalpaajia ja kalsiumkanavan salpaajia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittäviä ja kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla ei ole. Remifentaniilia saa käyttää raskauden aikana vain, jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö remifentaniili ihmisen rintamaitoon. Koska fentanylianalogit erittyvät ihmisen rintamaitoon ja remifentaniiliperäistä yhdistettä havaittiin rotan maidossa remifentaniilin annon jälkeen, imettäviä äitejä on neuvottava keskeyttämään rintaruokinta 24 tunniksi remifentaniilin antamisen jälkeen.

Synnytys

Saatavilla ei ole riittävästi tietoa, jotta remifentaniilin käyttöä voitaisiin suositella synnytyksen tai keisarinleikkauksen yhteydessä. Remifentaniilin tiedetään läpäisevän istukan, ja fentanylianalogit voivat aiheuttaa lapselle hengityslaman.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Remifentaniililla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jos potilas kotiutetaan sairaalasta pian remifentaniilin annon jälkeen, kun potilaalle on annettu anestesia-aineita, potilasta on kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita. Suositellaan että potilaalla on saattaja, kun hän lähtee sairaalasta ja että potilasta kehoitetaan olemaan nauttimatta alkoholia. Päätöksen siitä, milloin potilas voi jälleen alkaa ajaa autoa tai käyttää koneita, tekee lääkäri.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät remifentaniilin käytön yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset ovat suoraan seurausta myy-opioidiagonistin farmakologiasta. Nämä haittavaikutukset menevät ohi minuuttien kuluessa, kun remifentaniilin anto lopetetaan tai antonopeutta hidastetaan.

Haittavaikutusten esiintyvyyden luokittelussa on käytetty seuraavaa terminologiaa:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000 - < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	

Esiintyvyydet on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin:

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	yliherkkyysoireita, anafylaksia mukaan lukien, on raportoitu potilailta, jotka ovat saaneet remifentaniilia yhdessä yhden tai useamman anestesia-aineen kanssa
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	riippuvuus
Hermosto	Hyvin yleinen	luustolihasjen jäykkyys
	Harvinainen	sedaatio (yleisanestesiasta heräämisen yhteydessä)
	Tuntematon	kouristuskohotukset
Sydän	Yleinen	bradykardia
	Harvinainen	asystole/sydänpysähdys, jota edeltää bradykardia potilailla, jotka ovat saaneet remifentaniilin kanssa samanaikaisesti muita anestesia-aineita
	Tuntematon	eteis-kammiokatkos
Verisuonisto	Hyvin yleinen	hypotensio
	Yleinen	postoperatiivinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	akuutti hengityslama, apnea
	Melko harvinainen	hypoksia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu
	Melko harvinainen	ummetus
Iho ja ihonalainen kudokset	Yleinen	kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	postoperatiiviset vilunväristykset
	Melko harvinainen	postoperatiivinen kipu
	Tuntematon	lääkeainetoleranssi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kaikkien voimakkaiden opioidien tavoin yliannostus todetaan remifentaniilin odotettavissa olevien farmakologisten vasteiden pitkittymisenä/voimistumisena. Koska remifentaniilin vaikutusaika on hyvin lyhyt, yliannoksen vahingolliset vaikutukset rajoittuvat välittömästi lääkkeen antamisen jälkeiseen aikaan. Vaste lääkkeen antamisen lopettamiselle on nopea ja paluu lähtötilanteeseen tapahtuu kymmenessä minuutissa.

Jos yliannostus tapahtuu tai sitä epäillään, toimitaan seuraavasti: remifentaniilin antaminen lopetetaan, hengitystiet pidetään avoimina, aloitetaan avustettu tai kontrolloitu hapella tuettu hengitys ja pidetään yllä riittäviä kardiovaskulaarisia toimintoja. Jos hengityksen lamaantumiseen liittyy lihasjäykkyyttä, avustetun tai kontrolloidun hengityksen mahdollistamiseksi voidaan tarvita hermolihaskiitos salpaavaa lääkeainetta. Suonensisäisiä nesteitä ja verenpainetta kohottavia lääkeaineita voidaan antaa hypotension hoitoon, ja muita tukitoimia voidaan käyttää.

Voimakkaan hengityslaman hoitoon voidaan antaa erityisenä vasta-aineena laskimoon opioidiantagonistia, esim. naloksonia hengityksen tukemisen lisäksi. Remifentaniilin yliannostuksesta aiheutuva hengityslama ei todennäköisesti kestä opioidiantagonistin vaikutusaikaa pidempään.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianestetit, ATC-koodi N01AH06

Remifentaniili on selektiivinen myy-opioidiagonisti, jonka vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen. Remifentaniilin myy-opioidiaktiivisuus kumoutuu narkoottisilla antagonisteilla, esim. naloksonilla.

Potilaille ja terveille vapaaehtoisille tehdyt histamiinimääritykset eivät ole osoittaneet histamiinipitoisuuden suurenemista, kun remifentaniilia on annettu bolusannoksina enintään 30 mikrog/kg.

Vastasyntyneet/pikkulapset (iältään alle 1 vuotta):

Remifentaniilin (0,4 mikrog/kg/min jatkuvana aloitusinfuusiona sekä lisäannokset tai infuusionopeuden muutokset tarpeen mukaan) ja halotaanin (0,4 % ja lisäannokset tarpeen mukaan) tehoa ja turvallisuutta on verrattu satunnaistetussa (remifentaniili/halotaanisuhde 2:1) avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin rinnakkaisryhmiä. Tutkimukseen otettiin mukaan 60 pikkulasta ja enintään 8-viikkoista vastasyntyntä (keski-ikä 5,5 viikkoa), joiden ASA-luokka oli 1–2 ja joille tehtiin pyloromyotomia. Anestesia voitiin ylläpitää antamalla lisäksi 70-prosenttista typpioksidiulia (N₂O) sekä 30-prosenttista happea. Toipuminen remifentaniilista oli nopeampaa kuin halotaanista (ero ei ollut merkitsevä).

Käyttö laskimoanestesiassa (total intravenous anesthesia, TIVA): lasten ikä vaihteli 6 kuukaudesta 16 vuoteen.

Remifentaniililla toteutettua laskimoanestesiaa on verrattu inhalaatioanestesiaan kolmessa satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa, jotka koskivat lapsille tehtäviä leikkauksia. Alla olevassa taulukossa on tiivistelmä tuloksista.

Kirurginen toimenpide	Ikä (v), (N)	Tutkimusasetelma (anestesian ylläpito)	Ekstubaatio (min) (keskiarvo (SD))
Alavatsa/virtsatiekirurgia	0,5-16 (120)	Laskimoanestesia: propofoli (5–10 mg/kg/h) + remifentaniili (0,125–1,0 mikrog/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalaatioanestesia: sevofluraani (1,0–1,5 MAC) ja remifentaniili (0,125–1,0 mikrog/kg/min)	15,0(5,6) (p<0,05)
Korva-, nenä- ja kurkkutautien kirurgia	4-11 (50)	Laskimoanestesia: propofoli	11 (3,7)

		(3 mg/kg/h) + remifentaniili (0,5 mikrog/kg/min)	
		Inhalaatioanestesia: desfluraani (1,3 MAC) ja N ₂ O-seos	9,4 (2,9) Ei-merkitsevä
Yleiskirurgia tai korva-, nenä- ja kurkkutautien kirurgia	2-12 (153)	Laskimoanestesia: remifentaniili (0,2–0,5 mikrog/kg/min) + propofoli (100–200 mikrog/kg/min)	Ekstubaatioajat toisiinsa verrattavia (saatavilla olevien vähäisten tietojen perusteella)
		Inhalaatioanestesia: sevofluraani (1–1,5 MAC) + N ₂ O- seos	

Alavatsa- ja virtsatiekirurgiaa koskeneessa tutkimuksessa verrattiin remifentaniiliin ja propofolin yhdistelmää ja remifentaniiliin ja sevofluraanin yhdistelmää. Remifentaniiliin ja sevofluraanin yhdistelmää saaneilla ilmeni hypotensiota merkitsevästi enemmän kuin remifentaniiliin ja propofolin yhdistelmää saaneilla. Bradykardiaa ilmeni sen sijaan enemmän remifentaniiliin ja propofolin yhdistelmää saaneilla. Korva-, nenä- ja kurkkutautien kirurgiaa koskeneessa tutkimuksessa verrattiin remifentaniiliin ja propofolin yhdistelmää desfluraanin ja typpioksidiulin yhdistelmään. Desfluraanin ja typpioksidiulin yhdistelmää saaneilla sydämen syketiheys suureni merkitsevästi lähtöarvoista verrattuna remifentaniiliin ja propofolin yhdistelmää saaneisiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun remifentaniilia annetaan suositeltu annos, tehokas biologinen puoliintumisaika on 3–10 minuuttia.

Remifentaniiliin keskimääräinen puhdistuma terveillä nuorilla aikuisilla on 40 ml/min/kg, keskeinen jakautumistilavuus on 100 ml/kg, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 350 ml/kg.

Remifentaniilipitoisuudet veressä ovat suoraan suhteessa annettuun annokseen koko suositellulla annosvälillä. Veren remifentaniilipitoisuus suurenee 2,5 nanog/ml aina, kun infuusionopeutta lisätään 0,1 mikrog/kg/min.

Remifentaniili sitoutuu noin 70-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Metabolia

Remifentaniili metaboloituu pääasiallisesti veren ja kudosten epäspesifisten esteraasien välityksellä. Remifentaniiliin metaboliassa syntyy hiilihappometaboliitti, joka on käytännössä tehotonta (1/4600 remifentaniiliin tehosta).

Ihmisellä tehdyt tutkimukset osoittavat, että farmakologinen aktiivisuus liittyy kokonaan itse kantayhdisteeseen. Siksi tämän metaboliitin aktiivisuudella ei ole kliinistä merkitystä.

Metaboliitin puoliintumisaika terveillä aikuisilla on 2 tuntia. Noin 95 % remifentaniilista havaitaan hiilihappometaboliittina virtsasta, kun potilaan munuaiset toimivat normaalisti.

Remifentaniili ei ole plasman koliiniesteraasin substraatti.

Kulkeutuminen istukan läpi ja äidinmaitoon

Ihmisellä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa äidissä havaitut keskimääräiset remifentaniilipitoisuudet olivat suunnilleen kaksinkertaiset sikiössä havaittuihin pitoisuuksiin nähden. Osassa tapauksista sikiössä havaitut pitoisuudet olivat kuitenkin samankaltaiset kuin äidissä havaitut pitoisuudet.

Remifentaniilipitoisuuden valtimo-laskimosuhde navassa oli noin 30 %, mikä viittaa remifentaniilin metaboliaan vastasyntyneessä. Remifentaniiliin liittyvää ainesta erittyy rottien nisämaitoon.

Anestesia sydänkirurgiassa

Remifentaniilin puhdistuma pienenee noin 20 % hypotermisen (28 °C) kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana. Ruumiinlämmön aleneminen pienentää eliminaatiopuhdistumaa 3 % jokaista Celsius-astetta kohden.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaistatuksella ei ole vaikutusta nopeaan palautumiseen remifentaniilipohjaisesta sedaatiosta ja analgesiasta.

Remifentaniilin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla edes 3 vuorokautta kestävän annon jälkeen tehohoito-olosuhteissa.

Siitä ei ole merkkejä, että remifentaniili poistuisi elimistöstä keinomunuaishoidon aikana.

Hiilihappometaboliitin puhdistuma pienenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Kohtalaista/vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehohoitopotilailla hiilihappometaboliitin pitoisuuden odotetaan suurenevan noin 100-kertaiseksi vakaan tilan remifentaniilipitoisuuteen nähden. Kliiniset tiedot osoittavat, että metaboliitin kumuloituminen ei johda kliinisesti merkittäviin myy-opioidivaikutuksiin edes silloin, kun tällaisille potilaille annetaan remifentaniili-infuusioita jopa kolmen vuorokauden ajan.

Metaboliitin turvallisuudesta ja farmakokineettisestä aktiivisuudesta ei ole vielä tietoa olosuhteissa, joissa remifentaniili-infuusioita olisi annettu yli kolmen vuorokauden ajan.

Hiilihappometaboliitista 25–35 % poistuu elimistöstä hemodialyysin aikana. Anuuristen potilaiden hiilihappometaboliitin puoliintumisaika pitenee 30 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta

Vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuta remifentaniilin farmakokinetiikkaan potilailla, jotka odottavat maksansiirtoa tai jotka ovat siirtoleikkauksessa sellaisessa vaiheessa, jossa maksa ei toimi. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat voivat olla hieman herkempiä remifentaniilin hengitystä lamaavalle vaikutukselle. Näitä potilaita on syytä seurata tarkoin, ja remifentaniiliannos on titrattava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Remifentaniilin keskimääräinen puhdistuma ja vakaan tilan jakautumistilavuus kasvavat nuoremmilla lapsilla ja pienentyvät nuorten terveiden aikuisten arvoihin 17 vuoden ikään mennessä. Vastasyntyneillä remifentaniilin eliminaatiopuoliintumisaika ei ole merkittävästi erilainen kuin nuorilla terveillä aikuisilla. Remifentaniilin infuusionopeuksien muutosten myötä analgesiavaikutusten muutosten tulisi olla nopeita ja samankaltaisia kuin nuorilla terveillä aikuisilla. Hiilihappometaboliitin farmakokinetiikka 2–17-vuotiailla lapsipotilailla on samankaltainen kuin aikuisilla, kun otetaan huomioon painonmukaiset korjaukset.

Iäkkäät

Remifentaniilin puhdistuma iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) on jonkin verran alentunut (noin 25 %) verrattuna nuoriin potilaisiin. Remifentaniilin farmakodynaaminen aktiivisuus kasvaa iän myötä. Iäkkäillä potilailla remifentaniilin EC₅₀ delta-aaltojen muodostumiselle EEG:ssä on 50 % alempi kuin nuorilla potilailla. Sen vuoksi remifentaniilin aloitusannosta on pienennettävä iäkkäillä 50 %, minkä jälkeen annos titrataan potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Hiirillä, rotilla ja koirilla, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, havaittiin odotetusti merkkejä myy-opioidimyrkytyksestä suurten yksittäisten remifentaniilibolusannosten laskimoon antamisen jälkeen. Näissä tutkimuksissa herkin laji, urosrotta, säilyi hengissä, kun annettiin annos 5 mg/kg.

Hypoksian koirille aiheuttamat kallonsisäiset verenvuodot menivät ohi 14 vuorokauden kuluessa remifentaniilin annon lopettamisen jälkeen.

Toistuvien annosten toksisuus

Kun rotille ja koirille, joita ei ollut kytketty hengityslaitteisiin, annettiin remifentaniilia bolusannoksina, tämä johti hengityksen lamaantumiseen kaikissa annosryhmissä ja lisäksi ohimeneviin kallonsisäisiin verenvuotoihin koirilla. Tehdyt tutkimukset osoittivat, että mikroverenvuodot olivat seurausta hapenpuutteesta eivätkä ne liittyneet erityisesti remifentaniiliin. Hengityslaitteisiin kytkemättömillä rotilla ja koirilla tehdyissä infuusiotutkimuksissa ei havaittu aivojen mikroverenvuotoja, koska nämä tutkimukset tehtiin annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet vakavaa hengityksen lamaantumista. Prekliinisten tutkimusten perusteella hengityksen lamaantuminen ja sen seuraukset ovat todennäköisin syy, joka voi aiheuttaa ihmisille vakavia häirtäviä vaikutuksia.

Kun koirille annettiin glysiinimuotoa yksinään (ts. ilman remifentaniilia) intratekaalisesti, tämä aiheutti ärtyneisyyttä, kipua ja takaraajojen toimintahäiriöitä sekä koordinaatiohäiriöitä. Näiden vaikutusten uskotaan olevan seurausta glysiinikomponentista. Koska veri toimii paremmin puskurina ja koska laimentuminen on nopeampaa ja koska Remifentanil Pfizer -valmisteen glysiinipitoisuus on pieni, tällä havainnolla ei ole kliinistä merkitystä Remifentanil Pfizer -valmisteen laskimoon tapahtuvan annon kannalta.

Reproduktiotoksisuustutkimukset

Rotilla ja kaniineilla tehdyt istukanläpäisevyytutkimukset osoittivat, että poikaset altistuvat remifentaniilille ja/tai sen metaboliiteille kasvunsa ja kehityksensä aikana. Remifentaniiliin liittyvää ainesta erittyy rottien maitoon.

Remifentaniilin on osoitettu heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä, kun sitä annettiin päivittäin laskimoon vähintään 70 vuorokauden ajan annoksina 0,5 mg/kg tai noin 250 kertaa ihmisen enimmäisbolusannokseksi (2 mikrog/kg) suositeltuina määrinä. Remifentaniililla ei ollut vaikutusta naarasrottien hedelmällisyyteen annoksiin 1 mg/kg saakka, kun annokset annettiin vähintään 15 päivää ennen parittelua. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu remifentaniiliannoksilla 5 mg/kg rotille ja 0,8 mg/kg kaniineille. Remifentaniilin antaminen rotille laskimoon koko myöhäistiineyden ja laktation ajan annoksina 5 mg/kg ei vaikuttanut F1-sukupolven hengissäpysymiseen, kehittymiseen tai hedelmällisyyteen.

Genotoksisuus

Remifentaniili ei ollut genotoksinen tehdyissä genotoksisuustutkimussarjoissa *in vitro* ja *in vivo*, lukuun ottamatta hiiren lymfooman tymidiinikinaasitutkimusta *in vitro*, jossa tulos oli positiivinen, kun läsnä oli myös metabolinen aktivaatio. Koska näitä hiiren lymfoomatutkimusten tuloksia ei pystytty vahvistamaan laajemmissa tutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo*, remifentaniilihoidon ei katsota aiheuttavan potilaalle genotoksisia riskejä.

Karsinogeenisuus

Pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini

Suolahappo (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidiliuos (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Remifentanil Pfizer -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Valmistetta ei saa sekoittaa Ringerin laktaattiliuokseen tai Ringerin laktaattiliuokseen + glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektioneesteeseen. Remifentanil Pfizer -valmistetta ei saa sekoittaa propofolin kanssa samaan laskimoon annettavaan liuosseokseen. Yhteensopivuus sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan annettuna, ks. kohta 6.6.

Remifentanil Pfizer -valmisteen anto saman i.v.-letkun kautta veren/seerumin/plasman kanssa ei suositella. Verituotteissa olevat epäspesifiset esteraasit saattavat johtaa remifentaniilin hydrolysoitumiseen inaktiiviseksi metaboliitiksi.

Remifentanil Pfizer -valmistetta ei saa sekoittaa hoitoon liittyvien muiden aineiden kanssa ennen potilaalle antamista.

6.3 Kestoaika

24 kuukautta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti, ellei sitä ole saatettu käyttökuntoon tavalla, joka sulkee pois mikrobikontaminaation riskin. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimentamisen jälkeen:

Laimennettu valmiste on käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Avaamaton lääkevalmiste

1 mg: Säilytä alle 25 °C.

2 mg: Säilytä alle 25 °C.

5 mg: Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

1 mg: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatettu / laimennettu lääkevalmiste

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 mg: 3,5 ml:n väritön, tyypin I lasinen injektiopullo, jossa bromobutyylikuminen tulppa ja suojakorkki

2 mg: 3,5 ml:n väritön, tyypin I lasinen injektiopullo, jossa bromobutyylikuminen tulppa ja suojakorkki

5 mg: 8 ml:n väritön, tyypin I lasinen injektiopullo, jossa bromobutyylikuminen tulppa ja suojakorkki

Pakkauskoot: Pakkauksessa on 5 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Remifentanil Pfizer valmistetaan i.v.-käyttöä varten lisäämällä asianmukainen tilavuus (taulukon 6 mukaisesti) yhtä alla luetelluista laimentimista, jolloin saadaan käyttökuntoon saatettu liuos, jonka pitoisuus on noin 1 mg/ml.

Taulukko 6: Remifentanil Pfizer –valmisteen eri ampullien käyttökuntoon saattamiseen tarvittavat laimennintilavuudet

Pakkaus	Lisättävä määrä laimenninta	käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus
Remifentanil Pfizer 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil Pfizer 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil Pfizer 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Laimentamisen jälkeen tuote tulee tarkastaa visuaalisesti (mahdollisuuksien mukaan), jotta voidaan varmistua siitä, ettei siinä ole hiukkasia, ettei se ole värjäytynyt ja ettei lasipullo ole mennyt rikki. Jos jotain tällaista havaitaan, liuos on hävitettävä. Laimennettu liuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Remifentanil Pfizer -valmistetta ei saa antaa manuaalisesti ohjattuna infuusiona käyttökuntoon saattamisen jälkeen, ellei sitä ole laimennettu edelleen pitoisuuteen 20–250 mikrog/ml (50 mikrog/ml on suositeltu laimennus aikuisille ja 20–25 mikrog/ml vähintään 1-vuotiaille lapsipotilaille).

Remifentanil Pfizer -valmisteen suositeltu laimennussuhde TC-infuusion yhteydessä on 20–50 mikrog/ml.

Laimennos riippuu käytetyn infuusiolaitteiston teknisistä ominaisuuksista ja potilaan odotetusta tarpeesta.

Laimennukseen tulisi käyttää jotakin seuraavista infuusioliuoksista:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektioneste, liuos

Glukoosi 50 mg/ml (5 %) + natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos

Natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) injektioneste, liuos

Laimentamisen jälkeen tuote tulee tarkastaa visuaalisesti, jotta voidaan varmistua siitä, että se on kirkas, väritön ja käytännöllisesti katsoen ilman hiukkasia ja että lasipullo on ehjä. Jos jotain vahinkoa on tapahtunut, liuos on hävitettävä.

Remifentanil Pfizer -valmisteen on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien iv-nesteiden kanssa, silloin kun se annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan:

Ringerin laktaattiliuos

Ringerin laktaatti + Glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektioneste, liuos

Remifentanil Pfizer -valmisteen on osoitettu olevan yhteensopiva profopolin kanssa, jos se annetaan sivukanyylin kautta jatkuvaan tippaan.

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Seuraavat taulukot (7-12) antavat suuntaviivat Remifentanil Pfizer –valmisteen infuusionopeuksista manuaalisesti ohjattua infuusiota käytettäessä.

Taulukko 7: Remifentanil Pfizer –valmisteen infuusionopeudet (ml/kg/h).

Lääkkeen antonopeus (mikrog/kg/min)	Infuusionopeus (ml/kg/h) liuoksille, joiden pitoisuus on			
	20 mikrog/ml	25 mikrog/ml	50 mikrog/ml	250 mikrog/ml

	(1 mg/50 ml)	(1 mg/40 ml)	(1 mg/20 ml)	(10 mg/40 ml)
0,0125	0,038	0,03	0,015	ei suositella
0,025	0,075	0,06	0,03	ei suositella
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

Taulukko 8: Remifentanil Pfizer –valmisteen infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 20 mikrog/ml liuosta.

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (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

Taulukko 9: Remifentanil Pfizer –valmisteen infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 25 mikrog/ml liuosta.

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (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

Taulukko 10: Remifentanil Pfizer –valmisteen infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 50 mikrog/ml liuosta.

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (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

Taulukko 11: Remifentanil Pfizer –valmisteen infuusionopeudet (ml/h), kun käytetään 250 mikrog/ml liuosta.

Infuusionopeus (mikrog/kg/min)	Potilaan paino (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

Oheinen taulukko esittää remifentaniilipitoisuudet veressä käytettäessä TCI-menetelmää erilaisilla manuaalisesti ohjatuilla infuusionopeuksilla vakaassa tilassa:

Taulukko 12: Arvioidut remifentaniilin pitoisuudet veressä (nanog/ml) käyttäen Minto (1997) farmakokineettistä mallia 70 kg, 170 cm, 40-vuotiaalla miespotilaalla, käytettäessä erilaisia manuaalisesti ohjattuja infuusionopeuksia (mikrog/kg/min) vakaassa tilassa.

Remifentanil Pfizer -valmisteen infuusionopeudet (mikrog/kg/min)	Remifentaniilipitoisuus veressä (ng/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1 mg: 27876

2 mg: 27877

5 mg: 27878

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.3.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.9.2017