KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REMANEST 2 mg I.V. enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her flakon, 2 mg remifentanil'e eşdeğer 2,193 mg remifentanil hidroklorür (1 mg/mL) içerir.

Yardımcı madde(ler):
Sodyum Hidroksit (pH ayarı için)…….. k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz
Steril, beyaz, beyaza yakın liyofilize kek

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

REMANEST genel anestezinin indüksiyonu ve/veya devamı sırasında yakın gözetim altında, analjezik ajan olarak kullanılır.

Mekanik ventilasyonlu 18 yaş ve üzeri yoğun bakım hastalarında analjezi ve sedasyonu sağlamada endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
REMANEST sadece, solunum ve kalp fonksiyonlarını izlemek ve desteklemek için yeterli donanıma sahip yerlerde ve anestezik ilaçların kullanımı, solunum ve kalbin canlandırılması dahil potent opioidlerin beklenen yan etkilerini tanıyıp müdahale etme konusunda özel olarak eğitilmiş kişiler tarafından uygulanmalıdır. Böyle bir eğitim hastanın solunum yollarının açılması ve solunum yollarının açıklığının sürdürülmesini de içermelidir.

REMANEST'in devamlı infüzyonu hızlı akan i.v. kanüle kalibre edilmiş infüzyon cihazı ile ya da özel şekilde ayarlanmış i.v. hat yoluyla uygulanmalıdır. Bu infüzyon hattı potansiyel ölü boşlukları en aza indirmek için venöz kanüle ya da yakınına bağlanmalıdır. (Bkz. Bölüm 6.6, Hastanın anestezik ihtiyacına göre REMANEST dozunu ayarlamaya yardımcı, vücut ağırlığı ile infüzyon hızları örneklerini içeren tabloların bulunduğu uygulama talimatları).

Kullanımdan sonra kalan REMANEST'in uzaklaştırılması için hattın yeterli derecede temizlenmesinde infüzyon hattının ayrılması veya tıkanmasının önlenmesine dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

REMANEST sadece intravenöz olarak kullanılmalıdır, epidural veya intratekal enjeksiyon ile kullanılmamalıdır.

REMANEST aynı zamanda yaş ve yağsız vücut kitlesi eş değişkenli Minto farmakokinetik modeliyle birleşik onaylı bir infüzyon cihazıyla hedef kontrollü infüzyon (TCI) yoluyla da verilebilir.

REMANEST enjeksiyonluk çözelti haline getirildiğinde ve daha sonra aşağıdaki i.v. sıvılardan birisi ile karıştırılarak 20-250 mikrogram/mL'ye (yetişkinler için önerilen seyreltme 50 mikrogram/mL, 1 yaş ve üstü çocuklar için ise 20-25 mikrogram/mL'dir) seyreltildiğinde oda sıcaklığında (25ºC) 24 saat stabildir.

TCl için önerilen seyreltme 20 ila 50 mikrogram/mL'dir.

Seyreltmede kullanılabilecek çözeltiler
- Sterilize Enjeksiyonluk Su
- %5 Dekstroz
- %5 Dekstroz ve %0,9 Sodyum Klorür
- %0,9 Sodyum Klorür
- %0,45 Sodyum Klorür

(REMANEST'i hastanın anestezik ihtiyaçlarına göre ayarlamada yardımcı tablolar dahil uygulama talimatlarına bakınız).

Genel anestezi
REMANEST uygulaması hastanın cevabına göre bireyselleştirilmelidir. REMANEST'in genel anestezide tek ajan olarak kullanımı önerilmemektedir.

Yetişkinler:
Aşağıdaki tablo başlangıç infüzyon hızlarını ve doz aralığını göstermektedir.

Tablo: Yetişkinler için doz bilgileri

Endikasyon	Bolus enjeksiyon (mikrogram/kg)	Sürekli infüzyon (mikrogram/kg/dk)	
		Başlangıç	Aralık
Ventilasyonlu hastalarda anestezi indüksiyonu	1 (en az 30 saniyelik bir sürede uygulayın)	0,5 – 1	-
Ventilasyonlu hastalarda anestezinin sürdürülmesi - Nitroz oksid (%66)	0,5-1	0,4	0,1-2
- İzofluran (Başlangıç dozu 0,5 MAC)	0,5-1	0,25	0,05-2
- Propofol (Başlangıç dozu 100 mikrogram/kg/dk)	0,5-1	0,25	0,05-2

REMANEST indüksiyonda yavaş bolus enjeksiyon olarak verildiğinde 30 saniyeden az bir sürede uygulanmalıdır. Yukarıda önerilen dozlarda remifentanil anesteziyi devam ettirmek için gerekli olan hipnotik madde miktarını önemli oranda azaltır. Bu nedenle, hipotansiyon ve bradikardi gibi hemodinamik etkilerin artmasını önlemek için, izofluran ve propofol yukarıda

tavsiye edildiği şekilde uygulanmalıdır (Bkz. Bir arada uygulanan ilaçlar). Remifentanil ile birlikte kullanılan hipnotiklerin önerilen dozları için geçerli bir veri bulunmamaktadır.

Anestezi indüksiyonu
REMANEST anestezi indüksiyonunda propofol, tiyopenton ya da izofluran gibi hipnotik bir maddenin standart dozu ile uygulanmalıdır. Hipnotik bir ilacın ardından REMANEST uygulaması kas rijiditesi olasılığını azaltır. REMANEST, en az 30 saniyelik bir süre içinde, 1 mikrogram/kg'lık başlangıç yavaş bolus enjeksiyonu yapılarak ya da başlangıç enjeksiyonu yapılmadan, 0,5-1 mikrogram/kg/dakikalık infüzyon hızıyla uygulanabilir. REMANEST infüzyonunun başlangıcından 8-10 dakikadan daha fazla bir süre sonra endotrakeal entübasyon uygulanacaksa bolus enjeksiyon gerekli değildir.

Anestezinin idamesinde
Endotrakeal entübasyondan sonra REMANEST'in enfüzyon hızı, anestezi tekniğine göre, yukarıdaki tabloda açıklandığı şekilde azaltılmalıdır. REMANEST'in etkisinin hızla başlaması ve kısa süre devam etmesi nedeniyle, anestezi sırasında uygulama hızı, istenilen mü-opioid cevaba ulaşmak için her 2-5 dakikada bir %25-50'lik aralıklarla aşağı ya da %25-100'lük aralıklarla yukarı ayarlanabilir. Hafif anesteziye cevap olarak her 2-5 dakikada ilave bolus enjeksiyonlar uygulanabilir.

Güvenli hava yolu olan spontan ventilasyonlu hastalarda anestezi (örneğin, laringeal maske (LMA) uygulaması)
Spontan ventilasyonlu anestezide solunum depresyonu oluşumu muhtemeldir. Hastanın ihtiyacına göre dozun ayarlanmasında özel dikkat gösterilmelidir ve solunumun desteklenmesi gerekli olabilir. Anestezinin indüksiyonu ve devam ettirilmesi için tavsiye edilen başlangıç infüzyon hızı etki elde edilene kadar artırılmak üzere 0,04 mikrogram/kg/dk.'dır. 0,025-0,1 mikrogram/kg/dk.'lık infüzyon hızlarında çalışılmıştır. Spontan ventilasyonlu anestezide bolus enjeksiyon önerilmez.

REMANEST hastanın uygulama sırasında hiçbir hava yolu desteği alamadığı ya da bilincinin açık olduğu durumlarda analjezik olarak kullanılmamalıdır.

İlacın kesilmesiyle ilgili yol gösterici bilgiler
REMANEST'in etkisinin hızla ortadan kalkması nedeniyle ilacın kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde hiçbir opioid etki kalmayacaktır. Postoperatif ağrı beklenilen cerrahi operasyona alınacak hastalarda analjezikler, REMANEST'in kesilmesinden önce uygulanmalıdır. Etki süresi daha uzun olan analjeziğin maksimum etkiye ulaşması için yeterince süre geçmesi sağlanmalıdır. Analjeziklerin seçimi cerrahi operasyona ve hastanın postoperatif bakım seviyesine uygun olmalıdır.

IV kanalında ve kanüllerde kalan REMANEST'in yanlışlıkla verilmesini önlemeye dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ameliyatın bitmesinden önce daha uzun etkili bir analjezinin oluşturulmamış olması durumunda, hemen ameliyat sonrası dönemde uzun etkili analjezi maksimum etkisine ulaşıncaya kadar analjeziyi idame ettirmek için REMANEST'e devam edilmesi gerekebilir.

Mekanik ventilasyonlu yoğun bakım hastalarında analjezi ve sedasyon sağlanması ile ilgili bilgi aşağıdaki "Yoğun Bakımda Kullanım" başlıklı bölümde verilmiştir.

Spontan olarak nefes alan hastalarda REMANEST'in infüzyon hızı başlangıçta 0,1 mikrogram/kg/dk'lık bir hıza düşürülmelidir. Hastanın analjezi seviyesi ve solunum durumunu dengelemek amacıyla infüzyon oranı sonrasındaki her beş dakikada bir 0,025 mikrogram/kg/dk.'dan fazla olmamak kaydıyla artırılabilir veya azaltılabilir. REMANEST yalnızca solunum ve kardiyovasküler fonksiyonların izlenebildiği ve desteklenebildiği tam donanımlı bir ortamda, güçlü opioidlerin solunum etkilerini tanıma ve yönetme konusunda özel eğitim almış kişilerin yakın gözetimi altında kullanılmalıdır.

REMANEST'in bolus enjeksiyonlarının spontan nefes alabilen hastalarda post-operatif dönemdeki ağrı tedavisi için kullanılması önerilmemektedir.

Bir arada uygulanan ilaçlar
Remifentanil, anestezi için gereken inhalasyon anestezikleri, hipnotik ve benzodiazepinlerin miktarlarını veya dozlarını azaltır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5). Anestezide kullanılan izofluran, tiyopenton, propofol ve temazepam gibi ajanların dozları remifentanil ile kullanıldıklarında %75 oranına kadar azaltılmaktadır.

Hedef Kontrollü İnfüzyon (TCI) ile Uygulama
Ventilasyon desteğindeki hastalarda anestezi indüksiyonu ve idamesi: REMANEST TCI, ventilasyon desteğindeki erişkin hastalarda anestezi indüksiyonu ve idamesi sırasında intravenöz ya da inhalasyon yoluyla uygulanan hipnotik bir ajan ile birlikte kullanılmalıdır (Bkz. tablo: genel anestezi, yetişkinler için doz bilgileri). Bu ajanlarla birlikte, anestezi ve cerrahi indüksiyonu için uygun analjezi genellikle, remifentanil için hedef kan konsantrasyonunu 3 ila 8 ng/mL aralığında tutmakla sağlanabilir. REMANEST, hastanın bireysel yanıtına göre titre edilmelidir. Özellikle cerrahi prosedürlerin stimülasyonu için 15 ng/mL'ye kadar hedef kan konsantrasyonları gerekebilir.

Yukarıda tavsiye edilen dozlarda remifentanil, anestezinin idamesi için gerekli olan hipnotik ajan miktarını anlamlı derecede azaltmaktadır. Dolayısıyla, hipotansiyon ve bradikardi gibi hemodinamik etkilerin artmasını önlemek için, izofluran ve propofol yukarıda tavsiye edildiği şekilde uygulanmalıdır (Bkz. tablo: genel anestezi, yetişkinler için doz bilgileri ve bkz. Bir arada kullanılan ilaçlar).

Manuel kontrollü infüzyon ile sağlanan remifentanil kan konsantrasyonları hakkında bilgi için bkz. Bölüm 6.6, Tablo 6.

Veriler yetersiz olduğundan, REMANEST'in spontan ventilasyon anestezisi için TCI yoluyla uygulanması tavsiye edilmemektedir.

Sonlandırma/erken postoperatif dönemde devam ettirme kılavuzları
Ameliyatın sonunda TCI infüzyonu bittiğinde veya hedef konsantrasyon azaltıldığında, kendiliğinden solunuma 1 ila 2 nanogram/mL bölgesinde hesaplanmış remifentanil konsantrasyonlarında dönülmesi olasıdır. Manuel kontrol edilen infüzyonda olduğu gibi, ameliyat bitmeden uzun etkili analjeziklerle ameliyat sonrası analjezinin oluşturulması gerekir.

Veriler yetersiz olduğundan ameliyat sonrası analjezi yönetiminde TCI ile REMANEST verilmesi önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:
1-12 yaş arası çocuklar için;

Genel anestezi:
Anestezi indüksiyonu
Doz önerisinde bulunmak için yeterli veri mevcut değildir.

1-12 yaş arası çocuklar için anestezi başlatma amacıyla REMANEST verilmesi konusunda veri bulunmamaktadır, bu nedenle önerilmemektedir.

REMANEST TCI pediyatri hastalarında çalışılmamıştır, bu nedenle REMANEST'in TCI ile bu hastalarda uygulanması önerilmez.

Anestezinin idamesi
Tablo: Çocuk hastalarda (1-12 yaş) anestezinin sürdürülmesi için doz bilgileri:

*Birlikte kullanılan anestezik ajan	REMANEST bolus enjeksiyon mikrogram/kg	REMANEST devamlı infüzyon mikrogram/kg/dk	
		Başlangıç hızı	Sürdürme hızı
Halotan (başlangıç dozu 0,3 MAC)	1	0,25	0,05-1,3
Sevofluran (başlangıç dozu 0,3 MAC)	1	0,25	0,05-0,9
İzofluran (başlangıç dozu 0,5 MAC)	1	0,25	0,06-0,9

* nitröz oksit/oksijen ile birlikte uygulama (2:1)

Bolus infüzyon şeklinde verildiğinde REMANEST en az 30 saniyede uygulanmalıdır. Eğer simültane bolus doz verilmemişse, REMANEST infüzyonundan en az 5 dakika sonraya kadar cerrahi işlem başlatılmamalıdır. REMANEST ile birlikte tek başına nitröz oksit (%70) uygulaması için tipik idame infüzyon hızları 0,4 ila 3 mikrogram/kg/dakika arasında olmalıdır ve spesifik olarak çalışılmamış olsa da erişkinlerde elde edilen veriler 0,4 mikrogram/kg/dakika'nın uygun bir başlangıç hızı olduğunu düşündürmektedir. Cerrahi prosedürün uygunluğuna göre çocuk hastalar monitör edilmeli ve analjezinin derinliği için de doz titrasyonu yapılmalıdır.

Bir arada kullanılan ilaçlar
Yukarıdaki tabloda önerilen dozlara göre, remifentanil, anestezinin sürdürülmesi için gereken hipnotik ajan doz miktarını önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle izofluran, halotan ve sevofluran fazla derin anesteziden kaçınmak için yukarıda önerildiği gibi uygulanmalıdır. Remifentanilin diğer hipnotiklerle birlikte kullanımında doz önerisi için geçerli bir veri bulunmamaktadır (Bkz: Yetişkinler ve birlikte kullanılan ilaçlar).

Erken post-operatif dönemde hasta yönetimiyle ilgili talimatlar/REMANEST'in kesilmesinden önce alternatif analjezi oluşturulması
REMANEST'in etkisinin sonlanması çok hızlı olduğundan ilaç kesildikten sonraki 5-10 dakika içerisinde rezidüel etki kalmayacaktır. Ameliyat sonrası ağrı beklenen cerrahi işlemler uygulanan hastalarda REMANEST'in kesilmesinden önce analjezik uygulanması gerekir. Uzun etki süreli analjeziğin terapötik etkisine ulaşmasına yetecek zaman verilmelidir. Ajanların seçimi, doz ve uygulama zamanı önceden planlanmalı ve hastanın gireceği cerrahi işleme ve ameliyattan sonra beklenen tedavi düzeyine uygun bir şekilde kişiye göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

İlacın kesilmesiyle ilgili yol gösterici bilgiler
İnfüzyon kesilmesini takiben, REMANEST'in analjezik etkisi yetişkinlerde görülene benzer şekilde hızlı bir biçimde tamamen ortadan kaybolur. Post-operatif dönemde uygun bir analjezik uygulanmalıdır.

Yeni doğanlar (1 yaşından küçük hastalar)
Remifentanilin yeni doğanlardaki (1 yaşından küçük) farmakokinetiği vücut ağırlığına göre gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra yetişkinlerdekine benzerdir. Fakat bu yaş grubunda yeterli klinik veri bulunmadığından önerilmemektedir.

Total İntravenöz anestezi (TIVA) için kullanım
Remifentanilin infantlarda TIVA için kullanımına dair sınırlı düzeyde klinik çalışma deneyimi bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 5.1). Ancak doz tavsiyesinde bulunabilmek için yeterli klinik veri mevcut değildir.

Kardiyak anestezi
Yetişkinler:
Tablo: Kardiyak anestezi için doz bilgileri:

Endikasyon	REMANEST bolus enjeksiyonu mikrogram/kg	REMANEST devamlı infüzyon mikrogram/kg/dk	
		Başlama hızı	İnfüzyon hızı
Anestezinin indüksiyonu	Önerilmez	1	-
Anestezinin devamı			
- İzofluran (başlangıç doz 0,4 MAC)	0,5-1	1	0,003-4
- Propofol (başlangıç doz 50 mikrogram/kg/dk)	0,5-1	1	0,01-4,3
- Ekstübasyon öncesi, post-operatif analjezinin sürdürülmesi	Önerilmez	1	0-1

Anestezi indüksiyonu
Bilinç kaybı oluşturmak amacıyla hipnotik ajan uygulamasının ardından, REMANEST başlangıç infüzyon hızı 1 mikrogram kg/dk olarak verilmelidir. Kalp cerrahisinde indüksiyon

sırasında REMANEST'in bolus infüzyon şeklinde uygulanması önerilmemektedir. Endotrakeal entübasyon infüzyonun başlamasından en az 5 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır.

Anestezinin sürdürülmesi
Endotrakeal intübasyondan sonra, REMANEST'in infüzyon hızı, hastanın ihtiyacına göre her 2 ila 5 dakikada bir %25 ila %100'lük artışlarla veya %25 ila %50'lik düşüşlerle yukarı doğru titre edilebilir. Gerekli olduğu takdirde, en az 30 saniyede uygulanan ilave bolus dozları, her 2-5 dakikada bir verilebilir. Ventriküler fonksiyon bozukluğu olan veya kalp kapak operasyonu geçirenler gibi yüksek riskli kalp hastalarına, maksimum 0,5 mikrogram/kg bolus dozu uygulanmalıdır. Bu önerilen dozlar, hipotermik kardiyopulmoner by-pass sırasında da uygulanabilir (Bkz. Bölüm 5.2, Kalp cerrahisi).

Bir arada kullanılan ilaçlar
Yukarıdaki tabloda önerilen dozlara göre, remifentanil, anestezinin sürdürülmesi için gereken hipnotik ajan doz miktarını önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle izofluran ve propofol, fazla derin anesteziden kaçınmak için yukarıda önerildiği gibi uygulanmalıdır. Remifentanilin diğer hipnotiklerle birlikte kullanımında doz önerisi için geçerli bir veri bulunmamaktadır. (Bkz. Yetişkinler ve birlikte kullanılan ilaçlar).

Ameliyat sonrası hasta yönetimi talimatları

Ekstübasyon için ayırmadan önce analjezi sağlamak amacıyla REMANEST'e ameliyat sonrasında devam edilmesi
Hastaların ameliyat sonrası bakım alanına transferi sırasında REMANEST'in infüzyonunun ameliyat sırasındaki son hızında korunması önerilir. Bu alana gelinmesinden sonra hastanın analjezi ve sedasyon seviyesi yakından izlenmeli ve REMANEST'in infüzyon hızı hastanın gereksinimlerini karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır.

REMANEST'in kesilmesinden önce alternatif analjezinin oluşturulması
REMANEST'in etkisinin sonlanması çok hızlı olduğundan infüzyon süresinden bağımsız olarak ilaç kesildikten sonraki 5-10 dakika içerisinde rezidüel opioid etki kalmayacaktır. REMANEST'i kesmeden önce hastalara terapötik etkilerinin oluşmasına olanak sağlamak amacıyla yeterli bir zaman içinde önceden alternatif analjezik ve sedatif ajanlar verilmesi gerekir. Bu yüzden hastayı mekanik ventilasyondan ayırmadan önce ajanların seçimi, doz ve uygulama zamanının planlanması önerilir.

İlacın kesilmesiyle ilgili yol gösterici bilgiler
REMANEST kesilmeden önce hastalara alternatif analjezik verilerek, analjeziğin maksimum etkiye ulaşması için yeterince süre geçmesi sağlanmalıdır. Analjeziklerin seçimi cerrahi operasyona ve hastanın post-operatif bakım seviyesine uygun olmalıdır (Bkz. Yetişkinler İlacın kesilmesiyle ilgili yol gösterici bilgiler). REMANEST infüzyonu infüzyon kesilene kadar en az 10 dakikalık aralarla %25'lik azaltmalarla kesilmelidir. Ventilasyondan çıkarılma sırasında REMANEST infüzyonu sadece düşük titrasyonda tutulmalıdır ve yükseltilmemelidir. Alternatif

analjeziklerle eksik tamamlanmalıdır. Taşikardi ve hipertansiyon gibi hemodinamik değişiklikler uygun alternatif ajanlarla tedavi edilmelidir.

Hedef Kontrollü İnfüzyon (TCI) ile Uygulanması
Ventilasyon desteğindeki hastalarda anestezi indüksiyonu ve idamesi: REMANEST TCI, ventilasyon desteğindeki erişkin hastalarda anestezi indüksiyonu ve idamesi sırasında intravenöz ya da inhalasyon yoluyla uygulanan hipnotik bir ajan ile birlikte kullanılmalıdır (Bkz. tablo: genel anestezi, yetişkinler için doz bilgileri). Bu ajanlarla birlikte, genel cerrahi prosedürler için kullanılan hedef kan remifentanil konsantrasyonlarının daha yüksek ucunda genellikle kalp cerrahisi için yeterli analjezi sağlanır. Bireysel hasta yanıtına remifentanil titrasyonunu takiben, klinik çalışmalarda 20 nanogram/mL'ye kadar kan konsantrasyonları kullanılmıştır. Yukarıda önerilen dozlarda, remifentanil, anestezinin idamesi için gereken hipnotik ajan miktarını önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle hipotansiyon ve bradikardi gibi hemodinamik etkilerin artmasını önlemek için isofluran ve propofol yukarıda tavsiye edildiği gibi uygulanmalıdır (Bkz. Tablo: Kardiyak anestezi için doz bilgileri ve Bir arada kullanılan ilaçlar). Manuel kontrollü infüzyon ile sağlanan remifentanil kan konsantrasyonları hakkında bilgi için bkz. Bölüm 6.6, Tablo 6.

Sonlandırma/erken postoperatif dönemde devam ettirme kılavuzları
Ameliyatın sonunda TCI infüzyonu bittiğinde veya hedef konsantrasyon azaltıldığında, kendiliğinden solunuma 1 ila 2 nanogram/mL bölgesinde hesaplanmış remifentanil konsantrasyonlarında dönülmesi olasıdır. Manuel kontrol edilen infüzyonda olduğu gibi, ameliyat bitmeden uzun etkili analjeziklerle ameliyat sonrası analjezinin oluşturulması gerekir (Bkz. Bir arada kullanılan ilaçlar).

Veriler yetersiz olduğundan ameliyat sonrası analjezi yönetiminde TCI ile REMANEST verilmesi önerilmemektedir.

Alternatif analjeziye geçiş için tedavi programının parçası olarak başka opioid ajanlar uygulandığında hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir. Yeterli analjezi sağlamanın faydası mutlaka olası solunum depresyonu riskine göre değerlendirilmelidir.

Yoğun bakımda kullanım
REMANEST mekanik ventilasyon desteğindeki yoğun bakım hastalarında analjezi sağlanmasında kullanılabilir. Sedatif ajanlar gerektiğinde eklenmelidir.

REMANEST üç güne varan iyi kontrollü klinik çalışmalarda mekanik ventilasyon desteğindeki yoğun bakım hastalarında çalışılmıştır. Hastalarla üç günden fazla çalışma yapılmadığından, daha uzun süreli kullanımının güvenliliği ve etkinliğine dair herhangi bir bulgu oluşturulmamıştır. Bu nedenle, 3 günü aşan bir kullanım süresinde REMANEST kullanılması önerilmez.

REMANEST TCI yoğun bakım hastalarında çalışılmamıştır, bu nedenle REMANEST'in bu hastalarda TCI ile uygulanması önerilmez.

Erişkinlerde REMANEST'in 0,1 mikrogram/kg/dk (6 mikrogram/kg/saat) ila 0,15 mikrogram/kg/dk (9 mikrogram/kg/saat) arasında bir infüzyon hızında başlatılması

önerilmektedir. İnfüzyon hızı istenilen sedasyon ve analjezi seviyesine ulaşmak için 0,025 mikrogram/kg/dk'lık (1,5 mikrogram/kg/saat) artışlarla titre edilmelidir. Doz ayarları arasında en az 5 dakikalık bir ara bırakılmalıdır. Sedasyon ve analjezi seviyesi dikkatli bir şekilde izlenmeli, düzenli olarak yeniden değerlendirilmeli ve REMANEST'in infüzyon hızı buna göre ayarlanmalıdır. 0,2 mikrogram/kg/dk'lık (12 mikrogram/kg/saat) infüzyon hızına ulaşıldığında ve istenen yatıştırma seviyesine ulaşılmadığında, uygun bir sedatif ajan ile dozlamaya başlanması önerilmektedir. Sedatif ajanın dozu istenen yatıştırma seviyesini elde edecek şekilde titre edilmelidir. Ek analjezi gerektiği takdirde REMANEST'in infüzyon oranında 0,025 mikrogram/kg/dk'lık (1,5 mikrogram/kg/saat) artışlar yapılabilir.

Aşağıdaki tabloda her bir hastada analjezi ve sedasyon sağlanması için gereken başlangıç infüzyon hızları ve tipik doz aralığı özetlenmektedir.

YOĞUN BAKIM ORTAMINDA REMANEST'İN KULLANIMINA YÖNELİK DOZLAMA TALİMATLARI

SÜREKLİ İNFÜZYON mikrogram/kg/dk (mikrogram/kg/saat)	
Başlama Oranı	Aralık
0,1 (6) – 0,15 (9)	0,006 (0,36) – 0,74 (44,4)

Yoğun bakım ortamında bolus REMANEST dozlarının kullanımı önerilmez.

REMANEST kullanımı herhangi bir eşzamanlı sedatif ajanın dozaj gereksinimi azaltacaktır. Gerektiğinde, sedatif ajanlarda tipik başlama dozları aşağıda verilmiştir:

GEREKTİĞİNDE SEDATİF AJANLAR İÇİN ÖNERİLEN BAŞLANGIÇ DOZU		
Sedatif Ajan	Bolus (mg/kg)	İnfüzyon (mg/kg/saat)
Propofol	≤ 0,5	0,5
Midazolam	≤ 0,03	0,03

İlgili ajanların ayrı titrasyonunu sağlamak için sedatif ajanlar aynı infüzyon torbası içerisinde tek bir karışım olarak uygulanmamalıdır.

Stimülasyon prosedürü uygulanan ventilasyon desteğindeki hastalarda ek analjezi
Stimülasyon ve/veya endotrakeal aspirasyon, yara pansumanı ve fizyoterapi gibi ağrılı prosedürler uygulanan ventilasyon desteğindeki hastalarda ek analjezi sağlamak için mevcut REMANEST infüzyon hızında artış yapılması gerekebilir. Stimulasyon prosedürüne başlamadan en az 5 dakika önce en az 0,1 mikrogram/kg/dk'lık (6 mikrogram/kg/saat) bir REMANEST'in infüzyon hızının oluşturulmuş olması önerilir. Ek analjezi gerekebileceği düşüncesiyle veya bu tür bir gereğe yanıt olarak %25-50'lik artırımlarla her 2-5 dakikada bir doz ayarı yapılabilir. Stimülasyon prosedürlerinde ek analjezi sağlamak için ortalama 0,25 mikrogram/kg/dk (15 mikrogram/kg/saat), maksimum 0,75 mikrogram/kg/dk'lık (45 mikrogram/kg/saat) bir infüzyon uygulanmıştır.

REMANEST'i kesmeden önce alternatif analjezinin oluşturulması
REMANEST'in etkisinin sonlanması çok hızlı olduğundan infüzyon süresinden bağımsız olarak ilaç kesildikten sonraki 5-10 dakika içerisinde rezidüel opioid etki kalmayacaktır. REMANEST uygulamasından sonra tolerans ve hiperaljezi olasılığının göz önünde bulundurulması gerekir. Bu nedenle, REMANEST'i kesmeden önce hastalara hiperaljezi ve ona bağlı hemodinamik değişikliklerin önüne geçmek için alternatif analjezik ve sedatif ajanlar verilmesi gerekir. Bu ajanlar terapötik etkilerinin oluşmasına olanak sağlamak amacıyla yeterli bir zaman içinde önceden verilmek zorundadır. Analjezi seçenekleri arasında hemşire veya hasta tarafından kontrol edilen uzun süre etkili oral, intravenöz veya bölgesel analjezikler yer alır. Bu teknikler REMANEST infüzyonu azaltılırken mutlaka hastanın gereksinimine göre titre edilmelidir. Ajanların seçimi, doz ve uygulama zamanının REMANEST kesilmeden önce planlanması önerilir. μ-opioid agonistlerinin kullanımının uzaması durumunda zaman içerisinde tolerans gelişmesi olasılığı vardır.

REMANEST'in ekstubasyonu ve kesilmesiyle ilgili talimatlar
REMANEST-bazlı bir tedavi programından sorunsuz çıkış yapılmasını sağlayabilmek için REMANEST'in infüzyon hızının ekstubasyon öncesinde 1 saati bulan bir sürede aşamalı olarak 0,1 mikrogram/kg/dk'ya (6 mikrogram/kg/saat) titre edilmesi önerilir.

Ekstubasyon sonrasında infüzyon hızı infüzyon sonlandırılana kadar en az 10 dakikalık aralıklarda %25'lik azaltımlarla azaltılmalıdır. Ventilatörden çıkarırken REMANEST infüzyonu artırılmamalı, alternatif analjeziklerle gerektiği gibi desteklenerek sadece aşağıya doğru titrasyon yapılmalıdır.

REMANEST sonlandırılmasının ardından sonradan yanlışlıkla uygulama yapılmasının önüne geçmek için IV kanülün bağlantısının kesilmesi veya çıkarılması gerekir.

Alternatif analjeziye geçiş için tedavi programının parçası olarak başka opioid ajanlar uygulandığında hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir. Yeterli analjezi sağlamanın faydası mutlaka olası solunum depresyonu riskine göre değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:
REMANEST sadece intravenöz kullanım içindir ve epidural veya intratekal enjeksiyonla uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Kullanılmadan önce sulandırılması gerekir. Tarif edildiği şekilde hazırlandığında REMANEST çözeltisi berrak ve renksizdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda remifentanilin farmakokinetik profili değişmediğinden, sağlıklı yetişkinlere kıyasla doz ayarlaması gerekmez fakat böbrek yetmezliği olan hastalarda karboksilik asit metabolitinin klerensi azalır (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Çalışmalar, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan sınırlı hasta grubunda yapılmış olduğundan özel bir dozaj önerisi yapılamamaktadır. Bununla birlikte, ileri derecede karaciğer yetmezliği bulunan hastalar remifentanilin solunumu deprese edici etkisine karşı biraz daha duyarlı olabilirler. Bu hastalar dikkatle izlenmeli ve remifentanil dozu hastanın bireysel ihtiyacına göre belirlenip ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
1-12 yaş arası çocuklar için;
Kalp cerrahisinde doz önerilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır.

Yoğun bakım:
18 yaşının altındaki yoğun bakım hastalarında veri bulunmadığından remifentanilin bu hasta popülasyonunda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Genel anestezi: 65 yaşın üzerindeki hastalarda remifentanilin başlangıç dozu yetişkinler için önerilen dozun yarısı kadar olmalı ve bu hasta popülasyonunda remifentanilin farmakolojik etkisine karşı duyarlılık arttığı için, doz hastanın bireysel ihtiyacına göre ayarlanmalıdır.

Yaşlı hastaların REMANEST'e duyarlılıklarındaki artış nedeniyle bu popülasyonda REMANEST'i TCI ile uygularken ilk hedef konsantrasyon 1,5 - 4 nanogram/mL arasında olmalı, ardından yanıta göre titrasyon yapılmalıdır.

Yoğun bakım: Başlangıç dozunun azaltılmasına gerek yoktur.

Diğer:
Obez hastalar:
Obez hastalarda REMANEST dozu azaltılmalıdır. Bu popülasyonda remifentanilin dağılım hacmi ve klerensi gerçek vücut ağırlığına göre ideal vücut ağırlığı ile daha iyi korelasyon gösterdiğinden, doz ideal vücut ağırlığına dayandırılmalıdır. Minto modelinde kullanılan yağsız vücut kitlesinin hesaplanmasıyla yağsız vücut kitlesinin vücut kitle indeksi 35 kg/m^2'nin üzerinde olan kadın hastalarda ve 40 kg/m^2'nin üzerinde olan erkek hastalarda dikkate alınmaması olasıdır. Bu hastalarda yetersiz dozlamadan kaçınmak için remifentanil TCI'nin kişisel yanıtlara göre dikkatli bir şekilde titre edilmesi gerekir.

Nöroşirürji:
Nörolojik cerrahiye alınacak hastalar üzerinde yapılmış olan sınırlı sayıdaki klinik araştırma özel bir doz önerisinin gerekli olmadığını göstermiştir.

ASA III/IV hastaları:
Genel anestezi; potent opioidlerin hemodinamik etkileri bu hastalarda daha fazla bildirildiğinden bu kişilerde REMANEST uygulamasında dikkat edilmelidir. Bu nedenle,

dozda başlangıçta azaltma, daha sonra etkiye göre ayarlama önerilir. Pediyatrik hastalarda doz ayarlama için gereken bilgi yetersizdir.

TCI için, ASA III ya da IV hastalarda 1,5 ila 4 ng/mL başlangıç alt hedefi kullanılmalı ve daha sonra yanıta göre titre edilmelidir.

Kardiyak anestezi; başlangıç doz kısıtlaması gerekmemektedir (Bkz. kardiyak anestezi).

Böbrek yetersizliği bulunan yoğun bakım hastaları
Renal replasman terapi uygulananlar dahil böbrek yetmezliği bulunan hastalarda yukarıda önerilen dozlara ayar yapılması gerekmez; ancak, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda karbosiklik asit metabolitinin klirensi azalır (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Formülasyonunda glisin bulunduğu için REMANEST'in epidural ve intratekal kullanımı kontrendikedir.
- REMANEST preparatın bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine ve diğer fentanil analoglarına aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.
- Anestezinin başlatılmasında tek ajan olarak kullanılması kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

REMANEST, sadece solunum ve kalp fonksiyonlarının izlenmesi ve desteklenmesi için yeterli donanım bulunduğunda ve anestezik ilaçların kullanımı, solunum ve kalbin canlandırılması dahil potent opioidlerin beklenen advers etkilerini tanıyıp müdahale etme konusunda özel olarak eğitilmiş kişiler tarafından uygulanmalıdır. Böyle bir eğitim, hastanın solunum yollarının açılması, solunum yollarının açıklığının ve yardımlı ventilasyonun sürdürülmesini de içine almalıdır. Bütün opioidlerde olduğu gibi, REMANEST'in genel anestezide tek ajan olarak kullanımı önerilmez. Mekanik ventilasyonlu yoğun bakım hastalarında 3 günden fazla kullanımı önerilmez.

Farklı sınıflardaki opioidlere karşı hipersensitivitesi olduğu bilinen hastalarda remifentanil uygulamasını takiben hipersensitivite reaksiyonu gelişebilir. Bu hastalarda remifentanil kullanmadan önce dikkatli olunmalıdır.

Kas sertliğinin önlenmesi ve tedavisi
REMANEST'in tavsiye edilen dozlarda kullanımıyla kas sertliği (rijidite) meydana gelebilir. Diğer opioidlerde olduğu gibi, kas sertliği oluşma sıklığı doz ve uygulama hızına bağlıdır. Bu nedenle, yavaş bolus infüzyon, en az 30 saniyelik bir sürede uygulanmalıdır. Remifentanil tarafından meydana gelen kas sertliği hastanın klinik durumu göz önüne alınarak uygun destekleyici önlemlerle tedavi edilmelidir. Anestezi indüksiyonu sırasında meydana gelen aşırı kas sertliği nöromüsküler bloke edici bir ajanın ve/veya ek olarak hipnotik ajanların uygulanmasıyla tedavi edilmelidir. Analjezik olarak remifentanil uygulaması sırasında görülen kas sertliği remifentanil uygulamasının durdurulması ya da uygulama hızının azaltılması ile tedavi edilebilir. Remifentanil infüzyonunun kesilmesini takiben kas sertliğindeki çözülme

birkaç dakika içinde gerçekleşir. Alternatif olarak bir opioid antagonisti kullanılabilir, fakat bu, remifentanilin analjezik etkisini azaltabilir ya da ortadan kaldırabilir.

Solunum depresyonunun tedavisi
Bütün potent opioidlerde olduğu gibi, ani analjezi belirgin bir solunum depresyonuna eşlik eder. Bu nedenle, remifentanil yalnız solunum depresyonunu izleme ve bunun üstesinden gelme imkanların bulunduğu yerlerde kullanılmalıdır. Solunum depresyonuna dikkat edilmelidir. Solunum depresyonu, infüzyon hızının %50 azaltılması ya da infüzyonun geçici olarak durdurulmasını içine almak üzere uygun şekilde kontrol altına alınmalıdır. Diğer fentanil analoglarından farklı olarak, remifentanilin uzun süre uygulamayı takiben bile yinelenen solunum yolu depresyonuna neden olduğu gösterilmemiştir. Bununla birlikte, operasyon sonrası anesteziden çıkışa pek çok faktör etkili olabileceğinden, hastanın kendine gelip taburcu edilmesinden önce bilincinin yerinde olduğundan ve yeterli spontan ventilasyona ulaşıldığından emin olmak önem taşır.

Kardiyovasküler etkiler
Hipotansiyon ve bradikardi (Bkz. Bölüm 4.8) REMANEST infüzyon hızının ya da aynı zamanda uygulanan anestezik dozunun azaltılmasıyla ya da uygun antikolinerjik, vazopresör ajanlar, i.v sıvıların kullanımıyla kontrol altına alınabilir. Kuvvetten düşmüş, hipovolemik ve yaşlı hastalar remifentanilin kardiyovasküler etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler.

Etkinin çabuk ortadan kalkması
REMANEST'in etkisinin hızla ortadan kalkması nedeniyle uygulamanın kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde hiçbir opioid aktivite kalmayacaktır. Post-operatif ağrı beklenen cerrahi operasyona alınan hastalarda REMANEST'in kesilmesinden önce veya kesilmesinden hemen sonra analjezikler uygulanabilir. Daha uzun süre etkili analjeziğin maksimum etkisine ulaşmak için yeterli süre bulunması sağlanmalıdır. Analjezik seçimi hastanın geçirdiği cerrahi operasyona ve ameliyat sonrası bakım seviyesine uygun olmalıdır.

Hızlı etki sonlanması / Alternatif analjeziye geçiş
REMANEST'in etkisinin sonlanması çok hızlı olduğundan ilaç kesildikten sonraki 5-10 dakika içerisinde rezidüel opioid etkisi kalmayacaktır. Ameliyat sonrası ağrı beklenen cerrahi işlemler uygulanan hastalarda REMANEST'in kesilmesinden önce analjezik uygulanması gerekir. Yoğun bakım ünitesinde kullanıldığında tolerans, hiperaljezi ve buna bağlı hemodinamik değişiklik olasılığının göz önünde bulundurulması gerekir. REMANEST sonlandırılmadan önce hastalara alternatif analjezik ve sedatif ajan verilmesi şarttır. Uzun süreli etkili analjeziğin terapötik etkisine ulaşması için yeterli zaman verilmelidir. Ajan seçimi, doz ve uygulama zamanı önceden planlanmalı ve hastanın gireceği cerrahi işleme ve ameliyattan sonra beklenen tedavi düzeyine uygun bir şekilde kişiye göre ayarlanmalıdır. Alternatif analjeziye geçişte tedavi programının bir parçası olarak başka opioid ajanlar uygulandığında, bu ajanlarla ameliyat sonrası yeterli analjezi sağlamanın faydası, olası solunum depresyonu riskine göre değerlendirilmelidir.

Benzodiazepinler veya benzeri sedatif ilaçlar ile birlikte kullanılması riski
REMANEST ve benzodiazepinlerin veya benzeri sedatif ilaçların birlikte kullanılması sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüme neden olabilir. Bu riskler nedeniyle, alternatif tedavi seçeneklerinin mümkün olmadığı hastalar için, bu sedatif ilaçlar ile birlikte reçete edilmesinde ihtiyatlı olunmalıdır. Sedatif ilaçlarla birlikte REMANEST'in reçete edilmesine karar verilirse, en düşük etkili doz kullanılmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

Solunum depresyonu ve sedasyon belirtileri ve semptomları açısından hastalar yakından izlenmelidir. Bu bakımdan, hastaların ve bakıcılarının bu semptomların farkında olmaları konusunda bilgilendirilmesi şiddetle tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Tedavi kesilmesi
Özellikle remifentanilin 3 günden fazla kullanımı sonrası, tedavinin aniden kesilmesini takiben taşikardi, hipertansiyon ve ajitasyonu içeren belirtiler bildirilmiştir. Bu belirtilerin bildirildiği hastalarda, infüzyonun tekrar başlatılması ve yavaş yavaş kesilmesi faydalı olmuştur. Mekanik ventilasyonlu yoğun bakım hastalarında 3 günden fazla kullanımı önerilmez.

Yanlış uygulama
İntravenöz hat i.v sıvı ya da diğer ilaçlarla boşalırsa i.v hat ve/veya kanülün ölü boşluğunda solunum depresyonu, apne ve/veya kas sertliğine neden olabilecek miktarda REMANEST bulunabilir. Bu durumu önlemek için, REMANEST hızlı akışlı i.v hatta uygulanmalı; ya da kalan ilacın yeterli şekilde temizlendiği veya REMANEST uygulanmasını takiben uzaklaştırılan, sadece REMANEST'e ayrılmış bir i.v hat kullanılmalıdır.

İlaç alışkanlığı
Diğer opioidlerde olduğu gibi, remifentanil bağımlılık meydana getirebilir.

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Remifentanil, plazmakolinesteraz tarafından metabolize edilmez; bu nedenle, bu enzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşimi beklenmez.

Diğer opioidlerde olduğu gibi, remifentanil, inhalasyon ve i.v anesteziklerinin ve benzodiazepinlerin anestezi için gereken miktarlarını ve dozlarını azaltır (Bkz. Bölüm 4.2). Bir arada kullanılan SSS depresanı ilaçların dozu azaltılmazsa, hastalarda bu ilaçlarla ilgili yan etki insidansında artış görülebilir.

Benzodiazepinler veya benzeri sedatif ilaçlar: Opioidlerin benzodiazepinlerle veya benzeri sedatif ilaçlarla birlikte kullanılması, aditif SSS deprese edici etkisi nedeniyle, sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm riskini artırır. Birlikte kullanımın dozu ve süresi sınırlı olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Birlikte beta-blokörler ya da kalsiyum kanal blokör ajanlar gibi kardiyak depresan ilaçlar kullanan hastalarda REMANEST'in kardiyovasküler etkileri (hipotansiyon ve bradikardi) daha şiddetli olarak gözlenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve/veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) üzerinde REMANEST'in etkilerine dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya /doğum /ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelerde yeterli ve iyi kontrol edilmiş araştırmalar yapılmamıştır. Bu nedenle, REMANEST'in gebelikte kullanımı ancak olası faydaların fetüse olası risklerden daha fazla olduğuna karar verilen durumlarda uygundur.

Doğum ağrıları ve doğum
Remifentanilin doğum ağrıları ve doğum sırasındaki güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Remifentanilin sezaryan ya da normal doğum sırasında kullanımı için yeterli veri bulunmamaktadır. Remifentanil plasentayı geçer ve fentanil analogları bebekte solunum depresyonuna neden olabilir.

Laktasyon dönemi
Remifentanilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, fentanil analogları anne sütüne geçtiğinden ve sıçan sütünde remifentanil ile ilgili maddeler bulunduğundan süt veren anneler remifentanil kullanımından sonra emzirmeye 24 saat ara vermelidir. İnsanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda fötal kandaki remifentanil konsantrasyonu, maternal kanın yaklaşık %50'si olarak görülmüştür. Remifentanil konsantrasyonunun fötal arteriyövenöz oranı, yenidoğanlarda remifentanilin metabolize edildiği varsayımı ile yaklaşık %30 olarak görülmüştür.

Üreme yeteneği/Fertilite
REMANEST'in üreme yeteneği ve fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Remifentanil, erkek sıçanlarda en az 70 gün boyunca günlük enjeksiyonu takiben fertiliteyi azaltmıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
REMANEST kullanıldıktan sonra hastanın erken taburcu edilmesi düşünülüyorsa, hastaya araba kullanmaması ve makine çalıştırmaması önerilmelidir. Bu tip aktivitelerin ne kadar zaman sonra yapılabileceğine hekim karar vermelidir. REMANEST kullandıktan sonra ilaç etkisi geçene kadar hastanın tek başına evine dönmemesi ve alkollü içkilerden kaçınması tavsiye edilir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Remifentanil ile ilgili olarak en yaygın görülen advers etkiler mü-opioid agonist farmakolojisinin direkt uzantısıdır. Kontrollü anestezi çalışmalarının tüm fazlarından yararlanılarak tespit edilmiş, remifentanilin tavsiye edilen dozlarda verilmesiyle görülen yan etkiler ve insidansları şöyledir:

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila<1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor. (eldeki verilerden hareketle sıklığı tahmin edilemiyor.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Bir ya da daha fazla anestezik ilaç ile birlikte remifentanil kullanılan hastalarda anafilaksi dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar.

Psikiyatrik hastalıklar
Bilinmiyor: İlaç bağımlılığı

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: İskelet kası rijiditesi
Seyrek: Sedasyon (genel anesteziden uyanma sırasında)
Bilinmiyor: Konvülzyon

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Bradikardi
Seyrek: Bir ya da daha fazla anestezik ilaç ile birlikte remifentanil kullanılan hastalarda genellikle bradikardi ardından asistol/kardiyak arrest bildirilmiştir.
Bilinmiyor: Atrioventriküler blok

Vasküler hastalıklar
Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın: Postoperatif hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Akut solunum depresyonu, apne
Yaygın olmayan: Hipoksi

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, kusma
Yaygın olmayan: Konstipasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Postoperatif titreme
Yaygın olmayan: Postoperatif acılar
Bilinmiyor: Tolerans gelişmesi

Tedavinin kesilmesi
Özellikle 3 günden fazla olacak şekilde uzun süre kullanımı takiben remifentanilin aniden kesilmesi sonrasında, taşikardi, hipertansiyon ve ajitasyon dahil yoksunluk semptomları nadiren bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Bütün potent opioid analjeziklerde olduğu gibi, doz aşımı remifentanilin bilinen farmakolojik etkilerinin uzantısı olarak görülür. REMANEST'in etki süresinin çok kısa olması nedeniyle, ilacın uygulanmasını takip eden kısa süre içinde doz aşımı ile meydana gelen toksik etki potansiyeli sınırlıdır. İlacın bırakılmasından sonra cevap hızla geri döner ve on dakika içinde başlangıç durumuna dönülür.

İlacın aşırı dozda alındığını düşündüren bulgular varsa ya da böyle bir durumdan şüpheleniliyorsa, REMANEST uygulaması kesilmeli, hastanın solunum yollarının açıklığı devam ettirilmeli, oksijen ile kontrollü ya da yardımlı ventilasyona başlanmalı ve Kardiyovasküler fonksiyonlar yeterli derecede sürdürülmelidir. Kas sertliği nedeniyle ortaya çıkan solunum depresyonu durumunda yardımlı ya da kontrollü solunumu kolaylaştırmak için nöromüsküler bloke edici bir ajan kullanımı gerekebilir. Hipotansiyonun tedavisi için, intravenöz sıvılar ve vazopressörler kullanılabilir ve diğer destekleyici önlemler alınabilir.

Şiddetli solunum depresyonu ve kas sertliğini kontrol altına almak için, spesifik antidot olarak nalokson gibi bir opioid antagonisti intravenöz yoldan uygulanabilir. REMANEST aşırı dozajını takiben gelişen solunum depresyonunun süresinin opioid antagonistinin etki süresini aşması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Opioid anestezikler
ATC-kodu: N01AH06

Remifentanil, etkisi hızla başlayan ve çok kısa süren selektif bir mü-opioid agonistidir. Remifentanilin mü-opioid aktivitesi nalokson gibi narkotik antagonistlerle antagonize edilir. Sağlıklı gönüllüler ve hastalar üzerinde yapılmış olan histamin testleri remifentanilin 30 mikrogram/kg doza kadar bolus uygulamasından sonra histamin seviyelerinde yükselme olmadığını göstermiştir.

Yenidoğanlar/bebekler (1 yaşından küçük):
Piloromiyotomi uygulanan ASA fiziksel durumu I-II olan ≤8 haftalık (ortalama 5,5 haftalık) 60 küçük bebek ve yenidoğanla yapılan randomize (2:1 oranında remifentanil:halotan) açıketiketli, paralel gruplu çok merkezli bir çalışmada remifentanilin (başlangıçta sürekli infüzyon olarak 0,4 mikrogram/kg/dk + ek dozlar veya gerektiğinde infüzyon hızında değişiklikler şeklinde verilmiştir) güvenlik ve etkinliği halotan (%0,4 dozunda, gerektiğinde ek artışlarla verilmiştir) ile karşılaştırılmıştır. Anestezi idamesi ek %70 nitröz oksit (N_2O) + %30 oksijen ile sağlanmıştır. Toparlanma süreleri remifentanil grubunda halotan grubundakinden üstün görülmüştür.

Toplam İntravenöz Anestezide (TIVA) kullanım- Üç ayrı randomize, açık-etiketli çalışmada 6 aylık ile 16 yaşları arasındaki çocuklarda pediyatrik cerrahide remifenanil ile TIVA inhalasyonlu anesteziyle karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Cerrahi girişim	**Yaş (yıl), (N)**	**Çalışma koşulu (idame)**	**Ekstübasyon (dk) (ortalama (SS))**
Alt abdominal/ ürolojik ameliyat	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/saat) + remifentanil (0,125 – 1 mikrogram/kg/dk)	11,8 (4,2)
		İnhalasyon anestezisi: sevoflurane (1 – 1,5 MAC) ve remifentanil (0,125 – 1 mikrogram/kg/dk)	15,0 (5,6) ($p<0,05$)
ENT-cerrahisi	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/saat) + Remifentanil (0,5 mikrogram/kg/dk)	11 (3,7)
		İnhalasyon anestezisi: desfluran (1,3 MAC) ve N_2O karışımı	9,4 (2,9) Anlamlı değil

Cerrahi girişim	Yaş (yıl), (N)	Çalışma koşulu (idame)	Ekstübasyon (dk) (ortalama (SS))
Genel veya ENT cerrahisi	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2 – 0,5 mikrogram/kg/dk) + propofol (100 - 200 mikrogram/kg/dk) İnhalasyon anestezisi: sevofluran (1 – 1,5 MAC) + N_2O karışımı	Benzer ekstübasyon süreleri (sınırlı veriye dayanarak)

Remifentanil/propofolu alt abdominal/üroloji cerrahisinde remifentanil/sevofluranla karşılaştıran çalışmada remifentanil/sevofluranla anlamlı oranda daha sık hipotansiyon görülürken remifentanil/propofol ile anlamlı oranda daha sık bradikardi görülmüştür. Remifentanil/propofolu desfluran/nitröz oksit ile karşılaştıran ENT cerrahisi çalışmasında defluran/nitröz oksit alan olgularda remifentanil/propofol alanlara ve başlangıç değerlerine göre anlamlı oranda daha yüksek kalp atım hızı gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Dağılım:

Santral dağılım hacmi 100 mL/kg ve kararlı durum dağılım hacmi 350 mL/kg'dır. Remifentanilin kan konsantrasyonları tavsiye edilen doz aralığında uygulanan doz ile orantılıdır. İnfüzyon hızındaki her 0,1 mikrogram/kg/dk.'lık artış için remifentanilin kan konsantrasyonlarında 2,5 nanogram/mL artış meydana gelir. Remifentanil plazma proteinlerine yaklaşık %70 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Remifentanilin tavsiye edilen dozlarda uygulamasını takiben etkili biyolojik yarılanma ömrü 3-10 dakikadır.

Remifentanil, spesifik olmayan kan ve doku esterazları tarafından metabolize olmaya duyarlı bir "esteraz ile metabolize olan opioid"dir. Remifentanilin metabolizması sonucu inaktif karboksilik asit metaboliti oluşur (remifentanilin 1/4600'ü kadar potenttir). Sağlıklı yetişkinlerde metabolitin yarılanma ömrü 2 saattir. Remifentanilin yaklaşık %95'i idrardan karbosiklik asit metaboliti olarak geri kazanılır. Remifentanil bir plazma kolinesteraz substratı değildir.

Eliminasyon:

Genç, sağlıklı yetişkinlerde remifentanilin ortalama klerensi 40 mL/dk/kg'dır. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda remifentanilin primer metabolitinin yaklaşık %95'inin böbrek yoluyla eliminasyonu için geçen zaman yaklaşık 7-10 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Remifentanil bazlı sedasyonun geri dönüşü renal fonksiyonun bozukluğundan etkilenmez. Değişen derecelerde renal yetmezliği olan hastalarda, yoğun bakımda 3 güne kadar olan uygulamalardan sonra bile remifentanilin farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik

görülmemiştir. Renal yetmezliği olan hastalarda karboksilik asit metabolitinin klerensi azalır. Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği bulunan yoğun bakım hastalarının bazılarında karboksilik asit metabolitinin konsantrasyonu remifentanil kararlı durum düzeyinin 250 katını aşabilir. Bu hastalarda remifentanilin 3 güne kadar infüzyon olarak uygulamalarından sonra bile bu metabolitin birikmesinin klinik açıdan önemli bir μ-opoid etki ile sonuçlanmadığını klinik veriler göstermiştir. Renal replasman tedavisinde remifentanilin atıldığına dair bir kanıt yoktur. Karboksilik asit metaboliti ise hemodiyaliz sırasında en az %25-35 civarında atılır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer transplantı yapılması düşünülen şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan ya da karaciğer transplant cerrahisinin anhepatik fazı süresince remifentanilin farmakokinetiği değişmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalar, remifentanilin solunumu depreşe edici etkisine karşı biraz daha duyarlı olabilirler. Bu hastalar yakından izlenmeli ve remifentanil dozu hastanın bireysel ihtiyacına göre ayarlanmalıdır.

Çocuklar:
Ortalama klerens ve kararlı durum dağılım hacmi genç çocuklarda yüksektir ve 17 yaşından itibaren sağlıklı genç yetişkinlerde düşmeye başlar. Remifentanilin yarı ömrü yeni doğanlarda önemli değişiklik göstermez. Bu da remifentanilin infüzyonundaki değişim sonrası analjezik etki değişiminin genç, sağlıklı yetişkinlerdekine benzer şekilde hızlı olduğunu gösterir. 2-17 yaş arasındaki çocuk hastalarda karboksilik asit metabolitinin farmakokinetiği vücut ağırlığındaki farklılıkların düzeltilmesinden sonra yetişkinlerdeki ile aynıdır.

Yaşlılar:
Genç hastalarla karşılaştırıldığında remifentanilin klerensi yaşlı hastalarda (>65) biraz düşer. Remifentanilin farmakodinamik aktivitesi artan yaş ile artar. Yaşlı hastalarda elektroensefalogramda (EEG) delta dalgalarının oluşumu için remifentanil EC_{50} genç hastalardakilerden %50 daha düşüktür. Bu nedenle, yaşlı hastalarda remifentanil başlangıç dozu %50 oranında azaltılmalı ve sonra hastanın bireysel ihtiyacına göre ayarlanmalıdır.

Plasenta ve süte geçiş:
Maternal kandaki remifentanil konsantrasyonunun %50'si kadarı fetal kanda gözlenmiştir. İnsanlarla yapılan bir klinik çalışmada ortalama maternal arteryal-umbilikal venöz konsantrasyonu oranı yenidoğanın fötal kanda maruz kaldığı remifentanil konsantrasyonunun annedeki konsantrasyonun yaklaşık %50'si olduğunu göstermiştir. Remifetanil konsantrasyonlarının ortalama umbilikal arteriyo-venöz oranı yaklaşık %30'dur, bu da yenidoğanda remifentanil metabolizmasına işaret etmektedir.

Kardiyak anestezi:
Hipotermik (28°C) kardiyopulmoner by-pass sırasında remifentanil klirensi yaklaşık %20 oranında azalır. Vücut sıcaklığındaki azalma eliminasyon klirensini santigrad derecesi başına %3 oranında düşürür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Remfentanil, diğer fentanil analogları ile olduğu gibi, köpeklerden izole edilmiş Purkinje liflerinde aksiyon potansiyeli süresinde (APD) artışlara yol açmıştır. 0,1 mikromolar konsantrasyonda (38 nanogram/mL) bir etki gözlenmemiştir. Etkiler 1 mikromolar (377 nanogram/mL) konsantrasyonda görülmüş olup, 10 mikromolar konsantrasyonda (3770 nanogram/mL) istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu konsantrasyonlar maksimum önerilen terapötik dozu takiben en yüksek olası serbest konsantrasyonların sırasıyla 12 ve 119 katıdır (veya en yüksek olası tam kan konsantrasyonlarının sırasıyla 3 ve 36 katı).

Akut toksisite

Ventilasyona bağlı olmayan fareler, sıçanlar ve köpeklerde remifentanilden büyük tekli bolus intravenöz dozları takiben μ-opioid intoksikasyonunun beklenen belirtileri gözlenmiştir. Bu çalışmalarda en duyarlı tür olan erkek sıçanlar 5 mg/kg'lık uygulamayı takiben sağ kalmıştır. Köpeklerde gözlenen, hipoksi ile indüklenen beyin mikrohemorajileri, doz uygulaması tamamlandıktan sonra 14 gün içinde düzelmiştir.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Ventilasyona bağlı olmayan sıçanlar ve köpeklere uygulanan remifentanil bolus dozları tüm doz gruplarında solunum depresyonu ve köpeklerde geri dönüşümlü beyin mikrohemorajileri ile sonuçlanmıştır. Ardışık tetkikler mikrohemorajilerin hipoksiden kaynaklandığını ve remifentanile özgü olmadığını göstermiştir. Beyin mikrohemorajileri ventilasyona bağlı olmayan sıçanlarda ve köpeklerde yürütülen infüzyon çalışmalarında gözlenmemiştir, çünkü bu çalışmalar şiddetli solunum depresyonuna neden olmayan dozlarda yürütülmüştür.

Klinik öncesi çalışmalardan solunum depresyonu ve ilişkili sekellerin insanlarda potansiyel olarak ciddi advers olayların en olası nedeni olduğu sonucuna varılmaktadır.

Köpeklere tek başına glisin formülasyonunun intratekal olarak uygulanması (yani, remifentanil içermeden) ajitasyon, ağrı ve arka uzuv fonksiyon bozukluğu ve koordinasyon bozukluğuna neden olmuştur. Bu etkilerin glisin yardımcı maddesine bağlı olduğu düşünülmektedir. REMANEST formülasyonunun düşük glisin konsantrasyonu, daha hızlı seyreltme ve kanın daha iyi tamponlama özelliklerinden dolayı bu bulgu intravenöz REMANEST uygulaması açısından klinik olarak ilişkili değildir.

Üreme toksisitesi çalışmaları

Remifentanil erkek sıçanlarda en az 70 gün boyunca günlük 0,5 mg/kg (insanlarda önerilen 2 mikrogram/kg bolus dozun yaklaşık 250 katı) enjeksiyonu takiben fertiliteyi azaltmıştır. Çiftleşmeden önce en az 15 gün 1 mg/kg'a kadar dozlarda uygulandığında dişi sıçanların fertilitesi etkilenmemiştir. Tavşanlarda 0,8 mg/kg'a veya sıçanlarda 5 mg/kg'a kadar dozlarda uygulandığında teratojenik etkiler görülmemiştir. Geç gestasyon ve laktasyon boyunca sıçanlara 5 mg/kg'a kadar dozlarda remifentanilin IV olarak uygulanması F1 neslinin sağkalımı, gelişimi veya üreme performansını etkilememiştir.

Genotoksisite
Remifentanil bir dizi in vitro ve in vivo genotoksisite testinde pozitif bulgular vermemiş olup, buna bir istisna metabolik aktivasyon ile pozitif bulgu veren in vitro fare lenfoma tk analizidir. Fare lenfoma bulguları diğer in vitro ve in vivo testlerde doğrulanmadığından, remifentanil ile tedavinin hastalar için genotoksik bir tehlike arz ettiği düşünülmemektedir.

Karsinojenisite
Uzun süreli karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sodyum hidroksit veya hidroklorik asit (pH ayarı için)
Glisin
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
REMANEST sadece tavsiye edilen infüzyon çözeltileri ile sulandırılmalı veya seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 6.6).

REMANEST Ringer Laktat Enjeksiyonu ve Ringer Laktat ve %5 Dekstroz solüsyonu ile sulandırılmamalı, seyreltilmemeli veya karıştırılmamalıdır.

REMANEST propofol ile uygulama öncesi aynı infüzyon torbası içinde karıştırılmamalıdır.

REMANEST kan/serum/plazma ile aynı intravenöz hat içinde uygulanmamalıdır. Kanda bulunan non-spesifik esterazlar remifentanilin inaktif metabolitlere hidrolizine neden olabilirler.

REMANEST uygulanmadan önce diğer terapötik ajanlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Talimatlara uygun şekilde hazırlanmış olan çözelti oda sıcaklığında fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat stabildir. Bununla birlikte, REMANEST antimikrobiyal koruyucu içermediğinden hazırlanan çözeltinin sterilitesinin sağlanmasına dikkat edilmelidir. Hazırlanan enjeksiyonluk çözeltiler derhal kullanılmalı ve kullanılmayanlar atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda 5 adet, ağzı bromobutil kauçuk tıpa ve şeffaf flip-off kapak ile kapatılmış, renksiz Tip I cam flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulama talimatı
REMANEST, çözelti haline getirildikten ve aşağıdaki i.v sıvılardan biriyle 20-250 mikrogram/mL'ye seyreltildikten (yetişkinler için önerilen seyreltme 50 mikrogram/mL, 1 yaş ve üstü çocuklar için ise 25 mikrogram/mL'dir) sonra oda sıcaklığında (25°C) 24 saat stabildir.

TCl için önerilen seyreltme 20 ila 50 mikrogram/mL'dir.

Sterilize Enjeksiyonluk Su
%5 Dekstroz
%5 Dekstroz ve %0,9 Sodyum Klorür
%0,9 Sodyum Klorür
%0,45 Sodyum Klorür

REMANEST'in "running i.v kateter" içine uygulandığında aşağıdaki intravenöz sıvılarla geçimli olduğu gösterilmiştir.

Ringer Laktat
Ringer Laktat ve %5 Dekstroz
REMANEST'in "running kateter" içine uygulandığında propofol ile geçimli olduğu gösterilmiştir.

Aşağıdaki tablo REMANEST infüzyon hızları için bilgi vermektedir.

Tablo 1: REMANEST enjeksiyon için infüzyon hızları (mL/kg/sa)

İlaç dağılım hızı (mikrogram/kg/dk)	Çözelti konsantrasyonu için infüzyon dağılım hızı (mL/kg/sa)			
	20 mikrogram/mL 1 mg/50 mL	25 mikrogram/mL 1 mg/40 mL	50 mikrogram/mL 1 mg/20 mL	250 mikrogram/mL 10 mg/40 mL
0,0125	0,038	0,03	0,015	Önerilmez
0,025	0,075	0,06	0,03	Önerilmez
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	3	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3	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	6	4,8	2,4	0,48

Tablo 2: 20 mikrogram/mL çözelti için REMANEST'in infüzyon hızları (mL/sa)

İnfüzyon hızı	Hasta ağırlığı (kg)						
(mikrogram/kg/dk)	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	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3	4,5	6	7,5	9
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9	11,25	13,5
0,1	1,5	3	6	9	12	15	18
0,15	2,25	4,5	9	13,5	18	22,5	27
0,2	3	6	12	18	24	30	36
0,25	3,75	7,5	15	22,5	30	37,5	45
0,3	4,5	9	18	27	36	45	54
0,35	5,25	10,5	21	31,5	42	52,5	63
0,4	6	12	24	36	48	60	72

Tablo 3: 25 mikrogram/mL çözelti için REMANEST'in infüzyon hızları (mL/sa)

İnfüzyon hızı	Hasta ağırlığı (kg)									
(mikrogram/kg/dk)	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
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9	10,8	12,6	14,4	16,2	18
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12	14,4	16,8	19,2	21,6	24
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18	21,6	25,2	28,8	32,4	36
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24	28,8	33,6	38,4	43,2	48

Tablo 4: 50 mikrogram/mL çözelti için REMANEST'in infüzyon hızları (mL/sa)

İnfüzyon hızı	Hasta ağırlığı (kg)							
(mikrogram/kg/dk)	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
0,05	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9
0,1	3,6	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12
0,15	5,4	7,2	9	10,8	12,6	14,4	16,2	18
0,2	7,2	9,6	12	14,4	16,8	19,2	21,6	24
0,25	9	12	15	18	21	24	27	30
0,5	18	24	30	36	42	48	54	60
0,75	27	36	45	54	63	72	81	90
1	36	48	60	72	84	96	108	120
1,25	45	60	75	90	105	120	135	150
1,5	54	72	90	108	126	144	162	180
1,75	63	84	105	126	147	168	189	210
2	72	96	120	144	168	192	216	240

Tablo 5: 250 mikrogram/mL çözelti için REMANEST'in infüzyon hızları (mL/sa)

İnfüzyon hızı	Hasta ağırlığı (kg)							
(mikrogram/kg/dk)	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,2	1,44	1,68	1,92	2,16	2,4
0,15	1,08	1,44	1,8	2,16	2,52	2,88	3,24	3,6
0,2	1,44	1,92	2,4	2,88	3,36	3,84	4,32	4,8
0,25	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6
0,5	3,6	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12
0,75	5,4	7,2	9	10,8	12,6	14,4	16,2	18
1	7,2	9,6	12	14,4	16,8	19,2	21,6	24
1,25	9	12	15	18	21	24	27	30
1,5	10,8	14,4	18	21,6	25,2	28,8	32,4	36
1,75	12,6	16,8	21	25,2	29,4	33,6	37,8	42
2	14,4	19,2	24	28,8	33,6	38,4	43,2	48

Tablo 6: Kararlı Durumda Elle Kontrol Edilen Çeşitli İnfüzyon Hızlarında (mikrogram/kg/dk) 70 kg ağırlığında, 170 cm boyunda, 40 yaşındaki bir erkek hastada Minto (1997) Farmakokinetik Model kullanılarak ulaşılan Remifentanil Kan Konsantrasyonları (nanogram/mL).

REMANEST İnfüzyon Oranı (mikrogram/kg/dk)	Remifentanil Kan Konsantrasyonu (nanogram/mL)
0,05	1,3
0,1 0,25 0,4	2,6 6,3 10,4
0,5 1 2	12,6 25,2 50,5

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ergene / Tekirdağ
Tel: 0282 675 14 04

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2024/116

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 22.04.2024
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ