

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RENTANİL 5 mg enjeksiyonluk liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon;

5 mg remifentanile eşdeğer 5,485 mg remifentanil hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk liyofilize toz içeren flakon

Steril, beyaz, hemen hemen beyaz liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RENTANİL, 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:

RENTANİL sadece, solunum ve kalp fonksiyonlarını izlemek ve desteklemek için yeterli donanıma sahip yerlerde ve anestezi ilaçlarının 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.

RENTANİL'in devamlı infüzyonu hızlı akan İ.V. kanüle kalibre edilmiş infüzyon cihazı ile ya da özel şekilde ayarlanmış İ.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 RENTANİL dozunu ayarlamaya yardımcı, vücut ağırlığı ile infüzyon hızları örneklerini içeren tabloların bulunduğu uygulama talimatları).

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

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

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

RENTANİL enjeksiyonluk çözelti haline getirildiğinde ve daha sonra aşağıdaki İ.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 (25°C) 24 saat stabildir. TCI 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

(RENTANİL'i hastanın anestezik ihtiyaçlarına göre ayarlama yardımcı tablolar dahil uygulama talimatlarına bakınız).

Genel anestezi

RENTANİL uygulaması hastanın cevabına göre bireyselleştirilmelidir. RENTANİL'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 infüzyon (mikrogram/kg)	Sürekli infüzyon (mikrogram/kg/dak)	
		Başlangıç hızı	Aralık
Ventilasyonlu hastalarda anestezi indüksiyonu	1 (en az 30 saniyelik bir sürede uygulayın)	0,5-1	-
Ventilasyonlu hastalarda anestezinin sürdürülmesi			
– Nitröz oksit (%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/dak)	0,5-1	0,25	0,05-2

RENTANİL indüksiyonda bolus infüzyon olarak verildiğinde en az 30 saniyelik bir süre içinde 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 önerildiği şekilde uygulanmalıdır (Bkz. Bir arada uygulanan ilaçlar). Remifentanil ile birlikte kullanılan hipnotiklerin önerilen dozları için geçerli bir veri bulunmamaktadır.

Anestezi indüksiyonu

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

Anestezinin idamesinde

Endotrakeal entübasyondan sonra RENTANİL'in infüzyon hızı, anestezi tekniğine göre, yukarıdaki tabloda açıklandığı şekilde azaltılmalıdır. RENTANİL'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 takviye bolus enjeksiyonlar uygulanabilir.

Güvenli hava yolu olan spontan ventilasyonlu hastalarda anestezi (örneğin, laringeal maske (LMA) uygulaması)

Spontan ventilasyonlu anesteziye 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 mcg/kg/dk'dır. 0,025-0,1 mcg/kg/dk'lık infüzyon hızlarında çalışılmıştır. Spontan ventilasyonlu anesteziye bolus enjeksiyon önerilmez.

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

İlacın kesilmesiyle ilgili yol gösterici bilgiler

RENTANİL'in etkisinin hızla ortadan kalkması nedeniyle ilacın kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde hiçbir opioid etki kalmayacaktır. Post-operatif ağrı beklenen cerrahi operasyona alınacak hastalarda analjezikler, RENTANİL'in kesilmesinden önce uygulanmalıdır. Etki süresi daha uzun olan analjeziğin maksimum etkiye ulaşması için yeterince süre geçmesi sağlanmalıdır. Analjeziklerin seçimi cerrahi operasyona ve hastanın post-operatif bakım seviyesine uygun olmalıdır.

İ.V. kanalında ve kanüllerde kalan RENTANİL'in yanlılıkla 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 ulaşmaya kadar analjeziyi idame ettirmek için RENTANİL'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 RENTANİL'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. RENTANİL 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.

RENTANİL'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 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: RENTANİL 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. RETANİL, 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, RENTANİL'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 RENTANİL verilmesi önerilmemektedir.

Kardiyak anestezi

Yetişkinler

Tablo: Kardiyak anestezi için doz bilgileri:

Endikasyon	RENTANİL bolus infüzyon mikrogram/kg	RENTANİL devamlı infüzyon mikrogram/kg/dak.	
		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/dak)	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, RENTANİL başlangıç infüzyon hızı 1 mikrogram/kg/dakika olarak verilmelidir. Kalp cerrahisinde indüksiyon sırasında RENTANİL'in bolus infüzyon şeklinde uygulanması önerilmemektedir. Endotrakeal entübasyon infüzyonun başlamasından en az 5 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır.

Anestezinin sürdürülmesi

Endotrakeal intübasyon sonrası RENTANİL infüzyon hızı hastanın gereksinimlerine göre her 2 ila 5 dakikada bir %25 ila %100'lük artışlarla veya %25 ila %50'lik düşüşlerle yukarı doğru titre edilmelidir. Gerektiğinde 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 hastalarında maksimum bolus doz 0,5 mikrogram/kg olarak verilmelidir. Bu önerilen dozlar, hipotermik kardiyopulmoner by-pass sırasında da uygulanabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

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 RENTANİL'e ameliyat sonrasında devam edilmesi

Hastaların ameliyat sonrası bakım alanına transferi sırasında RENTANİL'in infüzyonunun ameliyat sırasındaki son hızında korunması önerilir. Bu alana gelinmesinden sonra hastanın analjezi ve sedasyon seviyesi yakından izlenmeli ve RENTANİL'in infüzyon hızı hastanın gereksinimlerini karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır.

RENTANİL'in kesilmesinden önce alternatif analjezinin oluşturulması

RENTANİL'in etkisinin sonlanması çok hızlı olduğundan infüzyon süresinden bağımsız olarak ilaç kesildikten sonraki 5-10 dakika içerisinde rezidüel opioid etki kalmayacaktır. RENTANİL'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

RENTANİL 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). RENTANİL infüzyonu infüzyon kesilene kadar en az 10 dakikalık aralarla %25'lik azaltmalarla kesilmelidir. Ventilasyondan çıkarılma sırasında RENTANİL 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: RENTANİL 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 RENTANİL 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

RENTANİL mekanik ventilasyon desteğindeki yoğun bakım hastalarında analjezi sağlanmasında kullanılabilir. Sedatif ajanlar gerektiğinde eklenmelidir.

RENTANİL 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 RENTANİL kullanılması önerilmez.

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

Erişkinlerde RENTANİL'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 RENTANİL'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 RENTANİL'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 RENTANİL KULLANIMINA YÖNELİK DOZLAMA TALİMATLARI

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

Yoğun bakım ortamında bolus RENTANİL dozlarının kullanımı önerilmez.

RENTANİL 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	$\leq 0,5$	0,5
Midazolam	$\leq 0,03$	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 ağırlı prosedürler uygulanan ventilasyon desteğindeki hastalarda ek analjezi sağlamak için mevcut RENTANİL infüzyon hızında artış yapılması gerekebilir. Stimülasyon prosedürüne başlamadan en az 5 dakika önce en az 0,1 mikrogram/kg/dk'lık (6 mikrogram/kg/saat) bir RENTANİL 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.

RENTANİL'i kesmeden önce alternatif analjezinin oluşturulması

RENTANİL'in etkisinin sonlanması çok hızlı olduğundan infüzyon süresinden bağımsız olarak ilaç kesildikten sonraki 5-10 dakika içerisinde rezidüel opioid etki kalmayacaktır. RENTANİL uygulamasından sonra tolerans ve hiperaljezi olasılığının göz önünde bulundurulması gerekir. Bu nedenle, RENTANİL'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 RENTANİL infüzyonu azaltılırken mutlaka hastanın gereksinimine göre titre edilmelidir. Ajanların seçimi, doz ve uygulama zamanının RENTANİL kesilmeden önce planlanması önerilir. Mü-opioid agonistlerinin kullanımının uzaması durumunda zaman içerisinde tolerans gelişmesi olasılığı vardır.

RENTANİL'in ekstubasyonu ve kesilmesiyle ilgili talimatlar

RENTANİL bazlı bir tedavi programından sorunsuz çıkış yapılmasını sağlayabilmek için RENTANİL'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 RENTANİL infüzyonu artırılmamalı, alternatif analjeziklerle gerektiği gibi desteklenerek sadece aşağıya doğru titrasyon yapılmalıdır.

RENTANİL sonlandırılmasının ardından sonradan yanlılıkla uygulama yapılmasının önüne geçmek için İ.V. 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:

RENTANİL sadece intravenöz kullanım içindir ve epidural veya intratekal enjeksiyonla uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Kullanılmadan önce sulandırılması gerekir. Tarif edildiği şekilde hazırlandığında RENTANİL 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;

Genel anestezi:

Anestezi indüksiyonu

Doz önerisinde bulunmak için yeterli veri mevcut değildir. 1-12 yaş arası çocuklar için anestezi başlatma amacıyla RENTANİL verilmesi konusunda veri bulunmamaktadır, bu nedenle önerilmemektedir.

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

Anestezinin sürdürülmesi

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

*Birlikte kullanılan anestezi ajan	RENTANİL bolus infüzyon (mikrogram/kg)	RENTANİL devamlı infüzyon mikrogram/kg/dakika	
		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

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

Bolus infüzyon şeklinde verildiğinde RENTANİL en az 30 saniyede uygulanmalıdır. Eğer simültane bolus doz verilmemişse, RENTANİL infüzyonundan en az 5 dakika sonraya kadar cerrahi işlem başlatılmamalıdır. RENTANİL ile birlikte tek başına nitroz 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/RENTANİL'in kesilmesinden önce alternatif analjezi oluşturulması

RENTANİL'in etkisinin sonlanması çok hızlı olduğundan ilaç kesildikten sonraki 5-10 dakika içerisinde rezidüel etki kalmayacaktır. Ameliyat sonrası ağrı beklenen cerrahi işlemler uygulanan hastalarda RENTANİL'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, RENTANİL'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 doz önerilerinde bulunmak için 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

Geriyatrik popülasyon:

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

Yaşlı hastaların RENTANİL'e duyarlılıklarındaki artış nedeniyle bu popölasyonda RENTANİL'i TCI ile uygularken ilk hedef konsantrasyon 1,5 - 4 nanogram/ml arasında olmalı, ardından yanıtı göre titrasyon yapılmalıdır.

Yoğun bakım: Başlangıç dozunun azaltılmasına gerek yoktur.

Diğer:

Obez hastalar:

Obez hastalarda RENTANİL dozu azaltılmalıdır. Bu popölasyonda 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/m²'nin üzerinde olan kadın hastalarda ve 40 kg/m²'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.

Nöroşirurji:

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 RENTANİL 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 yanıtı 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 RENTANİL'in epidural ve intratekal kullanımı kontrendikedir.
- RENTANİL'in 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

RENTANİL, 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 yardımcı ventilasyonun sürdürülmesini de içine almalıdır. Bütün opioidlerde olduğu gibi, RENTANİL'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: RENTANİL'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 imkanlarının 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) RENTANİL infüzyon hızının ya da aynı zamanda uygulanan anestezik dozunun azaltılmasıyla ya da uygun antikolinergik, vazopresör ajanlar, İ.V. sıvıların kullanımıyla kontrol altına alınabilir. Kuvvetten düşmüş, hipovolemik ve yaşlı hastalar remifentanilin kardiyovasküler etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler.

Etkinin çabuk ortadan kalkması: RENTANİL'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 RENTANİL'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: RENTANİL'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 RENTANİL'in kesilmesinden önce analjezik uygulanması gerekir. Yoğun bakım ünitesinde kullanıldığında tolerans, hiperanaljezi ve buna bağlı hemodinamik değişiklik olasılığının göz

önünde bulundurulması gerekir. RENTANİL 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: RENTANİL 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 RENTANİL'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 İ.V. sıvı ya da diğer ilaçlarla boşalırsa İ.V. hat ve/veya kanülün ölü boşluğunda solunum depresyonu, apne ve/veya kas sertliğine neden olabilecek miktarda RENTANİL bulunabilir. Bu durumu önlemek için, RENTANİL hızlı akışlı İ.V. hatta uygulanmalı; ya da kalan ilacın yeterli şekilde temizlendiği veya RENTANİL uygulamasını takiben uzaklaştırılan, sadece RENTANİL'e ayrılmış bir İ.V. hat kullanılmalıdır.

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

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 İ.V. anesteziplerinin 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 antidepresan ilaçlar kullanan hastalarda RENTANİL'in kardiyovasküler etkileri (hipotansiyon ve bradikardi) daha şiddetli olarak gözlemlenebilir.

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 RENTANİL'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, RENTANİL'in gebelikte kullanımı ancak olası faydaların fetüseye olası risklerden daha fazla olduğuna karar verilen durumlarda uygundur.

Doğum ağrıları ve doğum: Remifentanilin doğum ağrıları ve doğum sırasındaki güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Remifentanilin sezaryen 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 fetal kandaki remifentanil konsantrasyonu, maternal kanın yaklaşık %50'si olarak görölmüştür. Remifentanil konsantrasyonunun fetal arteriyövenöz oranı, yenidoğanlarda remifentanilin metabolize edildiği varsayımı ile yaklaşık %30 olarak görölmüştür.

Üreme yeteneği/Fertilite

RENTANİL'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

RENTANİL kullandıktan sonra hastanın erken taburcu edilmesi düşünölyorsa hastaya araba kullanmaması ve makine alıştırmaması önerilmelidir. Bu tip aktivitelerin ne kadar zaman sonra yapılabileceğine hekim karar vermelidir. RENTANİL 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 görölen advers etkiler mü-opioid agonist farmakolojisinin direkt uzantısıdır. Kontrollü anestezi çalışmalarının tüm fazlarından yararlanılarak tespit edilmiş, remifentanilin tavsiye edilen dozlarda verilmesiyle görölen yan etkiler ve insidansları şöyledir:

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000 - < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor)

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Bir ya da daha fazla anestezi 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 anestezi uyanma sırasında)

Bilinmiyor: Konvülsiyonlar

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Bradikardi

Seyrek: Bir ya da daha fazla anestezi ilaç ile birlikte remifentanil kullanılan hastalarda genellikle bradikardi ardından asistol/kardiyak arrest bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Atrioventriküler blok

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın: Post-operatif 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 hastalıkları

Yaygın: Post-operatif titreme

Yaygın olmayan: Post-operatif 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. RENTANİL’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 döner.

İlacın aşırı dozda alındığını düşündüren bulgular varsa ya da böyle bir durumdan şüpheleniliyorsa, RENTANİL uygulaması kesilmeli, hastanın solunum yollarının açıklığı devam ettirilmeli, oksijen ile kontrollü ya da yardımcı ventilasyona başlanmalı ve kardiyovasküler fonksiyonlar yeterli derecede sürdürülmelidir. Kas sertliği nedeniyle ortaya çıkan solunum depresyonu durumunda yardımcı ya da kontrollü solunumu kolaylaştırmak için nöromusküler bloke edici bir ajan kullanımı gerekebilir. Hipotansiyonun tedavisi için,

intravenöz sıvılar ve vazopresörler 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. RENTANİL 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) açık etiketli, 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 nitroz oksit (N₂O) + %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 anestezikle karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Cerrahi girişim	Yaş (yıl), (N)	Çalışma koşulu (idame)	Ekstübasyon (dk) (ortalama (SS))
Alt	0,5-16	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/saat) +	11,8 (4,2)

abdominal/ürolojik ameliyat	(120)	remifentanil (0,125-1 mikrogram/kg/dk) İnhalasyon anestezisi: sevoflurane (1-1,5 MAC) ve remifentanil (0,125-1 mikrogram/kg/dk)	15 (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)
Genel veya ENT cerrahisi	2-12 (153)	İnhalasyon anestezisi: desfluran (1,3 MAC) ve N ₂ O karışımı TIVA: remifentanil (0,2-0,5 mikrogram/kg/dk) + propofol (100-200 mikrogram/kg/dk)	9,4 (2,9) Anlamli değil Benzer ekstübasyon süreleri (sınırlı veriye dayanarak)
		İnhalasyon anestezisi: sevofluran (1-1,5 MAC) + N ₂ O karışımı	

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/nitroz oksit ile karşılaştıran ENT cerrahisi çalışmasında desfluran/nitroz 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 100ml/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/dak.'lık artış için remifentanilin kan konsantrasyonlarında 2,5 ng/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 metabolizasyonu sonucu inaktif karboksilik asit metaboliti oluşur (remifentanilin 1/4600'ü kadar potenttir). Sağlıklı

yetişkinlerde metabolitin yarılanma ömrü 2 saattir. Remifentanilin yaklaşık %95'i karboksilik asit metaboliti olarak idrarla atılır. Remifentanil plazma kolinesterazı için substrat değildir.

Eliminasyon:

Genç, sağlıklı yetişkinlerde remifentanilin ortalama klerensi 40 ml/dak/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 mü-opioid etki ile sonuçlanmadığı klinik veriler tarafından gösterilmiştir. 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 deprese 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 EC₅₀ 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 arteriyal-umbilikal venöz konsantrasyonu oranı yenidoğanın fötal kanda maruz kaldığı remifentanil konsantrasyonunun annedeki konsantrasyonun yaklaşık %50'si olduğunu göstermiştir. Remifentanil 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 bağı 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 bağı 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 bağı 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 içermeyen) ajitasyon, ağrı ve arka uzuv fonksiyon bozukluğu ve koordinasyon bozukluğuna neden olmuştur. Bu etkilerin glisin yardımcı maddesine bağı olduğu düşünülmektedir. RENTANİL formülasyonunun düşük glisin konsantrasyonu, daha hızlı seyreltme ve kanın daha iyi tamponlama özelliklerinden dolayı bu bulgu intravenöz RENTANİL uygulaması açısından klinik olarak ilişkili değildir.

Üreme toksisitesi çalışmaları

Remifentanilin erkek sıçanlarda intravenöz enjeksiyon ile en az 70 gün boyunca günlük 0,5 mg/kg dozda (insanda önerilen en yüksek bolus dozu olan 2 mikrogram/kg dozun yaklaşık 250 katı) uygulanmasında fertilitiyi düşürdüğü gösterilmiştir. Dişi sıçanlarda çiftleşme öncesi en az 15 gün 1mg/kg dozda uygulamada fertilitate etkilenmemiştir. Remifentanil ile sıçanlarda 5 mg/kg ve tavşanlarda 0,8 mg/kg doza dek teratojenik etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda gebeliğin geç dönemi ve laktasyon sırasında 5 mg/kg İ.V. remifentanil uygulaması F1 kuşağının sağkalım, gelişme ya da üreme performansında anlamlı etkiye yol açmamıştır.

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

Glisin

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

RENTANİL sadece tavsiye edilen infüzyon çözeltileri ile sulandırılmalı veya seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 6.6).

RENTANİL ringer laktat enjeksiyonu ve ringer laktat ve %5 dekstroz solüsyonu ile sulandırılmamalı, seyreltilmemeli veya karıştırılmamalıdır.

RENTANİL propofol ile uygulama öncesi aynı intravenöz çözelti içinde karıştırılmamalıdır. RENTANİL kan/serum/plazma ile aynı intravenöz hat içinde uygulanmamalıdır. Kanda bulunan non-spesifik esterazlar remifentanilin inaktif metabolitlere hidrolizine neden olabilirler.

RENTANİL uygulanmadan önce diğer terapötik ajanlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Talimatlara uygun şekilde hazırlanmış olan çözelti oda sıcaklığında fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat stabildir. Bununla birlikte, RENTANİL antimikrobiyal koruyucu içermediğinden hazırlanan çözeltinin sterilitesinin sağlanmasına dikkat edilmelidir. Hazırlanan enjektabl çözeltiler derhal kullanılmalı ve kullanılmayanlar atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ml kapasiteli, 5 mg liyofilize toz içeren tip I, renksiz cam flakonlarda kullanıma sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulama talimatı

RENTANİL, çözelti haline getirildikten ve aşağıdaki İ.V. sıvılarından biriyle 20-250 mikrogram/ml’ye seyreltildikten (yetişkinler için önerilen seyreltme 50 mcg/ml, 1 yaş ve üstü çocuklar için ise 20-25 mcg/ml’dir) sonra oda sıcaklığında (25°C) 24 saat stabildir. Genel anestezi için 50 mikrogram/ml’ye seyreltilmesi önerilmektedir.

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

RENTANİL’in “running İ.V. kateter” içine uygulandığında aşağıdaki intravenöz sıvılarla geçimli olduğu gösterilmiştir.

Ringer laktat

Ringer laktat ve %5 dekstroz

RENTANİL’in “running İ.V. kateter” içine uygulandığında propofol ile geçimli olduğu gösterilmiştir.

Aşağıdaki tablo RENTANİL infüzyon hızları için bilgi vermektedir.

Tablo 1: RENTANİL enjeksiyon için infüzyon hızları (ml/kg/saat)

İlaç dağılım hızı (mcg/kg/dakika)	Çözelti konsantrasyonu için infüzyon dağılım hızı (ml/kg/saat)			
	20 mcg/ ml 1 mg/50 ml	25 mcg/ ml 1 mg/40 ml	50 mcg/ ml 1 mg/20 ml	250 mcg/ 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 mcg/ml çözelti için RENTANİL'in infüzyon hızları (ml/sa)

İnfüzyon hızı (mcg/kg/dakika)	Hasta ağırlığı (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	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 mcg/ml çözelti için RENTANİL'in infüzyon hızları (ml/sa)

İnfüzyon hızı	Hasta ağırlığı (kg)
---------------	---------------------

(mcg/kg/dakika)	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 mcg/ml çözelti için RENTANİL'in infüzyon hızları (ml/sa)

İnfüzyon hızı (mcg/kg/dakika)	Hasta ağırlığı (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
0,05	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 mcg/ml çözelti için RENTANİL'in infüzyon hızları (ml/sa)

İnfüzyon hızı (mcg/kg/dakika)	Hasta ağırlığı (kg)							
	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).

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

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde

No:10B/49 Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2016/586

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ