

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Remifentanil B. Braun 1 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
Remifentanil B. Braun 2 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
Remifentanil B. Braun 5 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 1 mg remifentanil.
En injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 2 mg remifentanil.
En injektionsflaska innehåller remifentanilhydroklorid motsvarande 5 mg remifentanil.

Efter beredning enligt anvisningarna innehåller en ml av Remifentanil B. Braun 1 mg / 2 mg / 5 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning, 1 mg remifentanil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
Vitt till benvitt eller gulaktigt kompakt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Remifentanil är avsett som smärtstillande vid induktion och/eller underhåll av allmän anestesi.
Remifentanil är avsett för att ge smärtlindring åt mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter, 18 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Remifentanil ska administreras endast i förhållanden där fullständig utrustning för övervakning och assistans av respiratorisk och kardiovaskulär funktion finns tillgänglig och av personal som är väl förtrogen med användningen av anestesiläkemedel och med identifiering och behandling av förväntade biverkningar av potenta opioider inkluderat respiratorisk och kardiell återupplivning. En sådan utbildning bör inkludera upprättandet och upprätthållandet av fria luftvägar och assisterad ventilation.

Kontinuerlig infusion av remifentanil ska administreras via en kalibrerad infusionspump kopplad till en i.v. slang avsedd för snabbt flöde eller en särskilt avsedd i.v. slang. Infusionsslangen bör anslutas vid eller nära venkanylen för att minimera eventuell dödvolymer (se avsnitt 6.6 för ytterligare information och tabeller ovan med exempel på infusionshastighet vid olika kroppsvikt för att underlätta titreringen av remifentanil efter patientens behov av anestesi).

Man bör noga se till att det inte finns hinder i infusionsslangen eller att infusionen urkopplas och bryts och att ändamålsenligt rensa infusionslinjen efter användning (se avsnitt 4.4). i.v.-infusionen bör avlägsnas efter att infusionen upphört för att undvika oavsiktlig administration.

Remifentanil kan även ges som målinriktad infusion ("Target-Controlled Infusion" = TCI) med en för ändamålet godkänd infusionspump styrd enligt Mintos farmakokinetiska modell med kovarians för ålder och "Lean Body Mass" (LBM).

Remifentanil är endast avsett för intravenös administrering och får inte ges som epidural eller intratekal injektion (se avsnitt 4.3).

Spädning

Remifentanil kan spädas ytterligare efter rekonstituering av det frystorkade pulvret. Se avsnitt 6.3 Hållbarhet och 6.6 för rekommenderade vätskor och instruktioner för rekonstituering/spädning av läkemedlet före administration.

4.2.1 Allmänanestesi

Administrering av remifentanil ska anpassas individuellt baserat på patientsvar.

4.2.1.1 Vuxna

Administrering med manuellt kontrollerad infusion (MCI)

Tabell 1: Doseringsanvisningar för vuxna:

Indikation	Remifentanil bolusinjektion (mikrogram/kg)	Kontinuerlig remifentanilinfusion (mikrogram/kg/min)	
		Starthastighet	Intervall
Induktion av anestesi	1 (ges under minst 30 sekunder)	0,5 - 1	-
Underhåll av anestesi hos ventilerade patienter			
• Dikväveoxid (66%)	0,5 - 1	0,4	0,1 - 2
• Isofluran (startdos 0,5 MAC)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2
• Propofol (startdos 100 mikrogram/kg/min)	0,5 - 1	0,25	0,05 - 2

Då remifentanil ges som bolusinjektion vid induktion ska den ges under minst 30 sekunder.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant mängden hypnotika som krävs för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras enligt ovan nämnda rekommendationer för att undvika en ökning av hemodynamiska effekter (hypotoni och bradykardi) (se *Samtidig medicinering*).

Det finns inga data tillgängliga för doseringsrekommendationer för samtidig användning av remifentanil och andra hypnotika än de som anges i tabellen ovan.

Induktion av anestesi

Remifentanil ska administreras tillsammans med vanliga doser av hypnotika, så som propofol, tiopental eller isofluran för induktion av anestesi. Administrering av remifentanil efter hypnotika minskar risken för muskelrigiditet. Remifentanil kan ges med en infusionshastighet på 0,5-1 µg/kg/min med eller utan initial bolusinjektion på 1 µg/kg under minst 30 sekunder. Om endotrakeal intubation förväntas utföras tidigast 8-10 minuter efter påbörjad remifentanilinfusion är en bolusinjektion inte nödvändig.

Underhållsdosering hos ventilerade patienter

Efter endotrakeal intubation ska remifentanils infusionshastighet sänkas i enlighet med vald anestesiregim, se tabell ovan. På grund av remifentanils snabbt insättande effekt och den korta effektdurationen, kan administreringshastigheten under anestesin titreras med en stegvis ökning om 25-100 % eller med en stegvis sänkning om 25-50 %, med 2-5 minuters mellanrum för att uppnå önskad μ -opioid effekt. Vid ytlig anestesi kan tillägg av bolusinjektioner ges med 2-5 minuters mellanrum.

Anestesi hos sövda patienter med spontanandning och med en säkrad luftväg (t.ex. anestesi med larynxmask)

Det är sannolikt att andningsdepression inträffar hos patienter med spontanandning och med en säkrad andningsväg. Därför bör uppmärksamhet fästas vid respiratoriska effekter som kan vara förknippade med muskelrigiditet. Särskild omsorg krävs för att justera dosen enligt patientens behov och assisterad ventilation kan krävas. Lämplig utrustning för övervakning av patienter som får remifentanil ska finnas tillgänglig. Det är av yttersta vikt att utrustningen är komplett för hantering av alla grader av andningsdepression, (intuberingsutrustning bör finnas tillgänglig) och/eller muskelrigiditet (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad initial infusionshastighet vid tilläggssmärtlindring hos sövda patienter med spontanandning är 0,04 $\mu\text{g/kg/min}$ med titrering till önskad effekt. Infusionshastigheter mellan 0,025 och 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ har studerats.

Bolusinjektioner rekommenderas inte till sövda patienter med spontanandning.

Remifentanil ska inte användas som smärtstillande medel vid behandlingar där patienten förblir vid medvetande eller inte får något stöd för luftvägarna.

Samtidig medicinering

Remifentanil minskar dosmängderna för inhalationsanestetika, hypnotika och bensodiazepiner som behövs för anestesi (se avsnitt 4.5).

Doserna för följande substanser som används vid anestesi: isofluran, tiopental, propofol och temazepam har kunnat reduceras med upp till 75 % vid samtidig tillförsel av remifentanil.

Riktlinjer för utsättande/fortsatt administrering under den omedelbara postoperativa perioden

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil, kan man inte förvänta någon resterande opioid effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Till patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta, ska smärtstillande ges före utsättandet av remifentanil. Tillräckligt med tid måste ges så att det långverkande smärtstillande medlet hinner uppnå maximal effekt. Val av smärtlindrande medel bör vara ändamålsenligt med hänsyn till typ av kirurgiskt ingrepp och graden av postoperativ vård.

Om det långverkande smärtlindrande medlet inte har uppnått ändamålsenlig effekt före avslutandet av det kirurgiska ingreppet kan administrering av Remifentanil B. Braun behöva fortsätta för smärtlindring under den omedelbara postoperativa perioden tills den långverkande smärtlindringen har nått maximal effekt.

Om administrationen av remifentanil fortsätter efter ingreppet ska det administreras endast i förhållanden där fullständig utrustning för övervakning och assistans av respiratoriska och kardiovaskulära funktioner finns tillgänglig under noggrann övervakning av personal som är väl förtrogen med identifiering och behandling av potenta opioiders respiratoriska effekter. Utöver det rekommenderas att patienterna noggrant övervakas postoperativt för smärta, hypotoni och bradykardi.

Information om administration åt mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter finns i avsnittet 4.2.3.

Hos patienter som andas spontant, bör infusionshastigheten av remifentanil inledningsvis minskas till 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ och sedan ökas eller minskas med högst 0,025 $\mu\text{g/kg/min}$ var 5:e minut, för att balansera nivån av smärtlindring och respiratorisk depression.

Bolusinjektioner med remifentanil rekommenderas inte för smärtlindring av postoperativa patienter med spontanandning.

Administrering med hjälp av "Target-controlled infusion" (TCI)

Induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade patienter

Målstyrd infusion (TCI) av remifentanyl ska användas tillsammans med ett hypnotiskt preparat som administreras intravenöst eller via inhalation under induktion och underhåll av anestesi hos ventilerade vuxna patienter (se tabell 1 ovan för manuellt kontrollerad infusion). Tillsammans med dessa preparat kan tillräcklig smärtlindring för induktion av anestesi och kirurgi vanligtvis uppnås med målkoncentrationer av remifentanyl i blodet mellan 3 och 8 ng/ml.

Remifentanyl ska titreras efter patientens individuella behov.

För speciellt smärtstimulerande operativa ingrepp kan blodkoncentrationer upp till 15 ng/ml bli nödvändiga.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanyl signifikant behovet av hypnotika för att underhålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras i enlighet med ovanstående rekommendationer för att undvika en ökning av hemodynamiska effekter, (hypotoni och bradykardi) p.g.a. remifentanyl (se tabell 1 ovan för manuellt kontrollerad infusion).

I följande tabell redogörs motsvarande blodkoncentrationer av remifentanyl vid TCI under manuellt kontrollerade infusionshastigheter vid steady state:

Tabell 2: Remifentanyl blodkoncentrationer (nanogram/ml) uppskattat vid användandet av Mintos (1997) farmakokinetiska modell på en 70 kg, 170 cm, 40 år gammal manlig patient vid flera manuellt kontrollerade infusionshastigheter (mikrogram/kg/min) vid steady state

Remifentanyl infusionshastighet (mikrogram/kg/min)	Remifentanyl blodkoncentrationer (nanogram/ml)
0,05	1,3
0,10	2,6
0,25	6,3
0,40	10,4
0,50	12,6
1,0	25,2
2,0	50,5

Eftersom tillräckliga data saknas rekommenderas inte administrering av remifentanyl via TCI vid anestesi med spontanandning.

Riktlinjer för utsättande/fortsatt administrering under den omedelbara postoperativa perioden:

När TCI-infusionen avslutas eller målkoncentrationen minskas vid slutet av det kirurgiska ingreppet kommer spontanandningen sannolikt att återupptas vid beräknade remifentanylkoncentrationer på 1-2 ng/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med långverkande analgetika upprättas före det kirurgiska ingreppet avslutas (se även "Riktlinjer för utsättande/fortsatt administrering under den omedelbara postoperativa perioden" i avsnittet ovan för "Administrering med manuellt kontrollerad infusion").

Eftersom tillräckliga data saknas rekommenderas inte administrering av remifentanyl via TCI för lindring av postoperativ smärta.

4.2.1.2 Barn (1 -12 års ålder)

Samtidig administrering av remifentanyl och annat intravenöst anestesimedel för induktion av anestesi har inte studerats i detalj och rekommenderas därför inte.

Användning av remifentanil med hjälp av TCI har inte studerats på barn och rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Underhåll av anestesi

Följande doser av remifentanil (se tabell 3) rekommenderas för underhåll av anestesi:

Tabell 3: Doseringsanvisningar för barnpatienter (i åldern 1-12 år)

*SAMTIDIGT ADMINISTRERAT ANESTESIMEDEL	REMIFENTANIL BOLUS INJEKTION (µg/kg)	KONTINUERLIG REMIFENTANIL INFUSION (µg/kg/min)	
		Start- hastighet	Underhållshastighet
Halotan (startdos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 1,3
Sevofluran (startdos 0,3 MAC)	1	0,25	0,05 - 0,9
Isofluran (startdos 0,5 MAC)	1	0,25	0,06 - 0,9

*administreras tillsammans med lustgas/syrgas i förhållandet 2:1

Då remifentanil ges som bolusdos ska injektionen ges **under minst 30 sekunder**.

Operationen ska påbörjas tidigast 5 minuter efter att remifentanil infusionen har startats, om inte en bolusdos getts samtidigt.

Infusionshastigheten ska vara 0,4-3 µg/kg/min, då enbart lustgas (70 %) används samtidigt med remifentanil. Även om specifika studier saknas, tyder studieresultat för vuxna på att 0,4 µg/kg/min är en lämplig starthastighet.

Barnpatienter ska övervakas och dosen justeras så att den grad av smärtlindring, som krävs för operationen, uppnås.

Samtidig medicinering

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant behovet av hypnotika för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran, halotan och sevofluran administreras i enlighet med ovanstående rekommendationer för att undvika en ökning av de hemodynamiska effekterna (hypotoni och bradykardi). Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika (se avsnitt *Administrering med manuellt kontrollerad infusion (MCI,)* "Samtidig medicinering").

Riktlinjer för patientvården under den omedelbara postoperativa perioden

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättande av remifentanil

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta bör administreras smärtstillande medel före utsättande av remifentanil. Man bör ge tillräckligt med tid så att de långverkande medlen hinner uppnå terapeutisk effekt. Val av smärtlindrande medel, dos och tidpunkt bör planeras i förväg och anpassas till patientens förväntade behov med hänsyn till typ av kirurgiskt ingrepp och graden av postoperativ övervakning (se avsnitt 4.4)

4.2.1.3 Nyfödda och småbarn (under 1 års ålder)

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier av remifentanil hos nyfödda och spädbarn (under 1 års ålder, se avsnitt 5.1). Den farmakokinetiska profilen för remifentanil hos nyfödda och barn (under 1 år) är jämförbar med den hos vuxna efter korrektion för skillnad i kroppsvikt (se avsnitt 5.2). Eftersom tillräckliga kliniska data saknas, rekommenderas dock inte administrering av remifentanil till denna åldersgrupp.

Användning av Total Intravenös anestesi (TIVA): Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier av remifentanil för TIVA hos barn (se avsnitt 5.1). Det finns dock otillräckliga kliniska data för att ge dosrekommendationer.

4.2.1.4 Speciella patientgrupper

För dosrekommendationen åt speciella patientgrupper (äldre och obesa patienter och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, patienter som genomgår neurokirurgi och ASA III/IV patienter se avsnitt 4.2.4).

4.2.2 Anestesi vid hjärtkirurgi

Administrering med manuellt kontrollerad infusion

För doseringsrekommendationer åt patienter som genomgår hjärtkirurgi se tabell 4 nedan:

Tabell 4: Doseringsanvisningar för anestesi vid hjärtkirurgi

INDIKATION	REMIFENTANIL BOLUS INJEKTION (µg/kg)	KONTINUERLIG REMIFENTANILINFUSION (µg/kg/min)	
		Start- hastighet	Vanliga infusionshastigheter
Intubation	Rekommenderas ej	1	-
Underhåll av anestesi			
- Isofluran (startdos 0,4 MAC)	0,5 - 1	1	0,003 - 4
- Propofol (startdos 50 µg/kg/min)	0,5 - 1	1	0,01 - 4,3
Fortsatt postoperativ anestesi, före extubation	Rekommenderas ej	1	0 - 1

Induktion av anestesi

Efter administrering av hypnotika för att uppnå medvetslöshet, ska remifentanil ges med en initial infusionshastighet på 1 µg/kg/min. Användning av remifentanil bolusinjektioner rekommenderas ej vid induktion på patienter som genomgår hjärtoperation. Endotrakeal intubation ska utföras tidigast 5 minuter efter påbörjad infusion.

Underhållsdosering

Efter endotrakeal intubation ska remifentanils infusionshastighet justeras efter patientens behov. Vid behov kan extra bolusdoser ges. Högriskpatienter, såsom patienter som genomgår hjärklaffoperation eller med dålig vänster ventrikulär funktion, ska administreras en maximal bolusdos på 0,5 µg /kg.

Dessa doseringsrekommendationer gäller även vid hypotermisk kardiopulmonell bypass (se avsnitt 5.2).

Samtidig medicinering

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant behovet av hypnotika för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras i enlighet med ovanstående rekommendationer för att undvika en ökning av hemodynamiska effekter (hypotoni och bradykardi). Data saknas för doseringsrekommendationer för användning av remifentanil tillsammans med andra hypnotika än de som anges i tabellen (se avsnitt *Administrering med manuellt kontrollerad infusion (MCI)*, *Samtidig medicinering*).

Riktlinjer för postoperativ patientvård

Fortsättande av remifentanil postoperativt för att uppnå smärtlindring före extubering

Det rekommenderas att remifentanil infusionen fortsätter på den slutliga intraoperativa hastigheten under förflyttningen av patienterna till den postoperativa avdelningen. Vid ankomsten till avdelningen bör patientens smärtlindrings- och sederingsgrad noga observeras och remifentanilinfusionens hastighet justeras enligt patientens individuella behov (för ytterligare information om behandling av intensivvårdspatienter se avsnitt 4.2.3).

Insättande av alternativ smärtlindring före utsättandet av remifentanil

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel. Patienter med förväntad postoperativ smärta bör behandlas med alternativa smärtstillande medel i god tid före utsättande av remifentanil för att terapeutisk effekt ska uppnås. Det rekommenderas därför att val av smärtlindrande medel, dos och tidpunkt för administrering planeras i förväg innan man avlägsnar patienten från ventilatorn.

Riktlinjer för utsättande av remifentanil

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil har hypertoni, skakningar och smärta rapporterats hos hjärtpatienter omedelbart efter att remifentanil har utsatts (se avsnitt 4.8). För att minimera risken för dessa symtom måste adekvat alternativ smärtlindring sättas in (se ovan) innan remifentanilinfusionen avslutas. Infusionshastigheten ska trappas ned med 25 % under minst 10 minuters intervall, tills infusionen är avslutad. Då andningsstödet från ventilatorn avvecklas ska remifentanilinfusionen ej ökas utan endast nedtrappning ske, med tillägg av alternativa analgetika vid behov. Vid hemodynamiska förändringar såsom hypertoni och takykardi rekommenderas behandling med lämpliga alternativa läkemedel.

När andra opioider administreras som en del av en behandling för att överföra patienten till alternativ smärtlindring, måste patienten övervakas noggrant. Nyttan av adekvat postoperativ smärtlindring måste alltid vägas mot den potentiella risken för andningsdepression förknippad med dessa läkemedel.

Administrering med hjälp av "Target-controlled infusion" (TCI)

Induktion och underhåll av anestesi

I samband med TCI ska remifentanil vid induktion och underhåll av anestesi på vuxna ventilerade patienter användas tillsammans med ett hypnotiskt preparat som administreras intravenöst eller via inhalation (se tabell 4 *Doseringsanvisningar för anestesi vid hjärtkirurgi* 4.2.2).

I samband med dessa preparat krävs vanligtvis koncentrationer av remifentanil som ligger i övre delen av det målkoncentrationsområde som används vid allmäknkirurgiska ingrepp, för att uppnå adekvat smärtlindring vid hjärtkirurgi. Blodkoncentrationer upp till 20 nanogram/ml har använts i kliniska studier med titrering av koncentrationen efter patientens individuella behov.

Vid ovan rekommenderade doser reducerar remifentanil signifikant behovet av hypnotika för att upprätthålla anestesi. Därför ska isofluran och propofol administreras enligt rekommendationerna ovan för att undvika en ökning av hemodynamiska effekter (hypotoni och bradykardi) (se tabell 4 *Doseringsanvisningar för anestesi vid hjärtkirurgi* ovan). För information angående blodkoncentrationer av remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion se tabell 2. *Remifentanil blodkoncentrationer (ng/ml) uppskattat vid användandet av Mintos (1997) farmakokinetiska modell* under avsnitt 4.2.1.1.

Riktlinjer för utsättande/fortsättande under den omedelbara postoperativa perioden:

När TCI-infusionen avslutas eller målkoncentrationen minskas vid slutet av det kirurgiska ingreppet kommer spontanandningen sannolikt att återupptas vid beräknade remifentanilkoncentrationer på 1-2 ng/ml. Liksom vid manuellt kontrollerad infusion ska postoperativ smärtlindring med långverkande analgetika upprättas före det kirurgiska ingreppet avslutas (se avsnitt 4.2.1.1) *Riktlinjer för utsättande av remifentanil*).

Remifentanil via TCI rekommenderas inte före behandling av postoperativ smärta eftersom informationen gällande det är otillräcklig.

4.2.3 Användning vid intensivvård

4.2.3.1 Vuxna

Remifentanil kan användas för att ge smärtlindring vid intensivvård av mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter. Sedativa medel bör ges som tillägg vid behov.

Behandling i upp till 3 dagar, med remifentanil, har studerats hos intensivvårdspatienter i noggrant kontrollerade kliniska prövningar. Eftersom patienterna inte studerades längre än tre dagar kunde säkerhet och effekt under långa behandlingstider inte påvisas. Därför rekommenderas inte behandlingstider längre än 3 dagar.

Administrering av remifentanil via TCI rekommenderas inte för intensivvårdspatienter p.g.a. brist på studiedata.

Åt vuxna rekommenderas initialt en infusionshastighet av remifentanil på 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/timme) till 0,15 µg/kg/min (9 µg/kg/timme). Infusionshastigheten ska titreras uppåt genom ökning med 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/timme) för att uppnå önskad grad av sedering och smärtlindring. Minst 5 minuter ska gå mellan varje dosökning. Patientens grad av sedering och smärtlindring ska noggrant observeras, regelbundet utvärderas och infusionshastigheten av remifentanil justeras därefter.

Om en infusionshastighet på 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/timme) är uppnådd och önskad grad av sedering ej åstadkommits, rekommenderas att behandling med lämpligt sedativt läkemedel påbörjas (se nedan). Dosen av sedativt läkemedel ska titreras för att uppnå önskad grad av sedering. Om tillägg av smärtlindring krävs kan infusionshastigheten för remifentanil ökas med 0,025 µg/kg/min (1,5 µg/kg/timme).

Nedanstående tabell sammanfattar initial infusionshastighet och typiska infusionshastigheter som krävs för smärtlindring och sedering hos den individuella patienten:

Tabell 5: Doseringsanvisningar för användning av remifentanil i intensivvården

KONTINUERLIG REMIFENTANIL INFUSION µg/kg/min (µg/kg/h)	
Starthastighet	Intervall
0,1 (6) - 0,15 (9)	0,006 (0,38) - 0,74 (44,6)

Bolusdoser av remifentanil rekommenderas inte inom intensivvården.

Användningen av remifentanil sänker doseringsbehovet för ett samtidigt administrerat sedativt läkemedel. Vanliga inledningsdoser för sedativa läkemedel, vid behov, är angivna nedan:

Tabell 6: Rekommenderad inledningsdos för sedativa läkemedel, vid behov

Sedativt läkemedel	Bolus (mg/kg)	Infusionshastighet (mg/kg/h)
Propofol	upp till 0,5	0,5
Midazolam	upp till 0,03	0,03

För att möjliggöra separat titrering av respektive läkemedel ska de sedativa läkemedlen inte administreras som en blandning.

Tilläggs smärtlindring för ventilerade patienter som genomgår retande behandlingsåtgärder

En ökning av infusionshastigheten kan vara nödvändig för att ge ökad smärtlindring åt ventilerade patienter som genomgår retande och/eller smärtsamma behandlingsåtgärder såsom endotrakeal sugning, såromläggning och fysioterapi. Det rekommenderas att bibehålla en infusionshastighet för

remifentanil på minst 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/timme) under minst 5 minuter innan den retande åtgärden inleds. Ytterligare dosjusteringar kan göras varannan till var femte minut genom höjning med 25 %-50 % i förväg eller vid behov av ökad smärtlindring. En genomsnittlig infusionshastighet på 0,25 µg/kg/min (15 µg/kg/timme) till maximalt 0,74 µg/kg/min (44,4 µg/kg/timme) har administrerats för att ge ökad smärtlindring i samband med retande procedurer.

Övergång till alternativ smärtlindring före utsättandet av remifentanil

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil kan man inte förvänta någon kvardröjande smärtlindrande effekt 5 till 10 minuter efter avslutad tillförsel, oavsett infusionstid. Möjligheten till toleransutveckling och hyperalgesi bör övervägas efter behandling med remifentanil. För att förhindra hyperalgesi och associerade hemodynamiska förändringar bör därför patienterna i tillräckligt god tid före utsättandet av remifentanil ges alternativa smärtstillande och lugnande medel så att medicinernas terapeutiska effekt hinner uppnås. Därför rekommenderas att val av läkemedel, dos och tidpunkt för administrering planeras före utsättandet av remifentanil. Långverkande, intravenösa eller lokala analgetika som kontrolleras av sjuksköterskan eller patienten är alternativa metoder för smärtlindring och ska väljas noggrant enligt patientens behov. Förlängd administration av µ-opioida agonister kan öka toleransutvecklingen.

Riktlinjer för extubering och utsättande av remifentanil

För att säkerställa ett smidigt utsättande av remifentanilbehandlingen rekommenderas att infusionshastigheten för remifentanil stegvis minskas till 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/timme) under upp till en timme före extubering. Efter extubering ska infusionshastigheten minskas med 25 % med minst 10 minuters intervall tills infusionen är avslutad. Under tiden då ventilationsunderstödet avvecklas ska remifentanilinfusionen ej ökas utan endast trappas ned, med tillägg av alternativa analgetika vid behov.

Vid avslutad behandling ska infartskanylen genomspolas eller avlägsnas för att undvika oavsiktlig administrering av remifentanil.

När andra opioider administreras som en del av en behandling för att överföra patienten till alternativ smärtlindring måste patienten övervakas noggrant. Nyttan av en adekvat smärtlindring måste alltid vägas mot en potentiell risk för andningsdepression förenad med dessa läkemedel.

4.2.3.2 Barnpatienter i intensivvård

Användning av remifentanil rekommenderas ej vid intensivvård av barn eftersom tillräckliga data saknas för denna patientgrupp.

4.2.3.3 Intensivvård av patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för ovan rekommenderade doser hos patienter med nedsatt njurfunktion. Detta gäller även vid njurtransplantationsbehandling. Clearance för karboxylsyrametaboliten är emellertid försvagad hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

4.2.4 Speciella patientgrupper

4.2.4.1 Äldre (över 65 år)

Allmänanestesi

Försiktighet bör iaktas vid administrering av remifentanil i denna åldersgrupp. Den initiala startdosen för remifentanil till patienter över 65 år ska vara hälften av den rekommenderade dosen för vuxna och sedan titreras efter patientens individuella behov eftersom en ökad känslighet för den farmakologiska effekten av remifentanil har visats i denna patientgrupp. Denna dosjustering gäller alla faser av anestesi, inklusive induktion, underhåll och omedelbar postoperativ smärtlindring.

Vid administrering med hjälp av TCI hos äldre patienter bör den initiala målkoncentrationen vara 1,5 till 4 ng/ml med efterföljande titrering till avsedd effekt. Detta på grund av den ökade känsligheten för remifentanil hos äldre patienter.

Anestesi vid hjärtkirurgi

Minskning av startdosen krävs inte (se avsnitt 4.2.2).

Intensivvård

Minskning av startdosen krävs inte (se avsnitt *Intensivvård* ovan)

4.2.4.2 Obesa patienter

Vid manuellt kontrollerad infusion till obesa patienter bör remifentanildosen minskas och baseras på idealvikten, eftersom clearance och distributionsvolymen för remifentanil bättre korrelerar med idealvikten än den verkliga vikten.

Vid beräkning av "Lean Body Mass" (LBM) enligt Mintos modell blir LBM sannolikt för lågt beräknad hos kvinnor med "Body Mass Index" (BMI) större än 35 kg/m² och hos män med BMI större än 40 kg/m². Vid administrering via TCI bör remifentanil titreras noggrant efter patientens individuella behov för att undvika underdosering till dessa patienter.

4.2.4.3 Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering behövs ej till patienter med nedsatt njurfunktion, ej heller vid intensivvård, enligt resultat från hittills utförda studier. Clearance för karboxylsyrametaboliten är emellertid försvagad hos dessa patienter.

4.2.4.4 Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga justeringar i initialdosen, med hänseende på den dos som används för friska vuxna, är nödvändig eftersom den farmakokinetiska profilen för remifentanil är oförändrad i denna patientgrupp. Emellertid kan patienter med gravt nedsatt leverfunktion vara något känsligare för remifentanils andningsdepressiva effekter (se avsnitt 4.4). Dessa patienter ska övervakas noggrant och remifentanildosen ska titreras individuellt efter patientens behov.

4.2.4.5 Patienter med neurokirurgi

Begränsad klinisk erfarenhet tyder på att inga särskilda dosrekommendationer behövs för patienter som genomgår neurokirurgiska ingrepp.

4.2.4.6 ASA III/IV patienter

Allmänanestesi

Eftersom de hemodynamiska effekterna av potenta opioider förväntas vara mer uttalade och frekventa hos patienter med ASA III/IV, ska försiktighet iaktas vid administrering av remifentanil till denna patientgrupp. Således rekommenderas en minskning av den inledande dosen och efterföljande titrering till avsedd effekt.

Eftersom tillräckliga data saknas kan dosrekommendationer för barn inte ges.

Vid administrering via TCI ska en målkoncentration på 1,5 - 4 ng/ml användas hos patienter med ASA III eller IV och med efterföljande titrering till avsedd effekt.

Anestesi vid hjärtkirurgi

Initial dosreduktion behövs ej (se avsnitt 4.2.2).

4.2.5 Riktlinjer för infusionshastigheter för remifentanil vid manuellt kontrollerad infusion

Tabell 7: Infusionshastigheter (ml/kg/tim) för remifentanyl

Läkemedels- tillförselhastighet (µg/kg/min)	Infusionshastighet (ml/kg/tim) för lösning med följande koncentrationer			
	20 µg/ml 1 mg/50 ml	25 µg/ml 1 mg/40 ml	50 µg/ml 1 mg/20 ml	250 µg/ml 10 mg/40 ml
0,0125	0,038	0,03	0,015	Rekommenderas ej.
0,025	0,075	0,06	0,03	Rekommenderas ej.
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,6	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

Tabell 8: Infusionshastigheter (ml/tim) för remifentanyl 20 µg/ml lösning

Infusionshastighet (µg/kg/min)	Patientvikt (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0,0125	0,188	0,375	0,75	1,125	1,5	1,875	2,25
0,025	0,375	0,75	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
0,05	0,75	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
0,075	1,125	2,25	4,5	6,75	9,0	11,25	13,5
0,1	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
0,15	2,25	4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
0,2	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0	30,0	36,0
0,25	3,75	7,5	15,0	22,5	30,0	37,5	45,0
0,3	4,5	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0	54,0
0,35	5,25	10,5	21,0	31,5	42,0	52,5	63,0
0,4	6,0	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0

Tabell 9: Infusionshastigheter (ml/tim) för remifentanyl 25 µg/ml lösning

Infusionshastighet (µg/kg/min)	Patientvikt (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0,0125	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,025	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,05	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,075	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,1	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,15	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8	32,4	36,0
0,2	4,8	9,6	14,4	19,2	24,0	28,8	33,6	38,4	43,2	48,0

Tabell 10: Infusionshastigheter (ml/tim) för remifentanil 50 µg/ml lösning

Infusionshastighet (µg/kg/min)	Patientvikt (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,025	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
0,05	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
0,075	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9,0
0,1	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
0,15	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0
0,2	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2	21,6	24,0
0,25	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0
0,5	18,0	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0
0,75	27,0	36,0	45,0	54,0	63,0	72,0	81,0	90,0
1,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0
1,25	45,0	60,0	75,0	90,0	105,0	120,0	135,0	150,0
1,5	54,0	72,0	90,0	108,0	126,0	144,0	162,0	180,0
1,75	63,0	84,0	105,0	126,0	147,0	168,0	189,0	210,0
2,0	72,0	96,0	120,0	144,0	168,0	192,0	216,0	240,0

Tabell 11: Infusionshastigheter (ml/tim) för remifentanil 250 µg/ml lösning

Infusionshastighet (µg/kg/min)	Patientvikt (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0,1	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
0,15	1,08	1,44	1,80	2,16	2,52	2,88	3,24	3,60
0,2	1,44	1,92	2,40	2,88	3,36	3,84	4,32	4,80
0,25	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
0,5	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
0,75	5,40	7,20	9,00	10,80	12,60	14,40	16,20	18,00
1,0	7,20	9,60	12,00	14,40	16,80	19,20	21,60	24,00
1,25	9,00	12,00	15,00	18,00	21,00	24,00	27,00	30,00
1,5	10,80	14,40	18,00	21,60	25,20	28,80	32,40	36,00
1,75	12,60	16,80	21,00	25,20	29,40	33,60	37,80	42,00
2,0	14,40	19,20	24,00	28,80	33,60	38,40	43,20	48,00

4.3 Kontraindikationer

Eftersom Remifentanil B. Braun innehåller glycin, är epidural och intratekal användning kontraindicerat (se avsnitt 5.3).

Remifentanil B. Braun är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot remifentanil och andra fentanyl-analoger eller något annat hjälpämne i läkemedlet.

Remifentanil är kontraindicerat som enda anestesimedel vid induktion av anestesi.

4.4 Varningar och försiktighet

Remifentanil ska administreras endast i utrymmen med fullständig utrustning för övervakning och assistans av respiratorisk och kardiell funktion och av personal som är väl förtrogen med användning av anestesimedel och som kan känna igen och behandla förväntade biverkningar av potenta opioider och är tränade i hjärt-lung-resuskitation. Personalutbildningen bör även inkludera upprättandet och upprätthållande av fria luftvägar och assisterad andning.

Säkerhet och effekt för behandlingar över 3 dagar har inte påvisats eftersom intensivvårdspatienter med mekaniskt assisterad andning inte studerades längre än tre dagar.

Därför rekommenderas att Remifentanil B. Braun inte användas mer än 3 dagar vid intensivvård av patienter.

Snabbt avklingande effekt/Övergång till alternativ smärtlindring

På grund av den mycket snabbt avklingande effekten av remifentanil kan patienterna snabbt återkomma från anestesi och någon kvardröjande smärtlindrande effekt är inte att förvänta 5 till 10

minuter efter avslutad tillförsel. Under administreringen av remifentanil som en μ -opioid agonist bör en möjlig utveckling av tolerans och hyperalgesi beaktas. För att förhindra hyperalgesi och associerade hemodynamiska förändringar bör därför patienterna i tillräckligt god tid före utsättande av remifentanil ges alternativa smärtstillande och lugnande medel så att medicinernas terapeutiska effekt hinner uppnås.

Patienter som genomgår kirurgiska ingrepp med förväntad postoperativ smärta bör få smärtstillande medel före utsättandet av remifentanil. Tillräckligt med tid ska ges för dessa långverkande medel för att uppnå terapeutisk effekt. Val av smärtlindrande medel, dos och tidpunkt bör planeras i förväg och anpassas till patientens förväntade behov med hänsyn till typ av kirurgiskt ingrepp och graden av postoperativ övervakning. När andra opioider administreras som en del i en behandling för att överföra patienten till alternativ smärtlindring, måste nyttan av adekvat smärtlindring alltid vägas mot den potentiella risken för andningsdepression förenad med dessa läkemedel.

Utsättande av behandling och abstinenssyndrom

Upprepad administrering med korta intervall i längre perioder kan leda till utveckling av abstinenssyndrom efter avslutad behandling. Symptom på utsättandet av remifentanil inkluderande takykardi, hypertoni och agitation har rapporterats sällan vid plötsligt avbrytande, särskilt efter förlängd administrering under längre än tre dagars tid. I de rapporterade fallen har återinsättning och gradvis minskning av infusionen varit fördelaktig. Remifentanil B. Braun rekommenderas inte för användning i mer än 3 dagar vid intensivvård av patienter med mekanisk assisterad andning.

Muskelrigiditet – prevention och behandling

Muskelrigiditet kan inträffa vid rekommenderade doser. I likhet med andra opioider är incidensen av muskelrigiditet relaterad till dosen och administreringshastigheten. Bolusinjektioner ska därför ges under minst 30 sekunder. Muskelrigiditet inducerad av remifentanil bör behandlas med hänsyn till patientens kliniska tillstånd med lämpliga stödjande åtgärder, inkluderat assisterad ventilation. Uttalad muskelrigiditet som inträffar under induktion av anestesi ska behandlas med neuromuskulärt blockerande medel och/eller tillägg av hypnotika. Muskelrigiditet som förekommer under användning av remifentanil som smärtlindande, kan behandlas genom avbrytande eller minskande av remifentanils infusionshastighet.

Muskelrigiditeten upphör inom några minuter efter att remifentanilinfusionen avbrutits. Alternativt kan en μ -opioidantagonist ges, som emellertid även kan upphäva eller försvaga remifentanils smärtlindrande effekt.

Andningsdepression - preventiva åtgärder och behandling

Djup smärtlindring medför, liksom alla potenta opioider, påtaglig andningsdepression. Remifentanil ska därför endast användas i utrymmen där resurser för övervakning och behandling av respiratorisk depression finns tillgängliga. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med nedsatt lungfunktion och hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter kan vara lite känsligare för remifentanils andningsdepressiva effekter. Dessa patienter ska övervakas noggrant och remifentanildosen titreras enligt patientens individuella behov.

Vid andningsdepression ska lämpliga åtgärder vidtas bland annat genom att minska infusionshastigheten med 50 % eller tillfälligt avbryta infusionen. Till skillnad från andra fentanylanaloger har remifentanil inte visats orsaka återkommande andningsdepressioner, ej heller efter långvarig administrering. I samband med oväntade händelser (t.ex. oavsiktlig administrering av bolusdoser (se avsnitt nedan) och samtidig administrering långverkande opioider) har respiratorisk depression som förekommit 50 minuter efter avbrytande av infusionen rapporterats. Eftersom många faktorer kan påverka postoperativ återhämtning är det viktigt att försäkra att patienten uppnår full medvetandegrad och adekvat spontanandning innan patienten lämnar uppvakningsavdelningen.

Kardiovaskulära effekter

Hypotoni och bradykardi som kan orsaka asystoli och hjärtstillestånd (se avsnitt 4.5 och 4.8), kan minskas genom att sänka infusionshastigheten av remifentanil eller minska doseringen på övriga samtidigt administrerade anestesimedel eller genom att tillföra intravenös vätska, vasopressiva medel eller antikolinergika.

Försvagade, hypovolemiska och äldre patienter är mer känsliga för remifentanils kardiovaskulära effekter.

Oavsiktlig tillförsel

En tillräcklig mängd remifentanil kan finnas kvar i infusionssystemets dödvolum och/eller i infartskanylen för att åstadkomma andningsdepression, apné och/eller muskelrigiditet om slangen genomspolas med intravenös vätska eller andra medel. Detta kan undvikas genom att administrera remifentanil via en i.v. slang avsedd för snabbt flöde eller via en separat i.v. slang, som avlägsnas efter att tillförseln avslutats.

Nyfödda/spädbarn

Det finns begränsade data tillgängliga av användning till nyfödda och spädbarn under 1 år (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1).

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Remifentanil metaboliseras inte via plasmakolinesteras. Således förväntas inga interaktioner ske med läkemedel som metaboliseras via detta enzym.

I likhet med andra opioider minskar remifentanil behovet av inhaleda eller intravenösa anestesimedel och bensodiazepiner som krävs för anestesi, oavsett om det administreras manuellt eller med hjälp av TCI, (se avsnitt 4.2). Samtidig tillförsel av läkemedel som påverkar CNS kan, om doserna inte reduceras, medföra en ökad förekomst av biverkningar av dessa läkemedel.

Erfarenheterna avseende interaktioner med andra opioider i samband med anestesi är mycket begränsade. Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

Den kardiovaskulära effekten av remifentanil (hypotoni och bradykardi) kan förstärkas hos patienter som samtidigt behandlas med kardiodepressiva läkemedel, såsom betablockerare och kalciumantagonister (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Samtidig administrering av remifentanil med serotonerga medel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan öka risken för serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av MAO-hämmare. Irreversibla MAO-hämmare ska sättas ut minst 2 veckor före användningen av remifentanil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga välkontrollerade studier om användning av remifentanil på gravida kvinnor. Remifentanil B. Braun skall endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger risken för fostret.

Förlossning

Tillräckliga data saknas för att rekommendera användning av remifentanil vid förlossning och kejsarsnitt, eftersom det är klarlagt att remifentanil passerar över placenta och fentanyl-analoger kan orsaka andningsdepression hos barnet. Om remifentanil ändå administreras måste patienten och det nyfödda barnet övervakas för tecken på alltför kraftig sedering eller andningsdepression (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte klarlagt om remifentanil utsöndras i modersmjölken. Eftersom fentanylanaloger utsöndras i modersmjölk och remifentanilbesläktad substans påträffades i mjölk hos lakterande råttor som fått remifentanil, bör ammande mödrar rådas att göra ett 24 timmars långt amningsuppehåll efter administrering av remifentanil.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Remifentanil påverkar märkbart förmågan att köra bil och använda maskiner. Läkaren skall bedöma när sådana aktiviteter kan återupptas. Om patienten förväntas skrivas ut tidigt efter administration av remifentanil, efter behandling med anestetika, ska patienten rådas att inte köra bil eller handha maskinell utrustning. Det rekommenderas att patienten har sällskap hem och att patienten avråds från att dricka alkohol.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av remifentanil är sådana som direkt kan härledas till farmakologin hos μ -opioidagonister. Dessa biverkningar upphör inom några minuter efter avslutad tillförsel eller vid sänkt infusionshastighet.

Följande frekvenser har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1000$ till $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Förekomstfrekvensen är angiven inom varje enskilt organsystem nedan:

Immunsystemet

Sällsynta:	överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi har rapporterats hos patienter som fått remifentanil tillsammans med ett eller flera anestesimedel
------------	--

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens:	läkemedelsberoende, abstinenssyndrom
----------------------	--------------------------------------

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	skeletala muskelrigiditet
Sällsynta:	sederig (under återhämtning efter allmän anestesi)
Ingen känd frekvens:	kramper

Hjärtat

Vanliga:	bradykardi
Sällsynta:	asystoli/hjärtstillestånd som föregås av bradykardi hos patienter som behandlats med remifentanil tillsammans med andra anestesimedel
Ingen känd frekvens:	atrioventrikulärt block, arytm

Blodkärl

Mycket vanliga:	hypotoni
Vanliga:	postoperativ hypertoni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga:	akut andningsdepression, apné, hosta
Mindre vanliga:	hypoxi

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:

illamående, kräkning

Mindre vanliga:

förstoppning

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:

klåda

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga:

postoperativa frossbrytningar

Mindre vanliga:

postoperativ värk

Ingen känd frekvens:

toleransutveckling

Utsättning av behandlingen

Utsättningssymtom av remifentanil inkluderande takykardi, hypertension och agitation har rapporterats i sällsynta fall vid snabbt avbrytande, särskilt efter långvarig administrering längre än 3 dagar (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Liksom med all potent opioidanalgetika skulle en överdos yppa sig som en förlängning på de farmakologiskt förväntade effekterna av remifentanil. Beroende på remifentanils mycket korta effektduration är eventuella skadliga effekter p.g.a. överdosering begränsade till tidpunkten omedelbart efter administreringen. Patienter återhämtar sig snabbt efter att tillförseln avbrutits och normalisering sker inom 10 minuter.

I händelse av överdosering eller misstänkt sådan, ska följande åtgärder vidtas: avbryt tillförseln av remifentanil, upprätthåll fri luftväg, påbörja assisterad eller kontrollerad ventilation med syrgas och upprätthåll adekvat kardiovaskulär funktion. Om andningsdepressionen är förenad med muskelrigiditet, kan en neuromuskulär blockerare behöva ges för att underlätta den assisterade eller kontrollerade andningen. Intravenös vätska och vasopressiva medel för behandling av hypotoni och andra stödjande åtgärder kan behöva ges.

En intravenös administration av en opioidantagonist, så som naloxon, kan ges som specifik antidot som tilläggsbehandling till ventileringsstödet för att behandla allvarlig andningsdepression och muskelrigiditet. Andningsdepressionens duration till följd av en överdos av remifentanil överskrider sannolikt inte effektdurationen av en opioidantagonist.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioidanestetika

ATC-kod: N01AH06

Remifentanil är en selektiv μ -opioidagonist med snabbt tillslag och mycket kort effektduration. Den μ -opioida effekten av remifentanil motverkas av antagonister till narkotiska medel såsom naloxon.

Histaminbestämningar hos patienter och friska försökspersoner har inte visat några förhöjda histaminnivåer efter administrering av remifentanilbolusdoser upp till 30 µg/kg kroppsvikt.

Nyfödda/spädbarn (<1 år):

I en randomiserad (förhållandet 2:1, remifentanil:halotan), öppen, parallell, multicenterstudie på 60 spädbarn och nyfödda ≤8 veckor (medelålder 5,5 veckor) med ASA fysisk status

I-II som genomgick pyloromyotomi, jämfördes effekten och säkerheten av remifentanil (givet som 0,4 µg/kg/min i initial kontinuerlig infusion samt kompletterande doser eller ändring av infusionshastigheten efter behov) med halotan (givet som 0,4 % med ökning efter behov). Underhåll av anestesi erhöles genom tilläggsadministrering av 70 % dikväveoxid (N₂O) samt 30 % syrgas. Uppvakningstiderna var bättre i remifentanilgrupperna relativt till halotangrupperna (inte signifikant).

Total Intravenös anestesi (TIVA) - barn i åldrarna 6 månader till 16 år:

TIVA med remifentanil i pediatrik kirurgi jämfördes med inhalationsanestesi i tre randomiserade, öppna studier. Resultaten är summerade i nedanstående tabell.

Kirurgiskt ingrepp	Ålder (år), (N)	Studieförhållanden (underhåll)	Extubering (min) (medeltal (SD))
Nedre buk/urologisk kirurgi	0,5-16 (120)	TIVA: propofol (5-10 mg/kg/tim) + remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	11,8 (4,2)
		Inhalationsanestesi: sevofluran (1,0-1,5 MAC) och remifentanil (0,125-1,0 µg/kg/min)	15,0 (5,6) (p<0,05)
ÖNH-kirurgi	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/tim) + remifentanil (0,5 µg/kg/min)	11 (3,7)
		Inhalationsanestesi: desfluran (1,3 MAC) och N ₂ O-blandning	9,4 (2,9) Inte signifikant
Allmän- eller ÖNH-kirurgi	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0,2-0,5 µg/kg/min) + propofol (100-200 µg/kg/min)	Jämförbara extuberingstider (baserat på begränsade data)
		Inhalationsanestesi: sevofluran (1-1,5 MAC) + N ₂ O-blandning	

I studien på nedre buk/urologisk kirurgi vilken jämförde remifentanil/propofol med remifentanil/sevofluran, förekom hypotension signifikant oftare med remifentanil/sevofluran och bradykardi signifikant oftare med remifentanil/propofol. I studien på ÖNH-kirurgi vilken jämförde remifentanil/propofol med desfluran/dikväveoxid, sågs en signifikant högre hjärtfrekvens hos försökspersoner som fick desfluran/dikväveoxid jämfört med remifentanil/propofol samt med utgångsvärden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter administrering av rekommenderade remifentanildoser är den effektiva biologiska halveringstiden 3-10 minuter. Genomsnittlig clearance av remifentanil hos unga friska vuxna är 40 ml/min/kg, centrala distributionsvolymen är 100 ml/kg och distributionsvolymen vid steady state är 350 ml/kg. Inom rekommenderat doseringsintervall är blodkoncentrationen av remifentanil proportionell mot dosen. För varje ökning av infusionshastigheten med 0,1 µg/kg/min, förhöjs blodkoncentration av remifentanil med 2,5 ng/ml. Plasmaproteinbindningen för remifentanil är ungefär 70 %.

Metabolism

Remifentanil är en så kallad estermetaboliserad opioid, som metaboliseras av icke-specifika blod- och vävnadsesteraser. Remifentanil metaboliseras till en väsentligen inaktiv karboxylsyrametabolit, (med aktiviteten 1/4600-del i jämförelse med remifentanil).

Kliniska studier på människor tyder på att all farmakologisk aktivitet härrör från modersubstansen. Därför har denna metabolits aktivitet ingen klinisk betydelse. Halveringstiden för denna metabolit hos friska vuxna är 2 timmar. Hos patienter med normal njurfunktion utsöndras ca 95 % av remifentanil som karboxylsyrametabolit i urinen. Remifentanil är inte ett substrat för plasmakolinesteras.

Passage genom placenta och till mjölk

I kliniska studier på människor var moderns medelkoncentrationer av remifentanil ca två gånger högre än hos fostret. I vissa fall var emellertid fostrets koncentrationer lika stora som hos modern. Navel artär-ven förhållandet av remifentanilkoncentrationen i fostret var cirka 30 %, vilket tyder på metabolism av remifentanil i det nyfödda barnet. Remifentanil-relaterad substans passerar över i mjölken hos lakterande råttor.

Anestesi vid hjärtkirurgi

Clearance för remifentanil reduceras med ungefär 20 % vid hypotermisk (28°C) kardiopulmonell bypass. Eliminationsclearance minskar med 3 % för varje grad som kroppstemperaturen sjunker.

Nedsatt njurfunktion

Den snabba återhämtningen efter remifentanilbaserad sedering och smärtlindring påverkas inte av njurtillståndet.

Remifentanils farmakokinetik förändras inte signifikant hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion inte ens efter administration i upp till 3 dagar vid intensivvård.

Clearance för karboxylsyrametaboliten reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos intensivvårdspatienter med måttlig till svår nedsatt njurfunktion, kan koncentrationen av karboxylsyrametaboliten öka till 100 gånger nivån av remifentanil vid steady state. Kliniska data visar att ackumulering av metaboliten inte resulterar i kliniskt relevanta μ -opioideffekter även efter behandling av dessa patienter med remifentanilinfusion upp till 3 dagar. Det finns inga data, upp till dagsdata, på säkerhet och farmakokinetisk aktivitet för metaboliten efter infusion av remifentanil under mer än 3 dagar hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Det finns inga data som talar för att remifentanil extraheras under njurtransplantationsbehandling. Karboxylsyrametaboliten extraheras under hemodialys med 25 – 35 %. Hos patienter med anuri stiger halveringstiden för karboxylsyrametaboliten till 30 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Remifentanils farmakokinetik förändras inte hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och som väntar på levertransplantation eller under anhepatisk fas vid pågående levertransplantation. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan vara något mer känsliga för remifentanils andningsdepressiva effekter. Denna patientgrupp ska övervakas noggrant och remifentanildosen ska titreras individuellt efter patientens behov.

Barnpatienter

Medelclearance och distributionsvolymen vid steady state för remifentanil är förhöjd hos yngre barn och sjunker till unga friska ungdomars värden vid 17 års ålder. Halveringstiden för remifentanil hos nyfödda barn skiljer sig inte signifikant från halveringstiden för unga friska ungdomar. Förändringar av den analgetiska effekten efter förändring av infusionshastigheten är snabb och densamma som hos ungdomar. Farmakokinetiken för karboxylmetaboliten är densamma hos barn mellan 2-17 år och som vuxna efter korrigering för skillnad i kroppsvikt.

Äldre

Clearance för remifentanil är något lägre (ca 25 %) hos äldre patienter (över 65 års ålder) jämfört med yngre patienter. Den farmakodynamiska aktiviteten ökar med stigande ålder. Hos äldre är EC_{50} för bildande av delta-vågor vid elektroencefalogram (EEG) 50 % lägre än hos yngre patienter. Därför ska den initiala dosen reduceras med 50 % till äldre patienter och sedan noggrant titreras efter patientens individuella behov.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I likhet med andra opioidagonister har remifentanil visats förlänga aktionspotentialen i isolerade Purkinjefibrer från hund. Inga effekter noterades vid koncentrationer på 0,1 mikromolar (38 ng/ml). Denna effekt noterades vid koncentrationer på 1 mikromolar (377 ng/ml) och var statistiskt signifikant vid en koncentration av 10 mikromolar (3770 ng/ml). De här koncentrationerna är 12 respektive 119 gånger högre än de högsta sannolika fria koncentrationerna (eller 3 respektive 36 gånger högre än de högsta sannolika koncentrationerna i helblod) efter behandling med den högsta rekommenderade terapeutiska dosen.

Akut toxicitet

Förväntade tecken på μ -opioid toxicitet har observerats i studier på hos icke-ventilerade möss, råttor och hundar efter administration av stora intravenösa engångsbolusdoser av remifentanil. I dessa studier överlevde den mest känsliga arten, hanrättan, vid given dos på 5 mg/kg. Intrakraniella blödningar, hos hundar, orsakade av hypoxi återgick inom 14 dagar efter avslutad dosering.

Kronisk toxicitet

Bolusdoser av remifentanil administrerat till icke-ventilerade råttor och hundar resulterade i andningsdepression inom alla doseringsgrupper och i reversibla intrakraniella blödningar hos hundar. Efterföljande undersökningar visade att mikrobildningarna orsakades av hypoxi och var inte specifika för remifentanil. Vid infusionsstudier på icke-ventilerade råttor och hundar sågs inga mikrobildningar, eftersom dessa studier utfördes vid doser som inte orsakade allvarlig andningsdepression. Det kan härledas från prekliniska studier att andningsdepression och associerade tillstånd är de mest troliga orsakerna till potentiellt allvarliga biverkningar hos människor.

Intratekal administrering till hund av enbart en glycinformulering (dvs. utan remifentanil) orsakade agitation, smärta, dysfunktion av bakbenen och koordinationsstörningar. Dessa sekundära effekter anses beror på hjälpämnet glycin. På grund av bättre blodbuffrande egenskaper, snabb utspädning och låg glycin-koncentration i Remifentanil B. Braun-sammansättningen har dessa resultat inte någon klinisk relevans för intravenös administrering av Remifentanil B. Braun.

Reproduktiva toxicitetsstudier

Studier på råttor och kaniner över överföringen via placenta visade att ungarna exponeras för remifentanil och/eller dess metaboliter under tillväxten och utvecklingen. Remifentanilrelaterad substans överförs till modersmjölken på lakterande råttor.

Remifentanil har visats minska fertiliteten hos hanrättor vid daglig intravenös injektion under minst 70 dagar i doser på 0,5 mg/kg, eller ca 250 gånger den maximala rekommenderade bolusdosen för människor på 2 μ g/kg. Fertiliteten hos honrättor påverkades inte vid doser upp till 1 mg/kg då det administrerades under minst 15 dagar före parning. Inga teratogena effekter har observerats på remifentanildoser upp till 5 mg/kg hos råttor och 0,8 mg/kg hos kaniner. Administrering av remifentanil till rätta under sen dräktighet och laktationsperiod vid doser upp till 5 mg/kg i.v. visade ingen signifikant effekt på överlevnad, utveckling eller reproduktionsförmåga hos F₁-generationen.

Genotoxicitet

Remifentanil har inte visat några positiva resultat i ett antal *in vitro* och *in vivo* genotoxicitetsstudier, förutom i ett *in-vitro* muslymfomtest, som visade ett positivt resultat vid metabolisk aktivering. Eftersom resultatet från muslymfomtestet inte kunnat bekräftas i ytterligare *in vitro* och *in vivo* tester, bedöms inte remifentanilbehandling utgöra en genotoxisk risk för patienter.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier av karcinogenicitet har inte utförts med remifentanil.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Remifentanil B. Braun får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Läkemedlet får inte blandas med Ringer-laktatinjektion eller i lösning av Ringerlaktat och glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning. Remifentanil B. Braun får inte blandas med propofol i samma intravenösa lösning. Se avsnitt 6.6 för kompatibilitet vid tillförsel via i.v.-kateter med rinnande flöde.

Administrering av Remifentanil B. Braun i samma intravenösa infart som blod/serum/plasma rekommenderas inte eftersom icke-specifika esteraser i blodprodukter kan leda till hydrolys av remifentanil till dess inaktiva metabolit.

Remifentanil B. Braun får inte blandas med andra läkemedel före tillförsel.

6.3 Hållbarhet

I försäljningsförpackningen:

Remifentanil B. Braun 1 mg: 2 år

Remifentanil B. Braun 2 mg: 2 år

Remifentanil B. Braun 5 mg: 2 år

Efter rekonstitution/utspädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av rekonstituerad lösning har visats i 24 timmar vid 25° C. Ur mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid förvaring i 2 till 8° C, om inte spädning utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar för rekonstituerad/utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Remifentanil B. Braun 1 mg: 4 ml ofärgad injektionsflaska av glas, typ I, med gummipropp i bromobutyl och skyddslock

Remifentanil B. Braun 2 mg: 6 ml ofärgad injektionsflaska av glas, typ I, med gummipropp i bromobutyl och skyddslock

Remifentanil B. Braun 5 mg: 10 ml ofärgad injektionsflaska av glas, typ I, med gummipropp i bromobutyl och skyddslock

Förpackningsstorlekar: 5 injektionsflaskor per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution:

Remifentanil B. Braun bereds för intravenöst bruk genom tillsatts av rätt volym (angivet i tabellen nedan) av en av de nedan angivna spädningsvätskorna för att få en rekonstituerad lösning med en koncentration på 1 mg/ml.

Styrka	Volym spädningsvätska som ska tillsättas	Den rekonstituerade lösningens koncentration
Remifentanil B. Braun 1 mg	1 ml	1 mg/ml
Remifentanil B. Braun 2 mg	2 ml	1 mg/ml
Remifentanil B. Braun 5 mg	5 ml	1 mg/ml

Skaka lösningen tills den fullständigt har löst sig. Den rekonstituerade lösningen ska vara klar, färglös och fri från synliga partiklar.

Fortsatt utspädning:

Efter rekonstitution kan Remifentanil B. Braun 1 mg/2 mg/5 mg lösningen spädas ytterligare (se avsnitt 6.3 för förvaringsanvisningar för rekonstituerad/utspädd produkt och nedan för rekommenderade spädningsvätskor)

För manuellt kontrollerad infusion kan detta läkemedel spädas ytterligare till koncentrationer på 20 till 250 µg/ml (50 µg/ml är den rekommenderade spädningen för vuxna och 20 till 25 µg/ml för barnpatienter i åldern 1 år och mera).

Rekommenderad spädning för Remifentanil B. Braun vid målinriktad infusion TCI är 20 - 50 µg /ml.)

Spädningen är beroende på infusionspumpens tekniska prestanda och patientens förväntade remifentanilbehov.

För spädning bör någon av injektionsvätskorna som anges nedan användas:

- Vatten för injektionsvätskor
- glukos 50 mg/ml (5%)
- glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska lösning och 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid injektionsvätska lösning
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvätska lösning

Följande intravenösa lösningar kan också användas vid administrering i en i.v.-kateter med rinnande flöde:

- Ringer-laktatlösning
- Ringer-laktat och glukos 50 mg/ml (5%), injektionsvätska, lösning

Remifentanil B. Braun är kompatibelt med propofol vid administrering i en i.v.-kateter med rinnande flöde.

Inga andra lösningar får användas.

Kontrollera lösningen visuellt för små partiklar före administrering. Lösningen får endast användas om lösningen är klar och fri från partiklar.

Intravenösa remifentanillösningar bör helst beredas precis innan administrering (se avsnitt 6.3). Detta läkemedel är avsett för engångsbruk. Oanvänt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadress:
34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 43693

2 mg: 43694

5 mg: 43695

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet 2010-12-10

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-09-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-05